

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Anemia em idosos**  
**Caracterização e impacto em saúde pública**

**Margarida Maria Melo Mendes**

Monografia orientada pela Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2022**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Anemia em idosos  
Caracterização e impacto em saúde pública**

**Margarida Maria Melo Mendes**

**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 da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**2022**



# Agradecimentos

Para a realização do presente trabalho, houve um significativo número de pessoas que me ajudaram a alcançar os objetivos propostos desde início. Neste sentido, deixo apenas umas sentidas palavras de agradecimento.

Em primeiro lugar, à minha orientadora, Professora Doutora Isabel Bettencourt Moreira da Silva, pela disponibilidade, simpatia e compreensão ao longo destes últimos meses. Agradecer-lhe os conhecimentos transmitidos, sugestões, esclarecimentos e pelo constante incentivo à valorização e rigor desta monografia.

À minha família, em especial, à minha Mãe, ao meu Pai e ao meu Irmão, por me acompanharem e motivarem desde o primeiro dia e ao longo de toda esta caminhada. Obrigada por toda a compreensão, ensinamentos e força que foram essenciais para me manter focada e incentivada neste longo percurso.

À minha madrinha, Bruna Santos, pelo apoio, amizade, partilha de experiências e conselhos que contribuíram para um melhor aproveitamento destes últimos cinco anos. Obrigada por me teres dado a mão e não me teres deixado desistir.

Aos meus amigos de Tomar, por me terem sempre acompanhado e proporcionado momentos bons de convívio, principalmente nesta última fase tão importante, o meu grande obrigado.

Por último, um agradecimento muito especial às minhas amigas de curso, Antónia, Carolina, Helena, Inês, Leonor e Mafalda, por se terem tornado a minha segunda família. Obrigada pelo apoio, amizade, preocupação e companheirismo. Muitos dos meus melhores momentos passados nesta casa FFUL, foram com vocês, garantidamente. Obrigada por tudo.

## Resumo

A anemia é uma condição hematológica que pode ocorrer em qualquer fase da vida de um indivíduo. No entanto, com o crescente aumento da esperança média de vida, os idosos passaram a constituir um grupo de risco, pois associado ao envelhecimento e ao aparecimento de anemia, está previsto um impacto no seu desempenho físico, cognitivo e na saúde pública. Alguns dos sintomas mais comuns incluem cansaço, fadiga, cefaleias e perda de memória.

A anemia mostra-se altamente prevalente para indivíduos com  $\geq 65$  anos e a sua percentagem varia, dependendo das condições de vida, nomeadamente se vivem na comunidade (12%), se são doentes hospitalizados (40%) ou se são residentes em lares (47%). Revelou-se ainda uma maior evidência deste problema com o avançar da idade, isto é, em indivíduos com  $> 80$  anos o número de casos aumentou. Além disso, em idosos com determinadas patologias ou fatores de risco como, desnutrição, hemorragias gastrointestinais, insuficiências renal e cardíaca e neoplasias, a incidência também aumentou.

O desenvolvimento de anemia pode ter diversas causas, sendo que, nos idosos, devido ao maior número de complicações, torna-se mais difícil determinar a sua etiologia. Apesar disso, na maioria dos casos, a anemia pode ser subdividida em 3 tipos: anemia por deficiência nutricional de ferro, vitamina B<sub>12</sub> ou ácido fólico, anemia associada a doenças crónicas ou anemia de causas inexplicáveis. Cerca de um terço dos casos são anemias carenciais, devidas à nutrição inadequada, ou surgem devido a perdas sanguíneas do trato gastrointestinal, sendo a anemia mais recorrente a por deficiência de ferro. Por outro lado, estados inflamatórios, doenças cardiovasculares ou insuficiência renal crónica estão frequentemente associados a anemia, contribuindo para a segunda maior causa nos idosos. E, por último, deficiências endócrinas renais, alterações androgénicas ou síndromes mielodisplásicas contribuem para uma anemia de causa inexplicável. O tratamento incide em suplementação oral ou intravenosa, transfusões sanguíneas ou outros agentes estimulantes.

