

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Anemia nos idosos
Um problema de saúde pública**

Andreia Filipa Rodrigues Pereira

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da
Silva, professora auxiliar

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Anemia nos idosos

Um problema de saúde pública

Andreia Filipa Rodrigues Pereira

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira
da Silva, professora auxiliar

2021

Resumo

As atuais alterações demográficas com o progressivo envelhecimento da população tornam a anemia nos idosos um problema de saúde pública. A nível mundial, a Organização Mundial de Saúde estima que a anemia alcance os 17% em adultos com idade ≥ 65 anos. Já em Portugal, segundo um estudo EMPIRE conduzido pelo *Anemia Working Group Portugal* (AWGP) a prevalência da anemia em indivíduos com idade ≥ 65 anos foi de 21%. Com o aumento da idade esta prevalência tende a aumentar, atingindo os 31,4% nos idosos com idade ≥ 80 anos. Para além disso, em idosos com comorbidades associadas a anemia torna-se mais prevalente.

A etiologia desta condição nos idosos é bastante complexa. Pode surgir por défices nutricionais de ferro, ácido fólico ou vitamina B12, por doenças crónicas ou até mesmo por causas inexplicáveis. As anemias por défices nutricionais correspondem a cerca de um terço das anemias nos idosos, sendo a anemia por défice de ferro a mais prevalente, alcançando os 10,6%, segundo o AWGP. Também a anemia das doenças crónicas é comum nesta faixa etária e geralmente está associada a infeções agudas, infeções crónicas, doenças inflamatórias crónicas e condições malignas. Quando não é possível classificar a anemia dentro destes parâmetros considera-se que se trata de uma anemia de causas inexplicáveis e tanto a deficiência renal, deficiência endócrina, como a deficiência androgénica e mielodisplasias podem contribuir para esta condição.

A anemia nos idosos está associada a um risco aumentado de morbilidade e mortalidade, com aumento de doenças neurológicas e cardiovasculares e diminuição do desempenho físico e da qualidade de vida, por isso é essencial tomar algumas medidas para minimizar este problema, nomeadamente a implementação de melhores estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento.

Palavras-chave: anemia nos idosos, prevalência, défice de ferro, doenças crónicas, causas inexplicáveis.

Abstract

Current demographic changes with the progressive aging of the population make anemia in the elderly a public health problem. Worldwide, the World Health Organization estimates that anemia reaches 17% in aged adults ≥ 65 years old. In Portugal, according to an EMPIRE study conducted by the Anemia Working Group Portugal (AWGP), the prevalence of anemia in individuals aged ≥ 65 years was 21%. With increasing age, this prevalence tends to increase, reaching 31.4% in the elderly aged ≥ 80 years. Furthermore, in elderly people with comorbidities associated with anemia it becomes more prevalent.

The etiology of this condition in the elderly is quite complex. It can arise from nutritional deficiencies of iron, folic acid or vitamin B12, chronic diseases or even unexplained causes. Anemias due to nutritional deficits account for about a third of anemias in the elderly, with iron deficiency anemia being the most prevalent, reaching 10.6%, according to the AWGP. Anemia of chronic diseases is also common in this age group and is generally associated with acute infections, chronic infections, chronic inflammatory diseases and malignant conditions. When it is not possible to classify anemia within these parameters, it is considered to be an anemia with unexplained causes and both renal and endocrine deficiency, androgen deficiency and myelodysplasia may contribute to this condition.

Anemia in the elderly is associated with an increased risk of morbidity and mortality, with an increase in neurological and cardiovascular diseases and a decrease in physical performance and quality of life, so it is essential to take some measures to minimize this problem, namely the implementation of better diagnostic, prevention and treatment strategies.

Key words: anemia in the elderly, prevalence, iron deficiency, chronic diseases, unexplained causes.

Agradecimentos

À Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, por todo o apoio e dedicação, por todas as sugestões e partilhas de saber científico e pela disponibilidade demonstrada ao longo destes últimos meses. Muito obrigada!

Aos meus pais, por todo o apoio que me deram. Sem vocês não conseguia nada do que consegui até hoje. Obrigada por todos os ensinamentos que me deram ao longo da vida.

À minha irmã Joana, por estar sempre presente e me dar força para nunca desistir. Obrigada por cada conselho, por me teres sempre incentivado a fazer mais e melhor e por nunca me deixares sentir só nesta caminhada.

À Carolina e à Joana, por tudo o que passámos juntas, por todo o apoio, força e companheirismo. Que a nossa amizade seja eterna!

À Sara Lemos, por estar comigo desde o primeiro dia, por toda a força que me deu e por, mesmo longe, estar sempre disponível para me ajudar. Nunca vou conseguir agradecer tudo o que fizeste por mim!

Aos meus amigos do Norte, pelas vezes que me tiraram de casa para jantar e por me fazerem acreditar que eu era capaz.

À Sofia e à Daniela, por serem a minha família na FFUL e por me terem acompanhado neste longo percurso académico.

A toda a restante família, acreditem que eu nunca me esqueci de vocês e sei que estiveram sempre desse lado a torcer por mim.

A Ti Senhor, porque sei que nunca me abandonaste. Estiveste sempre lá para me guiar quando o caminho parecia não ter saída. Obrigada por me fazeres ver a luz quando mais precisava e por me acompanhares em todas as adversidades da vida.

Abreviaturas, siglas e acrónimos

2,3-BPG - 2,3-bifosfoglicerato

ADC – Anemia das doenças crónicas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AI – Anemia inflamatória

AWGP - *Anemia Working Group Portugal*

BFU_E – *Burst-forming unit-erythroid*

CFU_{GEMM} – Unidades formadoras de colónias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos

CFU_E - Unidades formadoras de colónias de eritrócitos

CO₂ – Dióxido de carbono

EMPIRE - Estudo epidemiológico para determinação da prevalência de anemia e défice de ferro na população portuguesa adulta

EPO – Eritropoietina

Fe²⁺ - Ião ferro

fL – Fentolitro

FNT – Fator de Necrose Tumoral

H⁺ - Ião hidrogénio

Hb – Hemoglobina

HGM - Hemoglobina Globular Média

IL – Interleucina

INT – Interferão

NHANES III - *Third National Health and Nutritional Examination Study*

O₂ - Oxigénio

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PCR - Proteína C Reativa

PEL - Protoporfirina eritrocitária livre

pg – Picograma

PO₂ – Pressão de oxigénio

VGM – Volume Globular Médio

Índice:

1	Introdução	11
2	Objetivos	12
3	Materiais e métodos	13
4	Constituição do sangue	14
4.1	Eritrócitos.....	14
4.2	Leucócitos	15
4.3	Plaquetas	17
4.4	Plasma	17
5	Hematopoiese.....	18
5.1	Eritropoiese	20
6	Hemoglobina.....	22
6.1	Definição.....	22
6.2	Estrutura e composição	23
6.3	Funções	24
6.4	Biossíntese	25
7	Anemia.....	27
7.1	Definição.....	27
7.2	Manifestações clínicas	28
7.3	Prevalência	29
7.4	Anemia nos idosos	32
7.4.1	Anemias carenciais	33
7.4.1.1	Anemia por deficiência de ferro	34
7.4.1.2	Anemia por deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico.....	35
7.4.2	Anemia das doenças crônicas	36
7.4.3	Anemia de causas inexplicáveis.....	39
8	Conclusão.....	41
	Referências Bibliográficas	42

Índice de Figuras:

Figura 1 Diagrama representativo da hematopoiese.	19
Figura 2 Sequência de maturação no desenvolvimento de eritrócitos maduros.	20
Figura 3 Representação da estrutura do grupo Heme (A) e da Hemoglobina A ₁ (B)..	23
Figura 4 Curva de dissociação de oxigênio/hemoglobina.	24
Figura 5 Molécula de hemoglobina A ₁ oxigenada e desoxigenada com a ligação do 2,3-BPG (2,3-bifosfoglicerato).	25
Figura 6 Mecanismos fisiopatológicos associados à interação hepcidina - ferroportina na anemia das doenças crônicas.....	38

Índice de Tabelas:

Tabela 1 Tipos de células polimorfonucleares.....	16
Tabela 2 Tipos de células mononucleares.	16
Tabela 3 Locais de hematopoiese.	19
Tabela 4 Intervalos de referência da hemoglobina..	22
Tabela 5 Níveis de hemoglobina para diagnóstico da anemia ao nível do mar.	27
Tabela 6 Classificação genérica das causas de anemia e patologias associadas.....	28
Tabela 7 Patologias clínicas com maior associação à anemia inflamatória.....	36

1 Introdução

Nas últimas décadas, Portugal tem vindo a assistir a uma progressiva alteração demográfica e epidemiológica, devido essencialmente ao envelhecimento da população provocada pelo aumento da esperança média de vida, pela redução da natalidade e redução da percentagem de população jovem. (1,2)

Em 2018, a nível mundial, pela primeira vez na história, a percentagem de indivíduos com 65 anos ou mais ultrapassou a percentagem de crianças com menos de cinco anos de idade. Em Portugal, no ano de 2020, a situação era idêntica. Os adultos com 65 anos ou mais representavam 22,4% da população, enquanto apenas 13,4% da população tinha menos de 15 anos. (3,4)

Consoante a idade vai avançando, torna-se cada vez mais complicado o processo de reparação após uma lesão que cause uma resposta patológica. O envelhecimento está assim associado a um aumento significativo de doenças crónicas e cada vez há mais pessoas com múltiplas patologias, o que conduz a um estado geral de fragilidade. Nos países europeus, 80% da mortalidade deve-se às doenças crónicas, sendo as patologias do sistema circulatório as mais comuns. (1,5)

Deste modo a realização de diagnósticos precoces é, efetivamente, crucial na deteção prematura e tratamento de patologias potencialmente fatais, ou com elevada morbilidade, na população mais envelhecida, definida como aquela com 65 anos ou mais de idade. (1,5)

A anemia surge com alguma frequência na prática clínica, no entanto esta condição nos idosos é pouco reconhecida e verifica-se a ausência de linhas orientadoras da prática clínica neste contexto. Este facto torna-se um problema, uma vez que a anemia é bastante prevalente na população mais envelhecida, com maior prevalência em idosos residentes em lares ou hospitalizados e menor, mas não menos importante, em idosos que vivem na comunidade. Para além disso, esta condição está significativamente associada a internamentos hospitalares mais longos e a um aumento do risco de mortalidade. (5–7)

A anemia é assim um importante problema de saúde pública com tendência a piorar nos próximos anos devido à alteração demográfica a que estamos a assistir. (1,7)

2 Objetivos

A presente monografia tem como objetivo proceder à revisão dos conceitos atuais sobre anemia nos idosos, com ênfase especial na prevalência desta condição em Portugal, na população mais envelhecida, bem como as principais etiologias e implicações na vida dos idosos.

