



Uso de Modelos de Linguagem Artificial para interpretação de Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas e identificação de Talassemias.

Paulo Vitor Perminio¹; [0000-0001-6492-0269](tel:0000-0001-6492-0269)
Paula Carraro Eduardo de Castro¹; [0000-0002-9447-5992](tel:0000-0002-9447-5992)
Gabriela Caravana Silva São Thiago¹; [0009-0000-1784-9957](tel:0009-0000-1784-9957)
Carolina Batista¹; [0009-0004-3155-0950](tel:0009-0004-3155-0950)
Maria Eduarda Souza Maciel Alvarenga¹; [0009-0003-6916-5348](tel:0009-0003-6916-5348)
Fernanda Martins de Almeida¹; [0000-0001-7193-2794](tel:0000-0001-7193-2794)
Victor Pires Faria¹; [0009-0008-7362-5622](tel:0009-0008-7362-5622)
Rodrigo Cesar Carvalho Freitas¹; [0000-0002-8882-6960](tel:0000-0002-8882-6960)

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.
pauloperminioc@gmail.com

Resumo: Os Modelos de Linguagem Artificial estão cada vez mais permeando a sociedade. Na área médica eles possuem ampla utilidade, em que se destaca a interpretação de exames laboratoriais. Entre os exames em que os MLA podem ser aplicados está a Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas, exame clássico na avaliação de hemoglobinopatias como as Talassemias. As talassemias são quadros que acontecem devido a uma variação genética nos genes codificadores das cadeias alfa ou beta da hemoglobina, podendo cursar de forma assintomática ou até mesmo causar morte fetal. Através da criação de casos clínicos fictícios, em que foram utilizados dados de duas revisões sistemáticas do Pubmed, o MLA ChatGPT 3.5 foi submetido a um prompt de entrada baseado no modelo de Few-Shot Learning e as suas respostas foram avaliadas na realização do diagnóstico de talassemias. As respostas foram consideradas satisfatórias nos quadros de Beta Talassemia Menor e Maior, na Doença da Hemoglobina H e na Alfa Talassemia Maior, em que o MLA obteve 100% de precisão diagnóstica. Já os casos de Alfa Talassemia Mínima e Alfa Talassemia Menor o MLA ChatGPT apresentou resultados incorretos e insatisfatórios ao errar os dois casos. Esses erros podem ser atribuídos ao fato de que essas duas talassemias em específico podem cursar de forma assintomática e ter eletroforese de hemoglobinas semelhantes a normalidade. A partir da análise das respostas do MLA, pode-se inferir que o ChatGPT apresenta acurácia positiva para identificação de talassemias, com ênfase nas Beta Talassemias. Além disso, em todas as respostas ele adiciona informações pertinentes ao clínico, como encaminhamento para hematologista e realização de testes genéticos. No mais, é necessário o aperfeiçoamento dos prompts e que mais estudos sejam realizados, com mais testes em MLA diferentes e com uma amostragem maior de casos e situações, para poder definir a real aplicabilidade dessas ferramentas no diagnóstico de Talassemias.

Palavras-chave: Talassemia. Alfa Talassemia. Beta Talassemia. Eletroforese de Proteínas Sanguíneas. Inteligência Artificial.



INTRODUÇÃO

Os Modelos de Linguagem Artificial (MLA) como Chat-GPT são ferramentas de uso cotidiano para grande parte da população mundial. Existem diversas aplicabilidades para essas ferramentas, das quais podemos destacar seu uso na interpretação de exames laboratoriais complexos como a eletroforese de hemoglobinas, que é fundamental no diagnóstico de diversas doenças (KAESTENER, 2020).