Assim, é essencial compreender a fisiopatologia da anemia em idosos e, desenvolver abordagens que atuem na sua prevenção e correção, pois isso permitirá reduzir o seu impacto na saúde, no número de hospitalizações e mortalidade neste grupo etário.

**Palavras-chave:** Anemia em idosos; Prevalência; Deficiência nutricional; Doenças crónicas; Anemia inexplicável

# Abstract

Anemia constitutes a hematological condition that may develop during the lifetime of any individual. However, considering the continuous rise in the life expectancy, the elderly are among the ones with the highest risk, since in parallel to aging and the development of anemia, an impact in their physical and cognitive performance, as well as in public health, is envisioned. Some of the most common symptoms include tiredness, fatigue, headaches and loss of memory.

Anemia is highly prevalent in individuals with  $\geq 65$  years-old and its percentage is variable, depending on lifestyle conditions, namely if they live in the community (12%), if they are hospitalized (40%) or if they are living in nursing homes (47%). A major evidence of the appearance of anemia with age is also evident, since the cases in patients with  $> 80$  years-old increased. Furthermore, the incidence has also increased in older individuals with specific diseases or risk factors, such as malnutrition, gastrointestinal hemorrhages, renal and cardiac insufficiencies and neoplasias.

Anemia may develop due to different causes but, in the elderly, due to the increased number of other complications, it is extremely challenging to determine the specific etiology. Nevertheless, in the majority of the cases, anemia may be divided in 3 types: anemia due to nutritional deficiency in iron, vitamin B<sub>12</sub> or folic acid, anemia associated to chronic diseases or unexplained anemia. About one thirds of the cases are needy anemias, developing due to an inadequate nutrition or due to blood losses in the gastrointestinal system, with iron deficiency-associated anemia the most frequent one. On the other hand, inflammatory states, cardiovascular diseases or chronic kidney disease are frequently associated to anemia, accounting for the second major cause for anemia in the elderly. Last but not the least, endocrine renal deficiencies, androgenic alterations or myelodysplastic syndromes contribute for the development of idiopathic anemia. Treatment options include oral or intravenous supplementation, blood transfusions or other stimulating agents.

Overall, it is essential to understand the physiopathology of anemia, particularly in the elderly, and develop novel approaches to prevent and treat it, thus reducing its impact on healthcare system, reducing the number of hospitalizations and mortality in this specific subpopulation.

**Keywords:** Anemia in older adults; Prevalence; Nutritional deficiency; Chronic diseases; Unexplained anemia

# Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

**2,3-BPG** - 2,3-Bifosfoglicerato

**AWGP** - *Anemia Working Group Portugal*

**BFU<sub>E</sub>** - *Burst-forming unit-erythroid*

**CFU<sub>GEMM</sub>** - Unidade formadora de colónias de granulócitos, eritrócitos, monócitos e megacariócitos

**CFU<sub>E</sub>** - Unidades formadoras de colónias de eritrócitos

**CHGM** - Concentração de Hemoglobina Globular Média

**CO<sub>2</sub>** - Dióxido de carbono

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico

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

**EPO** - Eritropoietina

**Fe<sup>2+</sup>** - Ião ferroso

**Fe<sup>3+</sup>** - Ião férrico

**Hb** - Hemoglobina

**HbF** - Hemoglobina fetal

**mRNA** - Ácido ribonucleico mensageiro

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

**O<sub>2</sub>** - Oxigénio

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**RDW** - Dispersão do volume eritrocitário (*Red Cell Distribution Width*)