Serão ainda abordados vários tópicos relacionados com o tema, nomeadamente: a constituição do sangue, todo o processo da hematopoiese com particular destaque na eritropoiese, bem como a definição e caracterização da proteína mais abundante nos eritrócitos, a hemoglobina. Procurou-se, também, caracterizar a anemia, definindo-a e apresentando as manifestações clínicas mais comuns.

3 Materiais e métodos

A presente monografia constitui uma revisão da literatura e para a redigir recorreu-se principalmente a recursos eletrónicos. Numa primeira fase, para se ter uma visão geral do tema “Anemia nos idosos. Um problema de saúde pública.” e para alargar conhecimentos foi feita uma pesquisa mais abrangente. Desta forma, foi possível definir os capítulos a abordar.

Posteriormente, de modo a reunir informação fidedigna essencial para elaborar esta monografia, recorreu-se a diversas fontes bibliográficas, como alguns livros de Hematologia, Histologia e Bioquímica, que permitiram reunir conceitos básicos sobre a constituição e funções do sangue. Para além disso, também se utilizaram bases de dados como o *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *PubMed*, *B-on* e *Google Scholar*, assim como vários websites de instituições reconhecidas a nível nacional e internacional como, Organização Mundial da Saúde (OMS), *American Society of Hematology*, Organização das Nações Unidas (ONU) e *Anemia Working Group Portugal* (AWGP).

Alguns dos termos de pesquisa utilizados com maior frequência foram “anemia nos idosos”, “hemoglobina”, “hematopoiese”, “prevalência da anemia”, “anemias nutricionais”, “anemia das doenças crónicas” e “anemias inexplicáveis”.

A seleção das fontes bibliográficas utilizadas teve como critérios a relevância, a fonte e ano de publicação. O texto foi redigido ao abrigo do novo acordo ortográfico.

4 Constituição do sangue

O sangue é um tecido líquido que se encontra num compartimento fechado, o aparelho circulatório. São as contrações rítmicas do coração que permitem que este fluido mantenha o movimento regular e unidirecional por todo o corpo, através dos vasos sanguíneos. (8)

Uma das principais funções do sangue é o transporte, tanto de oxigénio e nutrientes para os tecidos, como de produtos de excreção para os seus locais de eliminação (fígado e rins). (9)

Para além disso, este fluido, essencial à vida, é também responsável pela regulação da temperatura corporal, pela manutenção do equilíbrio eletrolítico, pelo transporte de células e anticorpos essenciais no combate à infeção, entre outras importantes funções.(8,9)

Numa pessoa saudável, o volume total de sangue é de aproximadamente 7% do seu peso corporal, ou seja, um indivíduo com 70kg de peso terá cerca de 5L de sangue. Em volume, este sangue é constituído por 45% de elementos figurados e 55% por plasma, aproximadamente. Os elementos figurados, isto é os eritrócitos, leucócitos e plaquetas, encontram-se suspensos no plasma. (8,10)

4.1 Eritrócitos

Também conhecidos por hemácias ou glóbulos vermelhos, os eritrócitos são as células mais abundantes no sangue, correspondendo a aproximadamente 40 a 45% do seu volume. Têm um tempo médio de vida de 120 dias e a sua produção é controlada por uma hormona produzida nos rins, a eritropoietina. (9,10)

Estes elementos figurados apresentam um diâmetro médio de 7,5 μm , têm a forma de um disco bicôncavo e são anucleados. Durante a infância apresentam um tamanho menor do que na idade adulta, no entanto é nos recém-nascidos que os eritrócitos têm a maior dimensão. (9,11)

A forma e a flexibilidade dependem das proteínas estruturais do citoesqueleto. No caso da esferocitose e eliptocitose hereditária, por exemplo, existem anormalidades ou deficiências destas proteínas e, por isso, há a formação de eritrócitos deformados. (8,11)

Os eritrócitos são ricos em hemoglobina, uma proteína transportadora que permite as trocas de oxigênio e dióxido de carbono no organismo. É a hemoglobina que confere a cor vermelha aos eritrócitos. (9)

Os valores normais de eritrócitos no sangue são $4,3 \pm 0,5 \times 10^{12} / L$ para as mulheres e $5,0 \pm 0,5 \times 10^{12} / L$ para os homens. (12)

4.2 Leucócitos

Os leucócitos ou glóbulos brancos são células nucleadas que existem em menor quantidade do que os eritrócitos, ocupando sensivelmente 1% do volume do sangue. (9)

Num adulto normal, o número de leucócitos por litro de sangue é de 4,0 a $10,0 \times 10^9$. A sua produção ocorre na medula óssea e tecidos linfóides e permanecem no sangue por curtos períodos de tempo. (8,12)

Estas células têm elevada importância na proteção do organismo contra infecções. Quando há invasão dos tecidos por microrganismos, as substâncias libertadas pelos tecidos atraem os leucócitos por quimiotaxia e estes abandonam os vasos sanguíneos por diapedese. (8)

Os glóbulos brancos podem ser classificados em mononucleares e granulócitos (ou polimorfonucleares). (8,13)

Os granulócitos, ou células polimorfonucleares, apresentam núcleos lobulados com forma variável e possuem grânulos proeminentes que diferem na sua cor consoante a classe – neutrófilo, eosinófilo ou basófilo. No decurso de uma infeção, o número de granulócitos aumenta drasticamente. Na Tabela 1 podemos observar as características de cada célula polimorfonuclear, bem como a quantidade por litro de sangue e as suas respetivas funções. (10,11)

Já as células mononucleares (monócitos e linfócitos) possuem um núcleo mais regular e também contêm grânulos, mas estes ou são escassos ou não são tão perceptíveis como nos granulócitos. Na Tabela 2 é salientada a distinção entre os diferentes tipos de células mononucleares e as respetivas particularidades e funcionalidades. (8,11)

Tabela 1 Tipos de células polimorfonucleares. Adaptado de (8,10–14)

Células polimorfonucleares	Características	Funções
Neutrófilos	- 12-15 µm de diâmetro; - Núcleo com 2 a 5 segmentos ou lóbulos; - Produzidos na medula óssea;	Movem-se por quimiotaxia para os locais de infecções onde fagocitam, matam e degradam microrganismos e outras substâncias.
	Células / L de sangue	
	2,0 – 7,0 x 10 ⁹ / L	
Eosinófilos	- 12-17 µm de diâmetro; - Núcleo bilobado e grânulos laranja-avermelhados - Produzidos na medula óssea;	Tal como os neutrófilos, por quimiotaxia deslocam-se para os locais de infecção ou inflamação, fagocitam e podem matar os microrganismos. Libertam o conteúdo dos grânulos atacando alguns parasitas multicelulares, incluindo vermes. Também estão envolvidos nas reações alérgicas.
	Células / L de sangue	
	0,02 – 0,5 x 10 ⁹ / L	
Basófilos	- 10-14 µm de diâmetro; - Núcleo com dois lóbulos indistintos; - Produzidos na medula óssea;	Papel nas respostas alérgicas e inflamatórias e contribuem para o controlo de infecções parasitárias. Libertam histamina e heparina. A histamina aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos e a atividade muscular lisa. Secretam citocinas como a IL-4 e IL-13 e leucotrienos que são mediadores inflamatórios.
	Células / L de sangue	
	0,02 – 0,1 x 10 ⁹ / L	

Tabela 2 Tipos de células mononucleares. Adaptado de (8,10–14)

Leucócitos mononucleares	Características	Funções
Monócitos	- 12-20 µm de diâmetro; - Núcleo redondo em forma de rim ou ferradura; - Produzidos na medula óssea;	Respondem a estímulos quimiotáticos, diferenciam-se em macrófagos, podendo ingerir bactérias, parasitas e eritrócitos. Atuam em infecções bacterianas e fúngicas e também degradam células mortas.
	Células / L de sangue	
	0,2 – 1,0 x 10 ⁹ / L	
Linfócitos	- 10 a 16 µm de diâmetro; - Núcleo redondo; - Produzidos a partir de células-tronco linfoides na medula óssea e provavelmente no timo;	Atuam nas respostas imunológicas. - Células B : estão envolvidas na imunidade humoral, secretam anticorpos; - Células T : atuam na imunidade mediada por células atacando células que apresentem antígenos ou anticorpos estranhos ao organismo; - Células NK : libertam grânulos citotóxicos que matam as células-alvo, nomeadamente células tumorais.
	Células / L de sangue	
	1,0 – 3,0 x 10 ⁹ / L	

4.3 Plaquetas

As plaquetas são corpúsculos anucleados, produzidos na medula óssea através da fragmentação do citoplasma de células gigantes e poliploides, os megacariócitos. Estes corpúsculos exibem um diâmetro de 1,5 a 3,5 μm , sendo por isso de menores dimensões que os restantes elementos figurados do sangue. (8,12,13)

As plaquetas possuem um papel fundamental no controlo das hemorragias (hemóstase), ou seja, aquando da lesão de um vaso sanguíneo, estas reúnem-se no local, aderem ao endotélio e formam um tampão plaquetário temporário. De seguida, um mecanismo de coagulação é ativado e forma-se uma rede permanente de fibrina. Assim, a parede do vaso encontra-se protegida pelo coágulo enquanto está a ser restaurada, através da formação de tecido novo. (8,9)

Normalmente, o valor de plaquetas no sangue do adulto é, em média, de $280 \pm 130 \times 10^9 /\text{L}$. (12)

4.4 Plasma

A componente líquida do sangue é denominada de plasma e é constituída maioritariamente por água (90%) e por componentes de pequeno e elevado peso molecular (10%). Esses componentes correspondem a proteínas (7%), sais inorgânicos (0,9%) e o restante a compostos orgânicos, como aminoácidos, vitaminas, hormonas e glicose. (8,9)

Uma das principais proteínas do plasma é a albumina, que tem um papel importante na manutenção da pressão osmótica do sangue. Para além desta proteína, fazem também parte do plasma as alfa, beta e gama globulinas, as lipoproteínas e as proteínas que participam na coagulação. (8,10)