As talassemias fazem parte das hemoglobinopatias e acontecem em decorrência de uma variação genética que causa uma desproporcionalidade nas cadeias alfa e beta das hemoglobinas, o que pode causar hemólise intravascular e variabilidade clínica, que cursa desde o paciente assintomático até morte fetal. As Hemoglobinas se formam a partir da ligação entre cadeias Alfas com outras cadeias, e preferencialmente as ligações são feitas com as cadeias Beta (HbA), Delta (HbA2) e a Gama (HbF) respectivamente. Em quadros de Alfa Talassemia Maior ou Doença da HbH temos a formação dos chamados Tetrâmeros de Barts (HbH), que tem alta afinidade por oxigênio e acaba por não dissociar suas cadeias e afetar a oxigenação dos tecidos (Quadro 1) (HORVEI; MACKENZIE; KHARBANDA, 2021).

Quadro 1 – Distribuição das Hemoglobinas em um paciente normal

Tipo	Cadeias α	Cadeias Conjugadas	Distribuição Normal
HbA	4 cadeias α	2 cadeias β	97%
HbA2	4 cadeias α	2 cadeias δ	2%
HbF	4 cadeias α	2 cadeias γ	1%
HbH	Não possui	4 cadeias β	0%

Fonte: Autores (2023)

A identificação das talassemias é algo complexo e que exige uma análise precisa dos tipos de hemoglobinas presentes no paciente. O objetivo desse trabalho é avaliar a efetividade dos MLA na interpretação da eletroforese quantitativa de hemoglobina e na identificação das talassemias, visto que essas ferramentas podem auxiliar o clínico a ter uma precisão maior na interpretação desses exames e acelerar o diagnóstico e tratamento dos pacientes com o quadro grave talassêmico.



MÉTODOS

Neste trabalho idealizamos casos clínicos adaptados das informações disponíveis na literatura pesquisada no Pubmed em conjunto com dados do Uptodate, em que cada caso está representado um tipo diferente de Talassemia. Para a criação dos casos clínicos foram filtrados artigos dos últimos 5 anos da plataforma Pubmed, incluídas apenas revisões sistemáticas e revisões de literatura, pesquisadas a partir do MeSH Terms “Alpha Talassemia”; “Beta Talassemia” e “Thalassemia”, e com a exclusão dos artigos repetidos nas pesquisas, foram selecionados duas revisões para embasar os casos clínicos. Em cada caso criado existe uma eletroforese de hemoglobinas diferente, feita de forma quantitativa, em que é esperado um diagnóstico específico de acordo com as porcentagens ofertadas (Quadro 2). Este trabalho utiliza o MLA da Open AI® ChatGPT 3.5, que foi submetido a um prompt no modelo Few-Shot Prompting aperfeiçoado por Touvron et al. 2023, de forma com que o MLA possa interpretar a eletroforese a partir do aprendizado com um modelo normal.

Quadro 2 – Casos criados para interpretação do MLA

Caso	Tipo	Distribuição de Cadeias	HbA	HbA2	HbF	HbH
Caso 1	Beta Talassemia Menor	α (aa/aa) β (b/b ⁰) / γ (y/y)	90%	6%	4%	0%
Caso 2	Beta Talassemia Maior	α (aa/aa) β (b ⁰ /b ⁰) / γ (y/y)	0%	8%	92%	0%
Caso 3	Alfa Talassemia Mínima	α (aa/a-) β (b/b) / γ (y/y)	96%	3%	1%	0%
Caso 4	Alfa Talassemia Menor	α (aa/--) ou α (a-/a-) β (b/b) / γ (y/y)	95%	2%	2%	1%
Caso 5	Doença da Hemoglobina H	α (a/--) β (b/b) / γ (y/y)	65%	4%	1%	30%
Caso 6	Alfa Talassemia Maior	α (--/--) β (b/b) / γ (y/y)	0%	0%	0%	95% + Hb Portland (2 ζ + 2 γ)

Fonte: Adaptado: Uptodate (2023). ALI et al., (2021). VIPRAKASIT; EKWATTANAKIT, (2018).