**RNA** - Ácido ribonucleico

**VGM** - Volume Globular Médio

**α** - Alfa

**β** - Beta

$\delta$  - Delta

$\gamma$  - Gama

# Índice

1 Introdução.....	13
2 Objetivos .....	15
3 Materiais e Métodos .....	16
4 Composição e Funções do Sangue .....	17
5 Hematopoiese .....	18
5.1 Eritropoiese .....	20
5.1.1 Eritrócito.....	22
6 Hemoglobina .....	23
6.1 Definição .....	23
6.2 Síntese e Estrutura.....	24
6.3 Funções.....	26
7 Anemia .....	28
7.1 Definição e Caracterização.....	28
7.2 Manifestações Clínicas e Diagnóstico.....	29
7.3 Prevalência .....	31
7.4 Tratamento .....	33
8 Anemia em Idosos .....	33
8.1 Anemia Carencial.....	35
8.1.1 Anemia por Deficiência de Ferro .....	35
8.1.2 Anemia por Deficiência de Vitamina B <sub>12</sub> .....	37
8.1.3 Anemia por Deficiência de Ácido Fólico.....	38
8.2 Anemia das Doenças Crônicas .....	38
8.3 Anemia de Causas Desconhecidas .....	40
8.4 Impacto em Saúde Pública .....	41

8.4.1 No Mundo .....	41
8.4.2 Em Portugal.....	42
9 Conclusão e Perspetivas .....	44
10 Referências Bibliográficas .....	46

## Índice de Figuras:

Figura 1. Representação do microambiente medular adequado para a hematopoiese..	19
Figura 2. Diagrama ilustrativo da célula estaminal hematopoiética pluripotente e das várias linhagens celulares que dela se originam..	20
Figura 3. Principais alterações na estrutura das células eritrocitárias durante o processo de maturação..	21
Figura 4. Síntese de hemoglobina no eritrócito em desenvolvimento..	25
Figura 5. Representação do tetrâmero de Hemoglobina (A) e da estrutura do grupo Heme (B)..	26
Figura 6. Alterações moleculares da hemoglobina..	27
Figura 7. Curva de dissociação de oxigênio/hemoglobina.....	27
Figura 8. Esquema ilustrativo dos efeitos inflamatórios na regulação de hepcidina e ferro plasmático.....	39

## Índice de Tabelas:

Tabela 1. Diferentes tipos de morfologia do eritrócito..	22
Tabela 2. Valores de referência de hemoglobina..	24
Tabela 3. Classificação fisiopatológica das anemias..	29
Tabela 4. Níveis de hemoglobina para diagnóstico de anemia ao nível do mar..	30

# 1 Introdução

A mudança demográfica é um fenómeno dinâmico que ocorre a nível mundial e que revela, cada vez mais, que vivemos numa era caracterizada por uma baixa taxa de natalidade e de mortalidade, dada a prevalência de população idosa. Atualmente, a Europa tem a maior percentagem (25%) de pessoas com  $\geq 60$  anos e estima-se que o número de idosos duplique até 2050 e triplique até 2100. (1) Com o passar dos anos e com os avanços científicos e tecnológicos, tem sido notável, um rápido e significativo crescimento no processo de envelhecimento que se traduz num forte impacto em todos os setores da sociedade, nomeadamente na saúde. Neste sentido, torna-se uma prioridade, ajustar ou desenvolver planos que ofereçam melhores serviços de apoio e cuidados de saúde, promovendo um envelhecimento mais saudável e de melhor qualidade. (1,2)

Associada à idade, está prevista uma inevitável deterioração e vulnerabilidade dos órgãos, tecidos e funções fisiológicas que levam ao aparecimento ou agravamento de doenças ou outras comorbilidades. (3) O sistema hematológico e o processo eritropoiético responsável por regular os níveis de eritrócitos em circulação não são exceção e, por isso, uma das complicações mais prevalentes no idoso é a anemia.