5 Hematopoiese

A hematopoiese consiste num processo contínuo de produção das células sanguíneas, que envolve a renovação, diferenciação e maturação celular. Destes processos resultam a formação, o desenvolvimento e a especialização de todas as células sanguíneas que são libertadas da medula óssea para a circulação. (8,15)

Nas primeiras semanas de gestação do feto, por volta do 19º dia, inicia-se a hematopoiese no saco vitelino. Esta fase, denominada de mesoblástica, caracteriza-se pela formação de eritroblastos primitivos e ocorre no interior dos vasos sanguíneos em desenvolvimento. (8)

Entre a 5ª e 7ª semanas de gestação, há a migração das células originadas nos vasos para o fígado fetal, que funciona como órgão hematopoiético temporário (fase hepática). A atividade da hematopoiese hepática atinge o pico pelos 3-4 meses de gestação e vai diminuindo gradualmente, mantendo atividade residual até duas semanas após o nascimento. Nesta fase hepática, há o desenvolvimento dos eritroblastos, granulócitos e monócitos e ainda se formam as primeiras células linfoides e os megacariócitos. Para além do fígado, o desenvolvimento do baço, rim, timo e nódulos linfáticos também contribuem para a hematopoiese durante esta fase. (8,15)

Por volta do 5º mês de gestação, a hematopoiese inicia-se na cavidade da medula óssea (fase medular/mieloide). Nesta fase, as células estaminais hematopoiéticas e as mesenquimatosas migram para o cerne do osso onde sofrem diferenciação. Após as 24 semanas de gestação, a medula óssea torna-se o principal órgão hematopoiético. (15)

Durante a infância, todos os ossos do corpo contêm principalmente medula vermelha – medula com atividade hematopoiética. Entre os 5 e 7 anos de idade, há uma substituição progressiva da medula vermelha por medula amarela – medula sem atividade hematopoiética - nos ossos longos. Este processo de substituição resulta na restrição, no adulto, da medula óssea ativa ao esterno, vertebrae, sacro, pelve, crânio e porção proximal dos ossos longos. (15,16)

Os principais locais de hematopoiese consoante se trate de um adulto, criança ou feto encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 Locais de hematopoiese. Adaptado de (16).

Feto	0-2 meses	Saco vitelino
	2-7 meses	Fígado e baço
	5-9 meses	Medula óssea
De 0 a 2 anos	Medula óssea (praticamente todos os ossos)	
Adultos	Vértebras, costelas, crânio, esterno, sacro e pelve, extremidades proximais dos fêmures	

A medula óssea proporciona um microambiente único que favorece a formação das células sanguíneas, uma vez que permite não só a fixação das células estaminais hematopoiéticas, mas também dos fatores de crescimento hematopoiéticos e citocinas que controlam a proliferação, diferenciação e maturação celular. (15,16)

A hematopoiese tem início a partir de uma célula estaminal pluripotente. Esta tem capacidade de autorrenovação e é a responsável pela produção contínua das células sanguíneas das diferentes linhagens celulares. As células estaminais pluripotentes diferenciam-se em células progenitoras da linhagem mieloide e células progenitoras da linhagem linfoide. A linha mieloide leva à formação de granulócitos - neutrófilos, eosinófilos e basófilos – e também de monócitos, eritrócitos e megacariócitos. Já a linha linfoide é a responsável pela formação dos linfócitos T, B e células *Natural Killer* e dendríticas (Figura 1). (8,15,16)

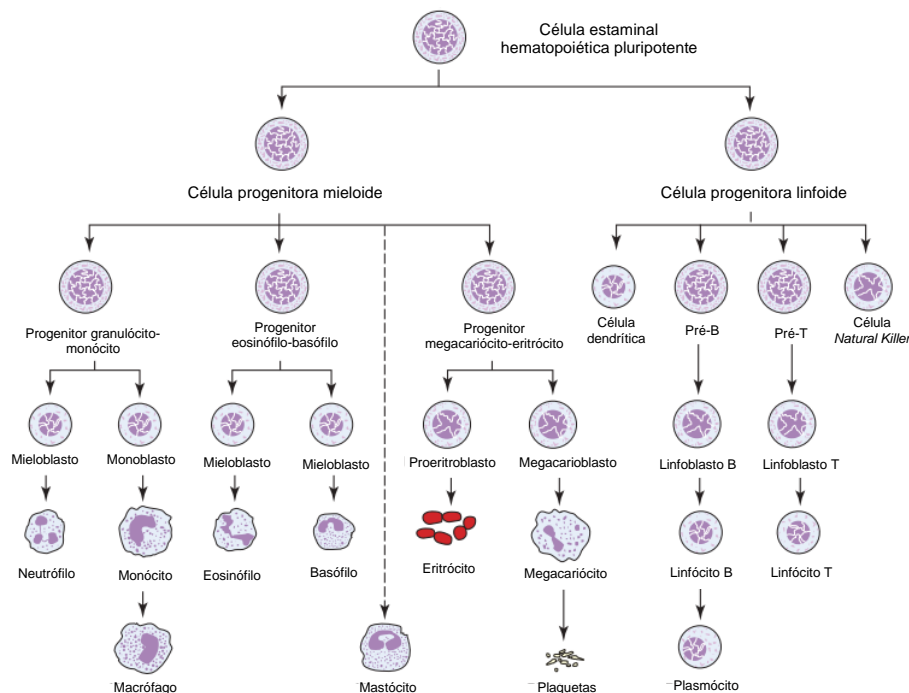
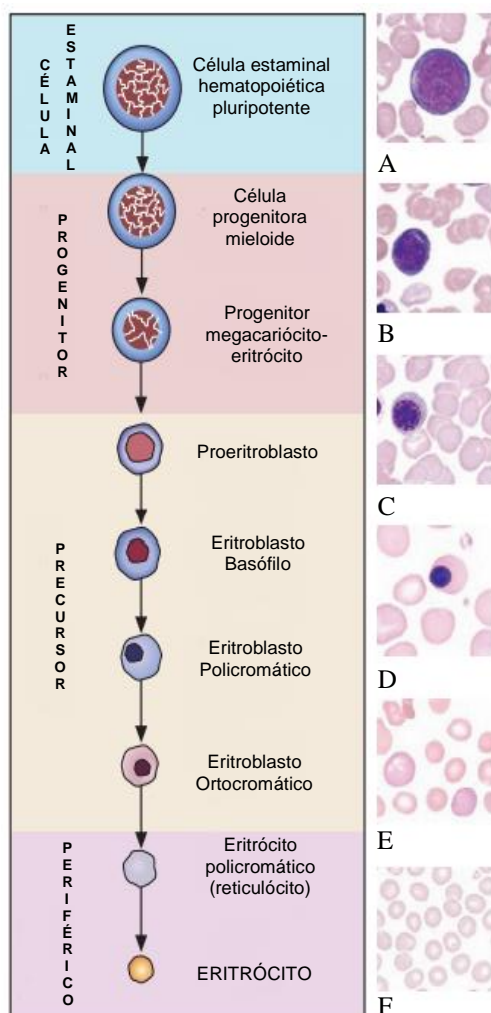


Figura 1 Diagrama representativo da hematopoiese. Adaptado de (15).

5.1 Eritropoiese

Como referido anteriormente, uma das células que têm origem na linhagem mieloide é o eritrócito. O processo que leva à sua formação é designado por eritropoiese.

A eritropoiese é um processo complexo e regulado que permite manter um número adequado de eritrócitos no sangue periférico. A partir de uma célula estaminal surgem as unidades formadoras de colónias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos (CFU_{GEMM}) que originam as primeiras colónias identificáveis de eritrócitos, designadas por BFU_E (*burst-forming unit-erythroid*). Estas, por sua vez, desenvolvem-se em unidades formadoras de colónias de eritrócitos (CFU_E), que se diferenciam em proeritroblastos, o primeiro precursor de eritrócitos morfologicamente identificável. (15,16)



A - Proeritroblasto; B - Eritroblasto basófilo; C - Eritroblasto Policromático; D - Eritroblasto Ortocromático; E - Eritrócito policromático; F - Eritrócito

Figura 2 Sequência de maturação no desenvolvimento de eritrócitos maduros. Adaptado de (17).

Como podemos observar na Figura 2, o proeritroblasto, por meio de várias divisões celulares, vai originando células cada vez mais maduras, progressivamente menores e com maior quantidade de hemoglobina, culminando na formação de eritrócitos.

O proeritroblasto é capaz de se dividir e cada célula filha dá origem a um eritroblasto basófilo. Este diferencia-se em eritroblasto policromático, que, sucessivamente, se diferencia em eritroblasto ortocromático, reticulócito e finalmente eritrócito. Nesta linhagem, geralmente há entre três a cinco divisões e, portanto, por cada proeritroblasto, regra geral, formam-se entre 8 e 32 novos eritrócitos. (15,16)

Todo este processo é regulado por uma glicoproteína produzida principalmente nas células intersticiais peritubulares renais, a eritropoietina (EPO). Esta hormona provoca a diferenciação das CFU_E em proeritroblastos, por ligação a recetores transmembranares que se expressam nos progenitores e precursores eritroides. Para além disso, a EPO também previne a apoptose de progenitores eritroides e ainda induz a síntese de hemoglobina. A produção e secreção de EPO é estimulada pela disponibilidade de oxigénio nos tecidos renais, ou seja, um aumento do fornecimento de O_2 aos tecidos diminui o estímulo para a produção de EPO. Já no caso de existir hipoxia, esta induz a produção de EPO. Portanto, em caso de anemia, há um aumento da produção de EPO, assim como também há um aumento quando o O_2 atmosférico está baixo ou quando a hemoglobina é incapaz de libertar O_2 por problemas metabólicos ou estruturais. (15,16)

6 Hemoglobina

6.1 Definição

A hemoglobina é uma proteína globular com cerca de 6,4 nm de diâmetro, com peso molecular aproximado de 64 500 Da e é responsável pelo transporte de oxigênio na corrente sanguínea. (18,19)

Esta proteína é a mais abundante nos eritrócitos, correspondendo a 95% do conteúdo do seu citoplasma. Cada eritrócito possui entre 200 a 300 milhões de moléculas de hemoglobina. É importante que esta se mantenha no interior dos eritrócitos durante todo o tempo de vida destes, uma vez que, livre na circulação, é rapidamente metabolizada e excretada por via renal. (15,19–21)

Tendo em conta diversos fatores, como a idade, o gênero, a existência de gravidez ou mesmo fatores ambientais, como a altitude, o valor de hemoglobina no sangue pode apresentar variações. Na tabela abaixo (Tabela 4), estão indicados os intervalos de referência da hemoglobina, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) e considerando os fatores acima referidos. (22)

Tabela 4 Intervalos de referência da hemoglobina. Adaptado de (22).