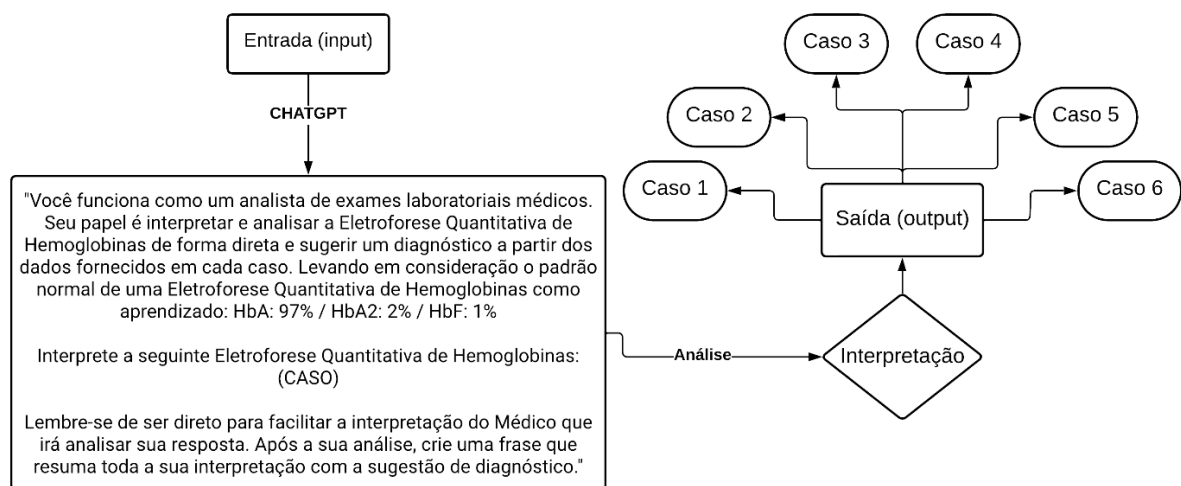


Através das respostas obtidas, foi realizada uma análise descritiva do desempenho do MLA na interpretação e identificação dos quadros clínicos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram obtidos das respostas do MLA a partir da estratégia de prompt Few-Shot Learning, que consiste em fornecer aos Chatbots uma demonstração de conhecimento esperado no contexto incluído, no caso, a interpretação de eletroforese quantitativa de hemoglobinas (TOUVRON et al., 2023). O MLA utilizado nessa pesquisa foi o ChatGPT 3.5 submetido ao prompt da Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de Entrada e Saída com demonstração do Prompt utilizado



Fonte: Autores (2023)

Os resultados dos casos de Beta Talassemia (Caso 1 e Caso 2) foram relativamente aceitáveis, com destaque para apenas um erro no Caso 2, em que o MLA sugere Anemia Falciforme como possível diagnóstico junto a Beta Talassemia Maior (Tabela 1). A Anemia Falciforme não pode ser incluída como possível diagnóstico nesse caso em específico por conta da ausência de células falcêmicas (HbS). A identificação é importante pois pacientes portadores de Beta Talassemia podem apresentar uma grande variedade clínica, desde anemia microcítica leve em Beta Talassemia Menor, até anemia microcítica grave e hipertrofia de medula óssea em casos de Beta Talassemia Maior (VIPRAKASIT; EKWATTANAKIT, 2018). O MLA testado demonstrou capacidade satisfatória de identificar os 2 tipos diferentes de Beta



Talassemia propostos, além de destacar a sugestão de continuidade na propedêutica do paciente propostos por esse modelo, com indicação de testes genéticos e encaminhamento para hematologista.

Tabela 1 – Resultado de Saída do MLA de acordo com Caso 1 e 2 e diagnóstico esperado.

Caso	Diagnóstico Esperado	Saída (resposta do MLA)
Caso 1	Beta Talassemia Menor	“A Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas mostra uma redução significativa na proporção de HbA (90% em vez de 97%) e um aumento na HbA2 (6% em vez de 2%) e HbF (4% em vez de 1%). Não há presença de HbH. Esses resultados sugerem a possibilidade de uma beta-talassemia menor , uma condição hereditária caracterizada por uma produção reduzida de hemoglobina beta. Recomenda-se realizar testes adicionais, como a análise de mutações genéticas, para confirmar o diagnóstico.”
Caso 2	Beta Talassemia Maior	“A Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas revela uma ausência completa de HbA (0%) e uma elevação significativa de HbA2 (8%) e HbF (92%). Não há presença de HbH. Esses resultados são altamente sugestivos de uma beta-talassemia major ou anemia falciforme , doenças genéticas graves que afetam a produção de hemoglobina. É essencial confirmar o diagnóstico por meio de testes genéticos adicionais e iniciar um tratamento adequado com o acompanhamento de um hematologista.”