A anemia caracteriza-se por uma complicação hematológica em que os níveis de hemoglobina (Hb), proteína mais abundante nos eritrócitos, estão diminuídos, promovendo uma deficiente oxigenação celular. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida com valores de Hb  $< 13,0$  g/dL para o homem e  $< 12,0$  g/dL para a mulher. (4) Embora ainda não exista nenhum intervalo de referência exclusivo para os idosos, sabe-se que, na sua maioria, apresentam valores de Hb  $< 11,0$  g/dL. (5) Segundo alguns estudos, a prevalência de anemia para indivíduos com  $\geq 65$  anos é de 17% e, com base num outro subestudo epidemiológico para determinação da prevalência de anemia e do défice de ferro na população portuguesa adulta (estudo EMPIRE), elaborado pelo *Anemia Working Group Portugal* (AWGP) foi determinada uma prevalência superior, de 21%. (3,4) Em ambos os resultados, a reflexão deve ser idêntica: a anemia é altamente prevalente nos idosos e portanto, deve ser bem caracterizada e estudada de modo a serem tomadas medidas.

É verdade que o envelhecimento arrasta consigo um conjunto de condições que tornam este grupo ainda mais propício ao desenvolvimento de anemia. Dentro desses fatores, destacam-se alguns como: inadequada alimentação associada a um défice nutricional que originará

anemias carenciais, principalmente por falta de ferro; polimedicação; aumento do número de hospitalizações; presença de estados inflamatórios, doenças e neoplasias, e todo um conjunto de causas relacionadas com defeitos na atividade da medula óssea e na sua menor capacidade de resposta. (3,6)

Deste modo, é fácil compreender o seu impacto na saúde pública. No entanto, sabe-se que, nomeadamente em Portugal, a perceção deste problema considerado altamente prevalente e preocupante, é baixa. Na sua maioria, os portugueses não reconhecem a presença de anemia e, por isso, não são devidamente diagnosticados e, subsequentemente tratados. Assim, devem ser reunidas medidas e ações que diminuam este impacto.

## 2 Objetivos

Esta monografia tem como objetivo proceder à caracterização dos conceitos relacionados com a anemia, dando particular destaque às diferentes etiologias das anemias mais prevalentes nos idosos e, conseqüentemente, ao seu impacto na saúde pública.

Procurou-se fazer uma revisão bibliográfica sobre a definição, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da anemia, assim como da sua prevalência na população idosa e de possíveis estratégias a abordar para melhorar o diagnóstico e prevenção. Além disso, para um melhor enquadramento do tema, foram abordados outros tópicos, nomeadamente: a composição e funções do sangue, a descrição dos processos de hematopoiese e de eritropoiese, a caracterização do eritrócito e a definição e caracterização da hemoglobina.

### 3 Materiais e Métodos

Para a realização da presente monografia foi feita uma revisão bibliográfica através da pesquisa de diversas fontes e, recorrendo, preferencialmente, a meios informáticos.

Inicialmente, para uma abordagem mais ampla do tema e de modo a clarificar e selecionar os vários capítulos a apresentar, recorreu-se a alguns livros de hematologia e bioquímica, assim como a diversos artigos da área, tendo como critérios de escolha o ano de publicação mais recente e a informação contida no resumo.

Os primeiros capítulos irão esclarecer noções básicas e fundamentais no âmbito da hematologia, com o objetivo de se estabelecer um “fio condutor” que leve à definição e caracterização dos capítulos posteriores.

De seguida, a maioria da pesquisa foi efetuada, através de bases de dados como *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *PubMed* e *Google Scholar*, por serem consideradas fontes fidedignas e com artigos cientificamente credíveis. Alguns *sites* com conceitos na área de saúde e *websites* de entidades como Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização das Nações Unidas (ONU), *American Society of Hematology* e *Anemia Working Group Portugal* (AWGP) revelaram, igualmente, conteúdos essenciais para o desenvolvimento do tema.

A metodologia usada para organizar as referências bibliográficas incluiu a utilização de um *software* de gestor de referências automático, *Mendeley*.

Algumas das palavras-chave e expressões mais usadas durante esta pesquisa foram “*functions of blood*”, “*hemoglobin*”, “*anemia in older adults*”, “*anemia of iron deficiency*”, “*anemia of vitamine B<sub>12</sub> and folate deficiency*”, “*anemia of chronic disease*”, “*unexplained anemia in elderly*”, “*prevalence of anemia in olders*” e “*anemia: public health problem*”.