Idade/Gênero		Intervalo de referência da hemoglobina (g/dL)
Recém-nascido		13,5 – 18,5
2 a 6 meses		9,5 – 13,5
6 meses a 6 anos		11,0 – 14,0
6 a 12 anos		11,5 – 15,5
Homens adultos		13,0 – 17,0
Mulheres não grávidas		12,0 – 15,0
Grávidas	1º Trimestre (0 – 12 semanas)	11,0 – 14,0
	2º Trimestre (13 – 28 semanas)	10,5 – 14,0
	3º Trimestre (29 semanas – nascimento)	11,0 – 14,0

Uma redução da concentração de hemoglobina ou uma diminuição da massa dos glóbulos vermelhos, devido a situações como uma perda de sangue, uma inflamação crónica, uma produção reduzida de eritrócitos ou até a sua destruição excessiva, pode levar ao aparecimento de anemia. (21)

6.2 Estrutura e composição

A estrutura molecular da hemoglobina foi determinada pelo cientista Max Perutz, em 1959, utilizando a técnica de cristalografia de raios X, que lhe valeu, a ele e ao seu colega John Kendrew, o Prémio Nobel da Química em 1962. (23,24)

A hemoglobina é um tetrâmero formado por dois pares de cadeias polipeptídicas de globina e a cada cadeia está associado um grupo prostético designado por heme. O grupo heme é constituído por uma porfirina - anel de átomos de carbono, hidrogénio e azoto - com um ião de ferro (Fe^{2+}) no centro, onde se liga de forma reversível o oxigénio (Figura 3-A). (8,15,18) Um dos pares de cadeias polipeptídicas é composto por duas cadeias de globina do tipo alfa (α) e o outro par por duas cadeias não- α . Este último par pode ser constituído por diversos tipos de globina (β , δ ou γ), dando assim origem a diferentes tipos de hemoglobina, designadamente Hb A₁, A₂ e F. (18,25)

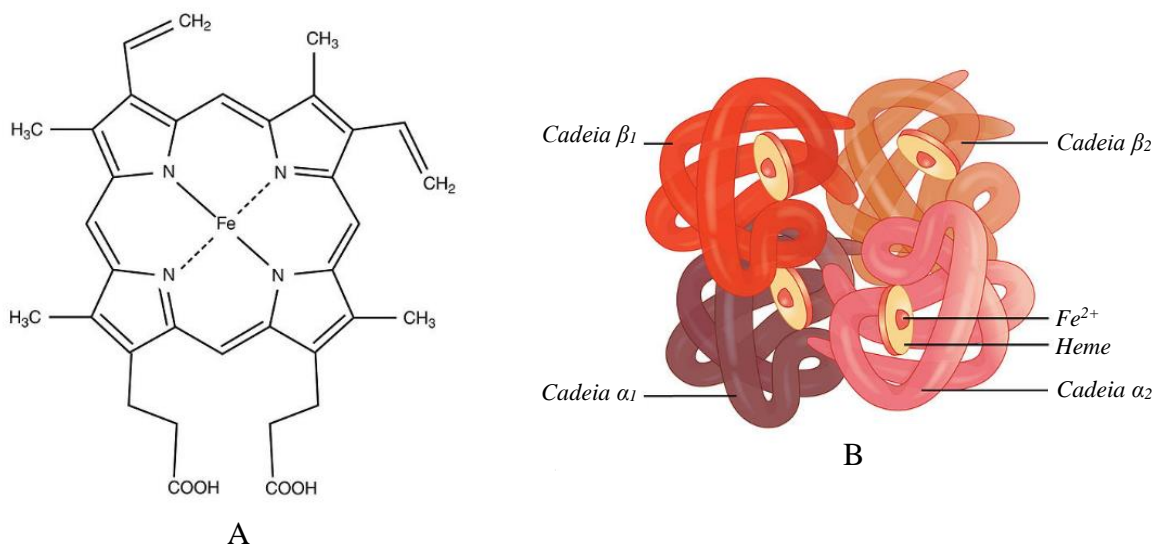


Figura 3 Representação da estrutura do grupo Heme (A) e da Hemoglobina A₁ (B). Adaptado de (25).

No sangue de um adulto, 85 a 95% da hemoglobina é do tipo A₁ com duas cadeias α e duas β ($\alpha_2\beta_2$) (Figura 3-B), sendo que a cadeia α contém 141 aminoácidos e a β 146 aminoácidos. A restante hemoglobina é do tipo A₂ - duas cadeias α e duas δ - e do tipo

F – duas cadeias α e duas γ . Esta última é também conhecida como hemoglobina fetal e, tal como o nome sugere, é a Hb predominante no feto. No recém-nascido, esta Hb representa cerca de 80% da Hb total e a sua percentagem vai diminuindo até ao 8º mês de idade, passando a representar menos de 1% da Hb total. Este tipo de Hb é importante para o feto porque apresenta maior afinidade para o oxigénio e permite, desta forma, facilitar as transferências deste gás entre a mãe e o feto, na placenta. (18,19,25,26)

6.3 Funções

A hemoglobina é responsável por várias funções, nomeadamente pelo transporte do oxigénio até às células do organismo. (15,19)

O oxigénio consegue ligar-se de forma reversível aos quatro átomos de ferro que constituem a hemoglobina. Trata-se de uma ligação cooperativa, ou seja, a ligação de uma molécula de O_2 a um grupo heme altera a conformação do tetrâmero e desta forma aumenta a afinidade de ligação dos grupos heme restantes. (19)

Observando a curva de dissociação do oxigénio (Figura 4), conclui-se que a afinidade da hemoglobina pelo oxigénio está relacionada com a pressão de oxigénio (PO_2), isto é, uma baixa pressão de O_2 diminui a afinidade da Hb pelo O_2 e uma alta pressão aumenta essa afinidade, por isso uma alta pressão de oxigénio nos pulmões fará com que a Hb rapidamente fique saturada de oxigénio, designando-se oxihemoglobina. Quando a Hb não está ligada ao oxigénio é conhecida como desoxihemoglobina. (15,19,25)

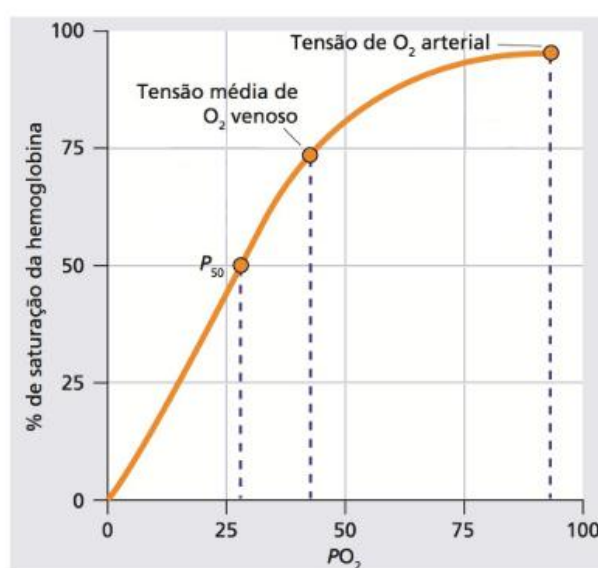


Figura 4 Curva de dissociação de oxigénio/hemoglobina. Adaptado de (16,27).
P50, pressão parcial de O_2 para a qual a metade da Hb está saturada de O_2 .

A ligação da hemoglobina ao O_2 também está dependente da concentração dos fosfatos no eritrócito, em particular do 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG). O 2,3-BPG liga-se entre as cadeias β da desoxihemoglobina e diminui a afinidade desta para o oxigénio (Figura 5). (19,26)

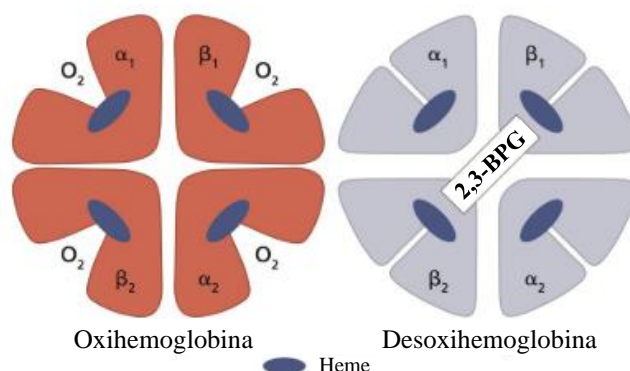


Figura 5 Molécula de hemoglobina A₁ oxigenada e desoxigenada com a ligação do 2,3-BPG (2,3-bifosfoglicerato). Adaptado de (20,27).

Para além desta função, a hemoglobina é também responsável pelo transporte de dióxido de carbono e, ainda, desempenha um papel importante na regulação do equilíbrio ácido-base. (15,19)

Aproximadamente 6% do dióxido de carbono é transportado dos tecidos para os pulmões diretamente ligado aos grupos amino terminais da hemoglobina, na forma de carbamino-hemoglobina. No entanto, a grande maioria do dióxido de carbono é transportado pela ligação dos iões H^+ à hemoglobina, isto é, a desoxihemoglobina liga-se ao H^+ resultante da reação do CO_2 com a água, deixando livre o HCO_3^- . Nos capilares pulmonares, o bicarbonato livre é convertido novamente em CO_2 e água, devido à libertação do H^+ da Hb e por ligação ao oxigénio e, assim, o CO_2 é eliminado pela respiração. É também através deste mecanismo que a Hb intervém na regulação do equilíbrio ácido-base. (15,19,26)

6.4 Biossíntese

A síntese da hemoglobina ocorre essencialmente durante a maturação dos precursores eritrocitários. Cerca de 65% da Hb é sintetizada antes da perda do núcleo dos precursores e os outros 35% no reticulócito. É um processo que ocorre de forma controlada, ou seja, os genes que codificam para as cadeias de globina e para o grupo heme apresentam uma expressão coordenada, havendo a formação de quantidades iguais dos elementos constituintes da Hb. (20,26)