Fonte: Autores (2023); OpenAI (2023)

Na Alfa Talassemia o MLA obteve resultados errados nos casos de Alfa Talassemia Mínima e Menor (Caso 3 e Caso 4). Os resultados negativos nesses casos podem ser atribuídos ao fato de que a Alfa Talassemia Mínima (Tabela 2) e a Menor tem eletroforeses de hemoglobinas semelhantes a normalidade, e podem ser confundidas com um paciente normal. Entretanto, esse fato não é preocupante pois muitas vezes esses quadros podem cursar de forma assintomática ou com Anemia Microcítica Leve na Alfa Talassemia Menor (Tabela 3) (WICKRAMASINGHE et al., 1984).

Tabela 2 – Resultado de Saída do MLA de acordo com Caso 3 e diagnóstico esperado.

Caso	Diagnóstico Esperado	Saída (resposta do MLA)
Caso 3	Alfa Talassemia Mínima	“A Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas indica um perfil quase normal, com uma pequena elevação na proporção de HbA2 (3% em vez de 2%), mas dentro de limites aceitáveis. Não há presença de HbH. Esses resultados são consistentes com uma variação leve, como a traço falciforme ou uma beta-talassemia menor . No entanto, é importante considerar o histórico clínico do paciente e realizar outros testes, se necessário, para confirmar o diagnóstico.”

Fonte: Autores (2023); OpenAI (2023)



Tabela 3 – Resultado de Saída do MLA de acordo com Caso 4 e diagnóstico esperado.

Caso	Diagnóstico Esperado	Saída (resposta do MLA)
Caso 4	Alfa Talassemia Menor	“A Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas revela uma redução leve na proporção de HbA (95% em vez de 97%), um aumento discreto em HbF (2% em vez de 1%), e uma presença de HbH (1%). Esses resultados são indicativos de uma betatalassemia menor , uma condição hereditária que afeta a produção de hemoglobina. Recomenda-se confirmar o diagnóstico por meio de análises genéticas e considerar um acompanhamento médico adequado para monitorar a condição.”

Fonte: Autores (2023); OpenAI (2023)

No Caso 5 a identificação foi correta, o que é importante pois se trata de um quadro de alta gravidade (Tabela 4). A Doença da Hemoglobina H é um quadro grave em que os pacientes possuem apenas uma cadeia codificadora de cadeia α , o que causa uma Anemia Microcítica Grave e esplenomegalia significativa, e por isso é necessário a sua identificação o mais rápido possível (SHARMA; EASOW MATHEW; PURI, 2019). É válido ressaltar que existem outras formas de identificar a Doença da HbH e que podem ajudar significativamente a chegar a um diagnóstico. O exame físico desses pacientes, assim como na Beta Talassemia Maior pode ter uma esplenomegalia significativa e alterações ósseas com hipertrofia de medula e deformidade de ossos longos (VIPRAKASIT; EKWATTANAKIT, 2018).

Tabela 4 – Resultado de Saída do MLA de acordo com Caso 5 e diagnóstico esperado.

Caso	Diagnóstico Esperado	Saída (resposta do MLA)
Caso 5	Doença da Hemoglobina H	“A Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas revela uma significativa redução na proporção de HbA (65% em vez de 97%) e um aumento substancial na HbH (30%), indicando uma provável forma de talassemia, especificamente a HbH Disease . Os valores de HbA2 (4%) estão ligeiramente elevados, mas dentro de uma faixa que ainda pode ser considerada normal. É fundamental confirmar o diagnóstico com testes genéticos específicos e iniciar um tratamento sob a orientação de um hematologista especializado em doenças hematológicas hereditárias.”