## 4 Composição e Funções do Sangue

O sangue é constituído por uma mistura de fluidos e diversas partículas que se movimentam continuamente por todos os vasos sanguíneos, pela ação do coração, sendo fundamental na manutenção da vida. (7) No corpo humano, o seu volume total é de  $70 \pm 10$  mL/Kg, logo num adulto normal com um peso entre 60 a 70 Kg corresponde aproximadamente, 4 a 5 L de sangue. (8)

O sangue, em volume, possui cerca de 55% de plasma com uma cor mais amarelada, do qual faz parte água, proteínas, gases e nutrientes. Os restantes 45% representam as células sanguíneas, também designadas de elementos figurados como os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. (9) Relativamente aos eritrócitos, são as células que existem em maior quantidade, responsáveis pelo transporte de oxigénio ( $O_2$ ) através da hemoglobina e conferem a cor vermelha, característica do sangue. Os leucócitos têm uma ação importante no sistema imunitário, na proteção do organismo, podendo ser classificados em granulócitos ou agranulócitos. (9,10) E, por fim, as plaquetas essenciais para promoverem a adesão e agregação no processo de hemostasia. (11)

As principais funções do sangue são o transporte, manutenção e proteção do organismo. Como meio de transporte, movimenta  $O_2$ , nutrientes, água e outras substâncias para os diversos órgãos e tecidos, assim como resíduos e produtos de excreção para serem eliminados. É responsável por regular a temperatura corporal, estabelecer o equilíbrio eletrolítico, mantendo o pH dentro dos valores normais e atua no combate às infeções. (9)

## 5 Hematopoiese

A hematopoiese é um processo constante e regulado, em que as células sanguíneas são produzidas e mantidas em níveis normais. É responsável pelo desenvolvimento, proliferação e maturação das células que são posteriormente transportadas desde a medula óssea para toda a circulação. (12,13)

Os locais da hematopoiese vão variando ao longo do nosso desenvolvimento. Nas primeiras semanas de gestação, no embrião, o local para formação das células sanguíneas é o saco vitelino. Os primeiros eritroblastos desenvolvidos são essenciais nesta fase inicial para produzir hemoglobina. Mais tarde, localizada na região Aorta-Gónadas-Mesonefros ocorre a formação de células estaminais hematopoiéticas responsáveis por promover a hematopoiese. (13,14)

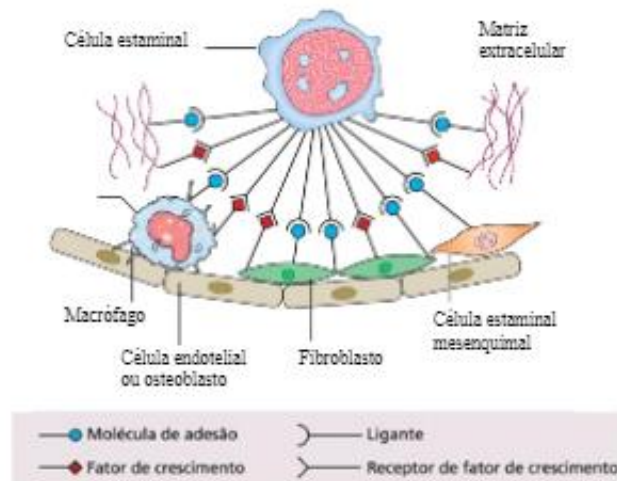
Posteriormente, ao atingir a 5<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup> semana de gestação, o principal órgão a produzir células sanguíneas é o fígado fetal e, acessoriamente, ocorre uma hematopoiese esplénica. Durante esta fase hepática ou hepato-esplénica, ocorre a formação de eritroblastos e, adicionalmente, de granulócitos, de monócitos, de megacariócitos e das primeiras células linfoides. Em menor grau, começa a observar-se uma hematopoiese ganglionar e tímica. À medida que esta fase vai progredindo, os níveis de eritroblastos produzidos pelo saco vitelino vão diminuindo. (14)