A síntese do grupo heme é um processo complexo com várias etapas enzimáticas que ocorrem nas mitocôndrias e citoplasma das células precursoras dos eritrócitos. Inicia-se na mitocôndria com a condensação de glicina e da succinil-coenzima A para formar o ácido 5-aminolevulínico. Esta molécula é transportada para o citoplasma onde, após uma série de reações, é produzida uma estrutura em anel designada por coproporfirinogénio III. De seguida, o coproporfirinogénio III regressa à mitocôndria e forma a protoporfirina IX. Por fim, o ferro é inserido no anel da protoporfirina IX e assim surge o grupo heme. (15,26)

Já a síntese das cadeias de globina inicia-se no núcleo do precursor com a transcrição dos genes para o ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e posterior tradução deste para a cadeia polipeptídica da globina, nos ribossomas. No final da tradução, as cadeias são libertadas dos ribossomas para o citoplasma. Esta síntese é regulada por genes localizados nos cromossomas 11 e 16; os genes responsáveis pela síntese das cadeias do tipo α localizam-se no cromossoma 16, enquanto que os responsáveis pela síntese das cadeias do tipo β se localizam no cromossoma 11. (15,26)

Após a formação do grupo heme e das cadeias de globina, há a união de cada grupo heme a quatro cadeias de globina formando assim o tetrâmero de hemoglobina. (15)

7 Anemia

7.1 Definição

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida como uma condição em que o teor de hemoglobina ou o número de glóbulos vermelhos no sangue é inferior aos valores normais estabelecidos. Como consequência, a capacidade de transporte de oxigênio é insuficiente para satisfazer as necessidades fisiológicas do organismo. Estas necessidades variam consoante a idade, o gênero, a altitude e até com as diferentes fases da gravidez. (28–30)

A OMS considera que a existência de anemia implica valores de hemoglobina inferiores a 13,0 g/dL nos homens com mais de 15 anos, inferiores a 12,0 g/dL em mulheres com mais de 15 anos não grávidas e inferiores a 11,0 g/dL em mulheres grávidas. Na Tabela 5, para além destes valores, estão também indicadas as classificações da anemia (leve, moderada e grave) para as diferentes populações, incluindo as crianças. Não há referência a valores específicos para diagnóstico de anemia nos idosos, ou seja, para pessoas com idade ≥ 65 anos. (28,31)

Tabela 5 Níveis de hemoglobina para diagnóstico da anemia ao nível do mar. Adaptado de (28).

População, idade	Sem anemia	Anemia Leve	Anemia Moderada	Anemia Grave
Criança, 6-59 meses	$\geq 11,0$ g/dL	10,0-10,9 g/dL	7-9,9g/dL	$< 7,0$ g/dL
Criança, 5-11 anos	$\geq 11,5$ g/dL	11,0-11,4 g/dL	8-10,9g/dL	$< 8,0$ g/dL
Criança, 12-14 anos	$\geq 12,0$ g/dL	11,0-11,9 g/dL	8-10,9g/dL	$< 8,0$ g/dL
Mulher não grávida, 15 anos ou mais	$\geq 12,0$ g/dL	11,0-11,9 g/dL	8-10,9g/dL	$< 8,0$ g/dL
Mulher grávida	$\geq 11,0$ g/dL	10,0-10,9 g/dL	7-9,9g/dL	$< 7,0$ g/dL
Homem, com 15 anos ou mais	$\geq 13,0$ g/dL	11,0-12,9 g/dL	8-10,9g/dL	$< 8,0$ g/dL

Em termos práticos, para estabelecer a presença de anemia pode realizar-se qualquer uma de três medições no sangue total: a concentração de hemoglobina, expressa em g/dL; o hematócrito, ou seja, proporção de sangue representada por eritrócitos, expressa em percentagem ou em L/L; e a concentração de eritrócitos por litro de sangue. No entanto, a determinação da concentração de Hb é a medição mais apropriada, uma vez que, em certos casos, como na talassemia *minor*, apesar da concentração de eritrócitos estar elevada não significa que não estejamos perante a presença de anemia, visto que,

estes eritrócitos apresentam-se microcíticos e hipocrômicos, logo a concentração de Hb é baixa e existe anemia. (8,15,32)

A anemia pode surgir essencialmente por quatro vias: eritropoiese ineficaz, défice de produção de glóbulos vermelhos, aumento da destruição desses ou por perda hemorrágica. Estas alterações surgem devido principalmente a deficiências nutricionais, doenças e distúrbios da hemoglobina. A Tabela 6 associa as alterações a diferentes patologias que podem explicar a sua génese. (31,33)

Tabela 6 Classificação genérica das causas de anemia e patologias associadas. Adaptado de (33).

Categoria da anemia	Patologia associada
Eritropoiese ineficaz	Síndromes mielodisplásicas, anemia megaloblástica
Défice de produção de glóbulos vermelhos	Défice de ferro da anemia inflamatória, anemias megaloblásticas, malnutrição calórica ou proteica, doenças endócrinas, défice de EPO, doenças infiltrativas da medula, anemia aplásica, anemia secundária a quimioterapia
Aumento da destruição de glóbulos vermelhos	Anemias hemolíticas, hemorragias internas em cavidades, hemoglobinúria paroxística noturna
Perda de glóbulos vermelhos	Hemorragia gastrointestinal, hemorragia pós-cirúrgica

Consoante o estado geral do doente, o grau da anemia e a doença de base, o tratamento da anemia varia, podendo passar pelo tratamento da doença de base, pela administração de suplementos de ferro ou agentes indutores da eritropoiese e, ainda, pode ser necessária uma transfusão de um concentrado de eritrócitos. (15,34)

7.2 Manifestações clínicas

A maioria dos doentes com anemia são assintomáticos e o diagnóstico é feito apenas aquando da realização de exames de rotina. No entanto, quando existem sintomas, estes passam por fadiga, fraqueza, tonturas, cefaleias e sonolência. Alguns sinais como palidez das mucosas da boca e faringe, conjuntiva, lábios e leito ungueal podem também fazer parte da sintomatologia associada à anemia, assim como, taquicardia e cardiomegalia. Estas manifestações clínicas dependem sempre do grau de anemia, da existência de comorbilidades e das causas subjacentes. (16,33)

As crianças e as mulheres grávidas são dos grupos mais vulneráveis, com um risco maior de mortalidade materna e infantil. (29)

Já nos idosos a anemia instala-se geralmente de forma insidiosa, existindo um período em que o organismo se pode adaptar e os próprios idosos, simplesmente, ajustam as suas atividades diárias. De forma a manter a oxigenação dos tecidos, o corpo tenta compensar a falta de oxigénio tanto por mecanismos hemodinâmicos como não hemodinâmicos, que incluem aumento da produção de eritropoietina e aumento do débito cardíaco. Quando é ultrapassado este limite adaptativo com o agravamento progressivo da anemia, o quadro clínico torna-se evidente. O facto de apresentarem sintomatologias relacionadas com outras comorbilidades comuns nesta faixa etária pode dificultar a distinção entre estes e os primeiros sinais e sintomas de anemia. (35–37)

A anemia nos idosos também pode contribuir para algumas complicações neurológicas, nomeadamente dor de cabeça, alterações da função cognitiva – confusão, incapacidade de concentração, diminuição do estado de alerta e comprometimento da memória – e ainda complicações físicas, como fraqueza, fadiga e redução da agilidade, aumentando a probabilidade de ocorrência de quedas. Além disso, podem estar presentes sinais de doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca, que tendem a piorar. (16,37)

Devido à redução do número de eritrócitos, há uma diminuição da viscosidade do sangue que pode causar alterações hemodinâmicas significativas, tais como, diminuição da resistência periférica, aumento do retorno venoso e aumento da atividade simpática, que podem contribuir para o aparecimento de taquicardia, palpitações e taquipneia. (37)

Consoante o tipo de anemia, podem surgir outros sinais clínicos mais específicos, tal como coiloníquia na anemia ferropénica ou icterícia nas anemias hemolíticas e megaloblásticas. (16,26)

7.3 Prevalência

A anemia é um problema de saúde pública que afeta cerca de 25% da população mundial. De acordo com as estimativas da Organização Mundial de Saúde, a anemia é mais prevalente (>20%) nos países em desenvolvimento, como a maioria dos países africanos, asiáticos e sul-americanos, representando um problema de saúde pública moderado. No que diz respeito aos países desenvolvidos, a OMS considera tratar-se de um problema de saúde ligeiro ou pode nem representar um problema, sendo que a prevalência se encontra abaixo dos 20%. (34,38,39)

Na sua generalidade, esta condição é mais prevalente em mulheres, em especial as grávidas, e em crianças, uma vez que, apesar da anemia poder ocorrer em qualquer fase da vida, é mais frequente quando o metabolismo se apresenta mais elevado e em casos de perdas de sangue. Os idosos também são um dos grupos de risco, apesar da prevalência ainda não estar tão bem caracterizada. (31,38,39)

A Organização Mundial de Saúde, estimou uma prevalência de anemia, em 2011, a nível mundial, de aproximadamente 43% para crianças ≤ 5 anos, 29% para mulheres não grávidas em idade fértil e 38% para mulheres grávidas. Nos idosos com idade ≥ 65 anos, estima-se que a prevalência ronde os 17%. Na Europa, a prevalência tende a apresentar valores menores, aproximadamente 23% para crianças ≤ 5 anos, 23% para mulheres não grávidas em idade fértil e 26% para mulheres grávidas. (6,40,41)

Em Portugal, a OMS estima que, a prevalência da anemia seja cerca de 15%. Entretanto, um estudo EMPIRE - Estudo epidemiológico para determinação da prevalência de anemia e défice de ferro na população portuguesa adulta - realizado entre março e julho de 2013, veio contradizer as estimativas da OMS. Segundo este estudo, conduzido pelo *Anemia Working Group Portugal (AWGP)* - Associação Portuguesa para o Estudo da Anemia - a prevalência da anemia em Portugal é de 20,6%, ou seja, um em cada cinco portugueses adultos sofre de anemia. Portanto esta prevalência encontra-se consideravelmente acima da estimativa da OMS e da prevalência esperada para países desenvolvidos. Em maior detalhe, este estudo conclui que a anemia é mais prevalente em mulheres (20,8%), adultos jovens (22,8 a 33,5%), adultos mais velhos (21,0%) e mulheres grávidas (54,2%). Entre as regiões de Portugal, a anemia também variou – de 15,5% na região centro a 24,9% na região sul. (39,42)