Fonte: Autores (2023); OpenAI (2023)

O Caso 6 aborda a Alfa Talassemia Maior, quadro de maior gravidade causador da hidropisia fetal, em que na maioria das vezes causa morte fetal. Esse quadro ocorre por conta do acúmulo de tetrâmeros de beta, chamados de Hemoglobina de Barts que possuem alta avidéz por oxigênio e por isso causam um quadro grave no feto em



decorrência da mal distribuição de oxigênio aos tecidos. Nesse tipo de talassemia o MLA avaliado apresentou positividade na identificação, além de também realizar indicações pertinentes como encaminhamento para hematologista pediátrico e cuidados imediatos, o que é importante em decorrência da gravidade (Tabela 5) (HORVEI; MACKENZIE; KHARBANDA, 2021).

Tabela 5 – Resultado de Saída do MLA de acordo com Caso 6 e diagnóstico esperado.

Caso	Diagnóstico Esperado	Saída (resposta do MLA)
Caso 6	Alfa Talassemia Maior	“A Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas apresenta uma ausência completa de HbA, HbA2 e HbF, indicando uma condição grave. A presença de HbH (95%) e Hb de Portland sugere uma forma grave de alfa-talassemia, possivelmente a síndrome de Hb Bart . É essencial confirmar o diagnóstico por meio de testes genéticos e encaminhar o paciente a um especialista em hematologia pediátrica, uma vez que essa condição geralmente se manifesta em recém-nascidos e requer cuidados médicos especializados imediatos.”

Fonte: Autores (2023); OpenAI (2023)

CONCLUSÕES

Logo, conclui-se que, o MLA testado apresentou acurácia positiva na identificação das Talassemias propostas. Essa análise permite inferir de forma inicial que os Chatbots Artificiais poderiam ser usados como ferramenta importante na análise da Eletroforese Quantitativa de Hemoglobinas, o que facilitaria a interpretação e auxiliaria no diagnóstico dos quadros especialmente de Beta Talassemia, em que o MLA teve acurácia de 100% (2/2). É necessário que sejam investigados novos modelos de prompts que permitam uma maior extração dos dados, assim como mais estudos sobre o papel dos MLA na medicina. É necessário também que os MLA sejam submetidos a mais testes, de forma extensa e com maior amostragem para verificar a sua aplicabilidade médica, especialmente na área da hematologia.

REFERÊNCIAS

ALI, S. et al. Current status of beta-thalassemia and its treatment strategies. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 9, n. 12, 2021.



HORVEI, P.; MACKENZIE, T.; KHARBANDA, S. Advances in the management of α -thalassemia major: reasons to be optimistic. **Hematology**, v. 2021, n. 1, p. 592–599, 2021.

KAESTNER, L. Artificial intelligence meets hematology. **Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis**, v. 59, n. 6, p. 102986, 2020.

OpenAI. (2023). **ChatGPT** (August 3 Version) [Large Language Model]

SHARMA, A.; EASOW MATHEW, M.; PURI, L. Splenectomy for people with thalassaemia major or intermedia. **The Cochrane library**, v. 2019, n. 9, 2019.

TOUVRON, H. et al. **LLaMA: Open and efficient foundation language models**. 2023. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/2302.13971>>. Acesso em: 2 set. 2023.

UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-thalassemia-adults-and-children?search=Talassemi&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 6 set. 2023.

WICKRAMASINGHE, S. N. et al. The fate of excess β -globin chains within erythropoietic cells in α -thalassaemia 2 trait, α -thalassaemia 1 trait, haemoglobin H disease and haemoglobin Q-H disease: an electron microscope study. **British journal of haematology**, v. 56, n. 3, p. 473–482, 1984.

VIPRAKASIT, V.; EKWATTANAKIT, S. Clinical classification, screening and diagnosis for thalassemia. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 32, n. 2, p. 193–211, 2018.