A partir dos 6 a 7 meses, o órgão hematopoiético essencial passa a ser a medula óssea. As células ainda em desenvolvimento estarão presentes na sua cavidade, enquanto que as já diferenciadas serão libertadas para a circulação. (14) A medula é um dos maiores órgãos do corpo e é constituída por duas partes: a medula vermelha, responsável pelo desenvolvimento das células sanguíneas e seus precursores, hematopoieticamente ativa, e a medula amarela, constituída por adipócitos, ou seja, gordura, hematopoieticamente inativa. (13,14)

Depois do nascimento, durante os primeiros anos de vida, todos os ossos do corpo são hematopoieticamente ativos, possuindo apenas medula vermelha. No entanto, entre os 5 a 7 anos de idade, observa-se um aumento dos níveis de adipócitos, havendo uma substituição gradual da medula ativa por gordura. Neste sentido, no adulto, as porções de medula vermelha e amarela acabam por ser equivalentes, ficando a porção hematopoiética restrita a certos locais, como o esterno, vértebras, sacro e pélvis, costelas e crânio. (13,14)

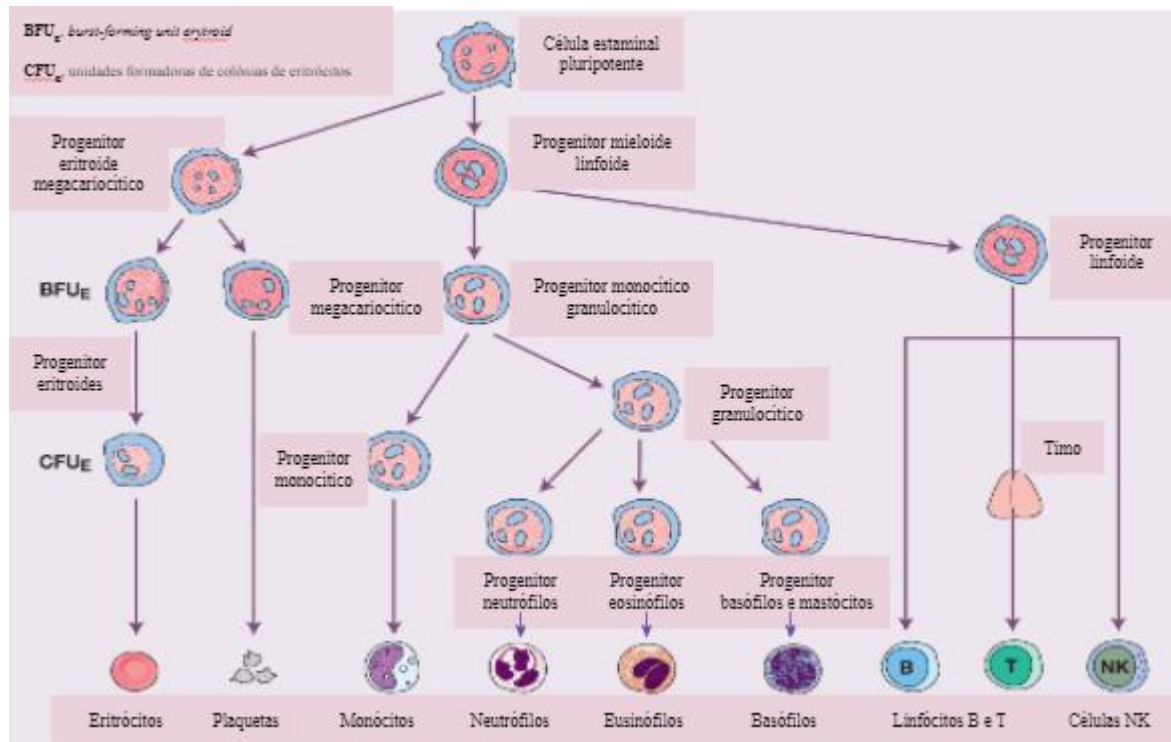
No microambiente medular estão presentes células hematopoiéticas, células do estroma e vasos sanguíneos. As células do estroma desenvolvem-se de células estaminais mesenquimais