Este estudo, acrescenta ainda que a perceção da doença é bastante baixa e por isso a percentagem de casos não diagnosticados e/ou não tratados é elevada. Existe maior perceção da anemia entre as mulheres em idade fértil e grávidas, isto pode dever-se ao facto deste grupo ter um maior acompanhamento médico tanto durante a gravidez como nas avaliações do planeamento familiar. Do mesmo modo, os idosos com idade ≥ 80 anos são dos grupos que têm maior perceção da doença, possivelmente devido às idas com mais frequência a consultas médicas. No entanto, a grande maioria da população (84%) desconhece que tem anemia e apenas 2% trata esta condição. (38,39,42)

No que diz respeito aos idosos, a anemia representa um importante problema de saúde pública, uma vez que esta é altamente prevalente em adultos mais velhos, em especial entre aqueles com idade ≥ 80 anos. (43)

Com base na definição de anemia da OMS, diversos estudos estimam que a prevalência desta condição, em indivíduos com idade ≥ 65 anos, varia entre 10 e 24%. A anemia apresenta maior prevalência nos idosos internados em hospitais (40%) e atinge os 47% em idosos residentes em lares. (6,41)

Segundo um sub-estudo EMPIRE, também conduzido pelo AWGP, em Portugal, a prevalência da anemia em adultos com idade ≥ 65 anos foi de 21%, sendo que no centro de país atingiu mesmo os 23,1%. Considerando algumas comorbidades comuns nesta faixa etária, a anemia foi mais prevalente em idosos com história de gastrite (24,0%) e insuficiência renal (38,6%). Foi igualmente prevalente em indivíduos com idade ≥ 65 anos com uma taxa de filtração glomerular < 30 mL/min/1,73m² (59,2%). Por todo o país, a anemia apresentou maior prevalência em idosos com idade ≥ 80 anos (31,4%), atingindo os 39% na região de Lisboa e Vale do Tejo e 51% no Sul. (43)

Comparando este estudo com outros realizados noutros países, Portugal apresenta uma prevalência superior. Por exemplo, um estudo populacional realizado na Itália, concluiu que a anemia tem uma prevalência de 14,2% em indivíduos com idade ≥ 65 anos. Um outro valor mais baixo do que o obtido no nosso país resultou de um estudo de Coorte prospetivo realizado nos EUA, que apresentou uma percentagem de 10,6%. Portanto, tudo indica que a anemia nos idosos é mais prevalente em Portugal. (43)

A anemia mais comum é a causada por deficiência em ferro (anemia ferropénica) e segundo o AWGP, 90% das anemias são originadas pela carência de ferro, sendo que este tipo de anemia afeta 15% da população mundial. (42)

Segundo o estudo EMPIRE, em Portugal, a anemia por deficiência em ferro (ferritina < 30 ng/mL) atingiu os 10,9%. Nos idosos, este tipo de anemia é altamente prevalente (10,6%), em particular entre aqueles com 80 anos ou mais, atingindo os 18,1%. Nos idosos entre os 65-79 anos, a prevalência deste tipo de anemia é de 7,9%. A maioria dos idosos que apresentou esta anemia relatou comorbidades associadas, como insuficiência cardíaca, doença coronária, gastrite e úlcera gástrica, o que permite concluir que a anemia e a deficiência em ferro parecem ser mais prevalentes em indivíduos com doenças crónicas. (39)

7.4 Anemia nos idosos

Durante o envelhecimento há uma deterioração progressiva dos sistemas fisiológicos causada por diversos processos e agentes prejudiciais que incluem fatores intrínsecos - como a glicose, que apesar de ser uma importante fonte de energia, também participa na glicação e glicoxidação de proteínas e ácidos nucleicos e, dessa forma, altera as suas funções biológicas - fatores extrínsecos - como a dieta, o estilo de vida e condições psicossociais - e ainda podem ocorrer danos provocados por doenças. (5,44)

Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), assiste-se a uma tendência progressiva para o envelhecimento das populações devido ao aumento da esperança média de vida, que resulta da melhoria das condições de vida e dos avanços na medicina, e à diminuição da taxa de natalidade. Em 2019, uma em cada onze pessoas tinha mais de 65 anos, representando 9% da população mundial. Prevê-se que até 2050, esta proporção da população idosa aumente para 16%, ou seja, uma em cada seis pessoas terá mais de 65 anos. Já o número de pessoas com mais de 80 anos estima-se que vá triplicar, passando de 143 milhões em 2019 para 426 milhões em 2050. (3)

Tendo em conta esta alteração demográfica a que se tem assistido, é importante identificar na população idosa os fatores de risco e sinais de doença para se diminuir a morbidade e mortalidade nesta faixa etária. (44)

Ao longo do processo de envelhecimento é comum surgirem alterações hematológicas como a anemia. A diminuição de hemoglobina nesta faixa etária pode dever-se à diminuição do número de progenitores eritroides, à diminuição da capacidade dos rins de produzir eritropoietina, ao aumento da resistência das células estaminais à EPO ou ainda pode ser devido ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias que está associada ao envelhecimento. Muitas vezes a etiologia da anemia é difícil de determinar, uma vez que é frequente os idosos possuírem várias comorbilidades e distúrbios associados, assim como o facto de tomarem muitos medicamentos. De uma forma genérica, as causas desta condição, nos idosos, podem ser classificadas em três categorias principais: deficiência nutricional (de ferro, ácido fólico ou vitamina B12) doença crónica (como doença renal crónica ou inflamação) e anemia inexplicada. (6,31,35,43,45)

Para ajudar a identificar e classificar a anemia no idoso, a avaliação laboratorial deve incluir parâmetros como a hemoglobina, Volume Globular Médio (VGM), Hemoglobina

Globular Média (HGM), reticulócitos, ferritina, saturação da transferrina e capacidade de ligação do ferro, nível de EPO, Proteína C Reativa (PCR), creatinina/taxa de filtração glomerular, vitamina B12, ácido fólico sérico, entre outros. Caso sejam necessárias investigações com mais detalhe, recorre-se a gastro e colonoscopia ou ultrassom do abdómen e rim. Também se pode recorrer a biopsias da medula óssea para excluir alguns distúrbios hematológicos como síndromes mielodisplásicas. (46,47)

Nos idosos, a anemia, para além de estar associada a um aumento da morbilidade e mortalidade está também associada a uma diminuição da qualidade de vida, aumento do risco de hospitalizações, comprometimento cognitivo, e ainda a um comprometimento físico generalizado, como já referido anteriormente. Além disso, esta condição pode ter um notório impacto negativo na saúde cardiovascular, podendo causar insuficiência cardíaca congestiva, angina do peito ou outras complicações cardiovasculares. (6,37,41,43,45)

Tendo em conta estas consequências em fases posteriores da vida, a anemia representa um grave problema de saúde pública para estas populações mais envelhecidas e é essencial tomar algumas medidas para minimizar este problema, nomeadamente a implementação de melhores estratégias de diagnóstico, prevenção e tratamento. (43)

7.4.1 Anemias carenciais

As anemias carenciais correspondem a cerca de um terço de todas as anemias nos idosos. Segundo o NHANES III (*Third National Health and Nutritional Examination Study*), 3 milhões de norte-americanos com idade superior a 65 anos apresentaram valores de hemoglobina compatíveis com anemia sendo que desses, 34,3% tinham anemia por défice nutricional, que inclui a deficiência de ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Cerca de 60% das anemias carenciais estão associados à deficiência de ferro que normalmente é devida à perda crónica de sangue por lesões gastrointestinais. Já as anemias por deficiência em vitamina B12 estão mais relacionadas com a má absorção e as por deficiência de ácido fólico relacionadas com o uso excessivo de álcool e desnutrição. (48–50)

Nos idosos, as alterações do trato gastrointestinal dependentes da idade, o isolamento social e a toma de vários medicamentos, como anti-inflamatórios não esteroides, aspirina, anticoagulantes, corticosteroides e inibidores da bomba de prótons, levam muitas vezes à desnutrição e conseqüente anemia. (41,51–53)

Geralmente, a anemia carencial apresenta um VGM anormal. Na deficiência de vitamina B12 e ácido fólico tende a estar aumentado e na deficiência de ferro diminuído. (54)

Estas anemias por deficiências nutricionais podem ser facilmente resolvidas por reposição dos nutrientes. (49)

7.4.1.1 Anemia por deficiência de ferro

A anemia carencial mais frequente é sem dúvida a anemia por deficiência de ferro. Em geral, um adulto tem um conteúdo corporal de ferro de aproximadamente 3-4 g, sendo que cerca de 70% desse ferro está contido na hemoglobina dos eritrócitos e na mioglobina dos músculos, uma vez que este funciona como átomo central na estrutura da porfirina da hemoglobina e da mioglobina. (55–57)

Este oligoelemento é importante no transporte de O₂, por fazer parte da estrutura dos glóbulos vermelhos. É também um cofator essencial na função de várias enzimas e é ainda responsável pelo transporte de elétrons na cadeia respiratória por ser componente dos citocromos. (56)

O ferro pode ser obtido através da dieta, pelo consumo de, por exemplo, carne vermelha, peixes oleosos, cereais, ovos, leguminosas e vegetais verdes-escuros. No entanto, obter um aporte adequado de ferro nos idosos torna-se mais complicado devido ao comprometimento da absorção, à redução da ingestão e alterações dos padrões alimentares. (57,58)

Na maioria dos casos, a anemia ferropénica, nos idosos, está relacionada com sangramento devido a patologias gastrointestinais, como esofagite, gastrite, úlceras, cancro, doença inflamatória intestinal, entre outras. (7)

Numa fase precoce do aparecimento da anemia ferropénica, surgem os sintomas típicos de uma anemia, mas a sintomatologia pode piorar com a diminuição da atividade de enzimas dependentes do ferro podendo causar atrofia das faneras, alterações de termogénese, do metabolismo da tiroide, irritabilidade, fraqueza muscular, síndrome das pernas irrequietas e pica. (56)

Esta anemia é classificada como microcítica (VGM < 80 fL) e hipocrómica (HGM < 27 pg). No entanto, a microcitose e a hipocromia também podem estar presentes em hemoglobinopatias, anemias sideroblásticas e em algumas anemias das doenças

crônicas. Por isso, deve-se fazer um diagnóstico diferencial através da medição dos marcadores séricos. (56)

Estes marcadores séricos incluem níveis de ferro sérico e ferritina diminuídos, baixa saturação da transferrina, capacidade de ligação do ferro aumentada, protoporfirina eritrocitária livre (PEL) aumentada e recetor solúvel da transferrina também aumentado. (55,59,60)

Por tudo isto, é de extrema importância o diagnóstico da anemia ferropénica, tanto para tratar e evitar as manifestações clínicas como para determinar a origem da perda sanguínea, caso exista. (7)

7.4.1.2 Anemia por deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico

A deficiência de vitamina B12 (cobalamina) e de ácido fólico (vitamina B9) são as causas mais comuns de anemia megaloblástica. Esta anemia deve-se a uma deficiência na síntese de ADN, devido ao défice das vitaminas referidas, que provoca uma produção ineficaz de glóbulos vermelhos. (61)

As quantidades corporais normais de ácido fólico são de 5 a 30 mg. Esta vitamina pode ser encontrada em vegetais de folhas verdes, frutas, nozes, ovos e carne. A presença de anemia por deficiência de ácido fólico é comum nesta faixa etária e está geralmente associada à desnutrição, ao alcoolismo e a medicamentos como o metotrexato e anticonvulsivantes. (7,41,61)

Já a vitamina B12 encontra-se quase exclusivamente em alimentos de origem animal e é produzida por microrganismos. Geralmente os valores normais no organismo são de 3 a 5 mg. O aparecimento desta anemia por défice de vitamina B12 é em geral mais rara nos idosos. Resulta essencialmente de uma síndrome de má absorção da cobalamina por presença de hipocloridria devido a gastrite atrófica ou infeção por *Helicobacter Pylori*. A má absorção também pode ser devida à dieta, a uma cirurgia, ou ainda por uso prolongado de inibidores da bomba de protões, antagonistas dos recetores da histamina ou de metformina. (7,41,61)

A anemia perniciosa, devida a um défice de absorção de vitamina B12, por deficiência em fator intrínseco gástrico, tem impacto nas doenças neurodegenerativas e no comprometimento cognitivo por isso é importante diagnosticar e tratar. (62)

Regra geral, nas anemias megaloblásticas, as manifestações clínicas são as comuns da anemia, porém também pode surgir glossite, esplenomegalia leve e icterícia, bem como, atrofia ótica, demência, neuropatia periférica e degeneração das fibras sensitivas da medula espinal. (11)

Nestas anemias é possível a observação, no sangue periférico, de eritrócitos macrocíticos redondos e ovais, com um VGM > 100 fL, neutrófilos hipersegmentados e, ainda, pode ser notada uma diminuição do número de plaquetas e de leucócitos. Sinais de anisocitose e poiquilocitose podem igualmente estar presentes e tendem a ser mais acentuados nas anemias megaloblásticas mais severas. (11,63)

7.4.2 Anemia das doenças crónicas

A anemia das doenças crónicas (ADC) ou anemia inflamatória (AI) é considerada um dos tipos de anemia mais comuns nos idosos. Este tipo de anemia está em geral associado a infeções agudas, infeções crónicas (por exemplo, tuberculose), doenças inflamatórias crónicas (por exemplo, doença reumatoide e osteoartrite) e condições malignas (Tabela 7). Nos idosos com anemia, cerca de um terço apresenta um estado inflamatório associado à doença renal crónica, a doenças autoimunes, a cancro e infeções crónicas. (7,46,64)

Tabela 7 Patologias clínicas com maior associação à anemia inflamatória. Adaptado de (65,66).

Anemia inflamatória – condições associadas
Infeções agudas e crónicas
Condições autoimunes
Doenças malignas
Doença renal crónica
Diabetes <i>Mellitus</i>
Insuficiência cardíaca congestiva
Doença hepática alcoólica
Trauma e doença crítica
Pós-cirurgia
Rejeição crónica pós-transplante

Esta anemia é maioritariamente normocrômica e normocítica, podendo também passar por microcitose e hipocromia, em casos de doença de longa duração. A gravidade da ADC depende da doença subjacente, mas raramente se apresenta com valores de hemoglobina inferiores a 10g/dL. É uma anemia caracterizada por uma produção inadequada de eritrócitos na presença de um nível baixo de ferro sérico, um nível baixo a normal de transferrina e um nível alto de ferritina. Ao contrário da anemia ferropénica, na anemia das doenças crónicas a ferritina encontra-se aumentada e por isso torna-se muito útil no diagnóstico diferencial aquando da presença de baixas concentrações de ferro. (64–67)

Os mecanismos fisiopatológicos que estão na génese da anemia inflamatória são vários e regra geral sobrepõem-se. Estão relacionados com mediadores do sistema imunológico ativado, com o regulador do metabolismo do ferro, a hepcidina, com a diminuição da produção de eritropoietina, com a diminuição do tempo de vida dos eritrócitos, entre outros. (46,68)

A ativação do sistema imunitário pode ser devida a moléculas microbianas, antigénios do próprio organismo ou antigénios tumorais que provocam a libertação de múltiplas citocinas inflamatórias. Estas citocinas inflamatórias, como as interleucinas (IL) 1, 6 e 10, interferão (INT) γ e fator de necrose tumoral (TNF), alteram o metabolismo sistémico do ferro por vários mecanismos, nomeadamente por aumento dos níveis de hepcidina produzida pelo fígado. Esta hepcidina vai-se ligar à ferroportina (proteína transmembranar de transporte de ferro) e vai degradá-la. Assim, a hepcidina é capaz de diminuir a absorção de ferro no intestino e bloquear a libertação deste ião dos macrófagos, por destruição da ferroportina (Figura 6). (7,68,69)

Outro dos mecanismos que pode estar presente neste tipo de anemia é o que leva à redução da vida útil dos eritrócitos. Por ação das citocinas inflamatórias há um aumento da atividade dos macrófagos na eritrofagocitose que causa, assim, uma remoção precoce dos eritrócitos em circulação e a sua posterior destruição, reduzindo a semivida destes elementos figurados. (68)

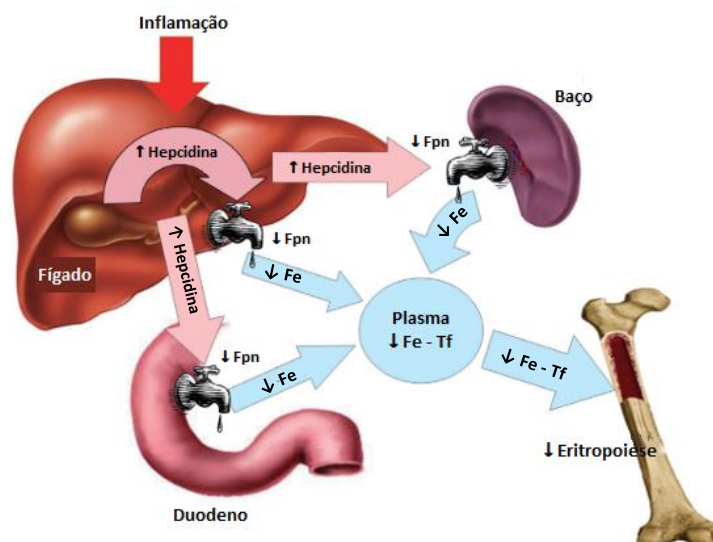


Figura 6 Mecanismos fisiopatológicos associados à interação hepcidina - ferroportina na anemia das doenças crônicas. Adaptado de (66).

Concentrações aumentadas de hepcidina diminuem a liberação de ferro (Fe) armazenado e reciclado nos macrófagos esplênicos e hepáticos, assim como a absorção de ferro da dieta no duodeno. Fpn – ferroportina, Tf - transferrina

Para além destes mecanismos, nos idosos, a produção de eritropoietina e/ou a sua atividade biológica encontram-se diminuídas em estados inflamatórios. Em parte, esta diminuição pode dever-se aos efeitos inibitórios das citocinas, como a IL-1 e TNF, na produção da EPO, causando dano nas células que a produzem e menor afinidade para os órgãos-alvo. Na presença de doença renal crónica, a atividade do rim encontra-se afetada devido a destruição progressiva e fibrose das células e, por isso, o rim não consegue produzir quantidades suficientes de EPO. (41,67,68)

Por outro lado, a proliferação e a diferenciação dos precursores eritroides também se encontra comprometida, devido não só à diminuição de EPO mas também a vários mediadores inflamatórios, principalmente $\text{INF-}\gamma$, que induzem a apoptose. (41,67,68)

O aparecimento e a gravidade da anemia da inflamação podem sofrer modificações por diversos fatores, nomeadamente, por episódios de sangramento concomitantes, por fatores genéticos, hormonais, disfunção renal, entre outros.

Assim sendo é de particular interesse estar alerta para o aparecimento deste tipo de anemia nos idosos, uma vez que o envelhecimento está associado ao aumento do aparecimento de citocinas em circulação, como a IL-6 e o $\text{TNF-}\alpha$, assim como à diminuição da atividade do rim e por isso à redução da produção de EPO. (64,68)

7.4.3 Anemia de causas inexplicáveis

Cerca de 33 a 50% dos doentes idosos com anemia que não apresentem critérios padrão para a classificação das anemias mais comuns, o diagnóstico é anemia de causas inexplicáveis. Geralmente trata-se de uma anemia hipoproliferativa, normocítica e com níveis de hemoglobina entre os 10-12 g/dL. (47,70)

A anemia de causas inexplicáveis não se deve, portanto, a deficiências nutricionais, doença renal crónica ou inflamação, mas pensa-se que esteja associada tanto a deficiência renal, deficiência endócrina, como a deficiência androgénica e possivelmente mielodisplasias. (7,47)

Apesar do diagnóstico desta anemia ser feito por exclusão, existem várias especulações de etiologias prováveis. Uma delas relaciona-se com uma deficiência endócrina renal associada à idade. Isto é, normalmente nos idosos saudáveis os níveis de EPO tendem a aumentar com a idade, no entanto, indivíduos com hipertensão e/ou diabetes *Mellitus* apresentam níveis de EPO que não aumentam, permanecem estáveis, ou que diminuem e por isso desenvolvem anemia. Também um aumento da resistência dos precursores eritroides à EPO, assim como uma diminuição da responsividade da medula óssea devido aos efeitos das citocinas inflamatórias, podem explicar o aparecimento da anemia. (47,71)

Outra das etiologias possíveis passa pela existência de uma infeção latente, ou seja, apesar de não existir uma doença inflamatória aguda ou crónica aparente, estes idosos exibem marcadores de inflamação, como IL-6 e hepcidina. (47,71)

Também a deficiência de androgénios pode ser uma das origens deste tipo de anemia. A diminuição do estrogénio e da testosterona, devido à menopausa e andropausa, provoca a diminuição dos níveis de hemoglobina. Estas hormonas anabólicas diminuem os processos metabólicos na medula óssea, em particular a eritropoiese. (33,47)

É possível que uma parte dos casos de anemia de causas inexplicáveis esteja relacionada com a fase inicial de determinados síndromes mielodisplásicas não diagnosticados, por produção displásica e ineficaz de células sanguíneas.(47,55,71)

Para além disso, já existem estudos que associam fortemente a deficiência em vitamina D com o aparecimento de anemia. No entanto, são necessários mais estudos antes de ser proposta uma reposição desta vitamina como estratégia para tratar a anemia. (71)

São muitas as possíveis etiologias associadas a este tipo de anemia e, atualmente, ainda não existe uma estratégia de tratamento específica, mas sabe-se que a anemia de causas inexplicáveis está associada a diminuição da função física e qualidade de vida, por isso a expansão da pesquisa é de real interesse principalmente para a população mais envelhecida. (47)

8 Conclusão

Conhecer a prevalência e a etiologia da anemia nos idosos é essencial, uma vez que permite estimar a extensão do problema, nesta faixa etária e, desta forma, tornar perceptível a necessidade da implementação de medidas para o minimizar.

Devido às alterações demográficas, assiste-se a um progressivo aumento do envelhecimento da população portuguesa e, por isso, a anemia nesta faixa etária torna-se um desafio, cada vez maior, na prática clínica. Este desafio é ainda mais complexo, visto que a anemia não surge apenas devido a deficiências nutricionais, mas também pode surgir associada a múltiplas doenças crónicas ou até mesmo relacionada com causas inexplicáveis, o que dificulta a determinação do diagnóstico.

Nos idosos com idade ≥ 65 anos, em Portugal, a prevalência da anemia encontra-se acima dos 20%, mas é nos idosos com idade ≥ 80 anos que é mais elevada, dependendo da região, varia entre 30 e 50%. Quando consideramos idosos que possuem comorbilidades, estão hospitalizados ou residem em lares, estes valores de prevalência são ainda maiores. Uma prevalência tão elevada é preocupante e demonstra que a anemia representa um importante problema de saúde pública.

Além disso, a anemia traz consigo algumas consequências para os idosos, sobretudo no que respeita à diminuição da qualidade de vida, podendo causar comprometimento cognitivo e físico generalizado. Consequentemente, a morbidade e mortalidade estão, assim, aumentadas em idosos com anemia.

Considerando o crescente aumento da população idosa, a elevada prevalência e também as implicações que anemia acarreta para o idoso, é fundamental intervir para diagnosticar, tratar e prevenir a anemia de modo a proporcionar ao idoso uma melhor qualidade de vida, diminuindo significativamente os riscos para a saúde. Assim sendo, a anemia não deve ser uma condição negligenciada durante o envelhecimento, merecendo especial atenção clínica.

Futuramente é necessário definir os valores ideais de hemoglobina na faixa etária mais envelhecida, assim como também é imprescindível o aperfeiçoamento do diagnóstico para identificar mais facilmente a etiologia e, assim, selecionar o tratamento mais adequado.

Referências Bibliográficas

1. Ministério da Saúde. Retrato da Saúde. Portugal. 2018.
2. Direção Geral da Saúde. Estratégia Nacional para o Envelhecimento Ativo e Saudável 2017-2025. 2017; Available from: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/07/ENEAS.pdf>
3. United Nations. World population prospects 2019 [Internet]. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2019. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
4. Pordata - Base de Dados Portugal Contemporâneo. População residente, estimativas a 31 de Dezembro: total e por grupo etário [Internet]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/População+residente++estimativas+a+31+de+Dezembro+total+e+por+grupo+etário-7>
5. Manuel Teixeira Veríssimo. Geriatria Fundamental: Saber e Praticar. Lidel. 2014.
6. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: Clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014;99(7):1127–30.
7. Halawi R, Moukhadder H, Taher A. Anemia in the elderly: a consequence of aging? *Expert Review of Hematology*. 2017;10(4):327–35.
8. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 12^a edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2013.
9. American Society of Hematology [Internet]. Blood basics. [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.hematology.org/education/patients/blood-basics>
10. Barnes P. *Hematology Learning Guide*. 1^a edição. USA: Abbott Diagnostics Division. 2010.
11. Bain BJ. *Celulas sanguíneas. Um guia prático*. 5^a edição. Artmed; 2016.
12. Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Lewis SM. *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11th ed. Churchill Livingstone; 2011.
13. Bain BJ. *A Beginner's Guide to Blood Cells*. 2nd ed. Oxford:Blackwell Publishing. 2004.

14. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby Immunology. 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company. 2013.
15. Keohane EM, Smith LJ, Walenga JM. Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications. Fifth Ed. Saunders Elsevier; 2016.
16. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential haematology. 6th ed. Artmed; 2011.
17. Rodak BF, Carr JH. Clinical Hematology Atlas. 5th ed. Elsevier S, editor. St. Louis; 2017.
18. Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7th ed. Saunders Elsevier; 2015.
19. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain. 2012;12(5):251–6.
20. Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Hematology: Basic principles and practice. 6th ed. Saunders Elsevier; 2013.
21. Barrera-Reyes PK, Tejero ME. Genetic variation influencing hemoglobin levels and risk for anemia across populations. New York Academy of Sciences. 2019;1450(1):32–46.
22. Genebra: Organização Mundial da Saúde. O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras [Internet]. 2013. Available from: https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Module_P.pdf?ua=1
23. Steensma DP, Shampo MA, Kyle RA. Max Perutz and the Structure of Hemoglobin. Mayo Clin Proc [Internet]. 2015;90(8):e89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.026>
24. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. Subcell Biochem. 2020;94:345–382.
25. Panawala L. What is the Function of Hemoglobin in the Human Body. Pediaa. 2017;
26. Turgeon ML. Clinical Hematology: Theory and Procedures. 15th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2012.
27. Lopes AS. Anemia no idoso. Importância do diagnóstico laboratorial. 2020.

28. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). 2011.
29. World Health Organization. Anaemia [Internet]. WHO. [cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1
30. World Health Organization. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization Technical Report Series. 1968.
31. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control. Geneva; 2017.
32. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 14th ed. Wolters Kluwer; 2019.
33. Kheir F, Haddad R. Anemia in the elderly. Disease-a-Month [Internet]. 2010;56(8):456–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.03.006>
34. McLean E, Cogswell M, Egli I, Benoist B de. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Public Health Nutrition. 2009.
35. Andrès E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. Geriatrics and Gerontology International. 2013;13(3):519–27.
36. Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in older persons. American Family Physician. 2010;82(5):480–7.
37. Gabilove J. Anemia and the elderly: Clinical considerations. Best Practice and Research: Clinical Haematology. 2005;18(3):417–22.
38. Marques F, Fonseca C, Nunes AR, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Contextualizando a Elevada Prevalência de Anemia na População Portuguesa: Perceção, Caracterização e Preditores: Um Sub-Estudo do EMPIRE. Medicina Interna. 2016;23(4):26–38.
39. Fonseca C, Marques F, Robalo Nunes A, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anaemia and iron deficiency in Portugal: The EMPIRE study. Internal Medicine Journal. 2016;46(4):470–8.

40. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. World Health Organization. Geneva, Switzerland; 2015.
41. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *American Society of Hematology*. 2018;131(5):505–14.
42. Anemia Working Group Portugal. A problemática da anemia na sociedade portuguesa [Internet]. Available from: www.awgp.pt
43. Robalo Nunes A, Fonseca C, Marques F, Belo A, Brilhante D, Cortez J. Prevalence of anemia and iron deficiency in older Portuguese adults: An EMPIRE substudy. *Geriatrics and Gerontology International*. 2017;17(11):1814–22.
44. Filit HM, Rockwood K, Woodhouse K. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric medicine and Gerontology*. 7th editio. 2010.
45. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: A cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clinical Interventions in Aging*. 2014;1187–96.
46. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *American Society of Hematology*. 2018;131(5):505–14.
47. Ershler WB. Unexplained Anemia in the Elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2019;35(3):295–305.
48. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States : evidence for a high rate of unexplained anemia. *American Society of Hematology*. 2004;104(8):2263–8.
49. Andrès E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19(7):488–93.
50. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the elderly: How should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc*. 2007;82(8):958–66.

51. Bianchi VE. Role of nutrition on anemia in elderly. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2015;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2015.09.003>
52. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. Journal of Internal Medicine. 2019;287:153–70.
53. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: A review. Geriatrics and Gerontology International. 2017;1–7.
54. Carmel R. Nutritional Anemias and the Elderly. Semin Hematol. 2008;45:225–34.
55. Emiroglu C, Görpelioglu S, Aypak C. The relationship between nutritional status, anemia and other vitamin deficiencies in the elderly receiving home care. J Nutr Heal Aging. 2019;
56. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 030/2013 “Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto.” 2015.
57. Romano AD, Paglia A, Bellanti F, Villani R, Sangineto M, Vendemiale G, et al. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. International Journal of Molecular Sciences. 2020;
58. Fairweather-tait SJ, Wawer AA, Gillings R, Jennings A, Myint PK. Iron status in the elderly. Mechanisms of Ageing and Development [Internet]. 2014;136–137:22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.005>
59. Goddard AF, James MW, Mcintyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011;60:1309–16.
60. Wawer AA, Jennings A, Fairweather-tait SJ. Iron status in the elderly: a review of recent evidence. In: Mechanisms of Ageing and Development [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2018. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.07.003>
61. Socha DS, DeSouza SI, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2020;87(3):153–64.
62. Lanier JB, Park JJ, Callahan RC. Anemia in Older Adults. American Family Physician. 2018;98(7):437-442A.

63. Green R. Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Am Soc Hematol*. 2017;129(19):2603–12.
64. Balducci L, Ersler WB, Krantz S. Anemia in the elderly-Clinical findings and impact on health. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2006;58(2):156–65.
65. Stein BL. The anemia of inflammation. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2012;18(8):437–42.
66. Ganz T. Anemia of chronic disease. *Molecular Hematology*. 2020;155–60.
67. Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. *Williams Hematology*. 9th ed. McGraw-Hill Education. 2016.
68. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *American Society of Hematology*. 2019;133(1):40–50.
69. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JASN*. 2020;(31):456–68.
70. Makipour S, Kanapuru B, Ersler WB. Unexplained Anemia in the Elderly. *Semin Hematol*. 2008;45(4):250–4.
71. Girelli D, Marchi G, Camaschella C. Anemia in the elderly. *HemaSphere*. 2018;2(3):1–145.