que migram para o centro do osso e incluem células endoteliais, adipócitos, macrófagos e fibroblastos. Têm como função regular a deslocação de partículas e volume da medula, secretar moléculas, como colagénio, fibronectina, trombospondina e glicosaminoglicanos para formar uma matriz extracelular, e libertar fatores de crescimento indispensáveis ao suporte, proliferação e diferenciação da célula estaminal hematopoiética (**Figura 1**). (13,14)



**Figura 1. Representação do microambiente medular adequado para a hematopoiese. Adaptado de (13).**

A hematopoiese é um processo que se inicia com uma célula estaminal pluripotente que possui uma capacidade de se autorrenovar e de gerar várias linhagens celulares. A célula pluripotente diferencia-se num progenitor eritroide/megacariocítico e num progenitor mieloide/linfoide misto, os quais dão origem a progenitores mais diferenciados. O progenitor eritroide/megacariocítico diferencia-se em eritrócitos e plaquetas. O progenitor linfoide origina linfócitos B e T e células *natural killer*. O progenitor monocítico/granulocítico dá origem a progenitores de monócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos (**Figura 2**). (13)



**Figura 2. Diagrama ilustrativo da célula estaminal hematopoiética pluripotente e das várias linhagens celulares que dela se originam. Adaptado de (13).**

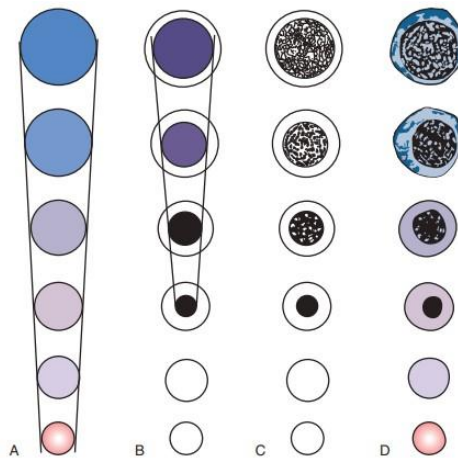
## 5.1 Eritropoiese

Incluído no complexo processo de formação de todas as células sanguíneas, podemos definir a eritropoiese como o processo em que são, especificamente, controlados os níveis de eritrócitos que atingem a circulação sanguínea.

Como referido anteriormente, partindo da célula estaminal hematopoiética pluripotente, esta diferencia-se num progenitor eritroide/megacariocítico, o qual vai dar origem à primeira unidade progenitora de eritrócitos, a BFU<sub>E</sub>, *Burst-forming unit-erythroid*, com capacidade de formar um aglomerado de colónias com recetores que possuem pouca afinidade para se ligarem à eritropoietina (EPO), uma glicoproteína sintetizada pelas células peritubulares do rim que, depois de libertada no sangue, atua na medula óssea para estimular a diferenciação dos precursores eritroides. Neste sentido, sob a ação de determinados fatores, surgem as unidades formadoras de colónias de eritrócitos (CFU<sub>E</sub>) com maior expressão de recetores de EPO à superfície. (14,15) Estas continuam a diferenciar-se dando origem ao primeiro precursor eritroide com estrutura identificável, o proeritroblasto, que, gradual e sequencialmente, se vai dividindo em eritroblasto basófilo, seguido de eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático, reticulócito e, por fim, eritrócito. (13,15)

Ao longo deste processo de maturação, que dura cerca de 7 dias, é possível observar algumas alterações que permitem identificar e diferenciar os vários estádios dos precursores

eritrocitários. O conteúdo em hemoglobina, a dimensão e coloração do núcleo e citoplasma e a presença ou ausência de nucléolos são das principais características que se modificam. (14) Assim, progressivamente, o diâmetro total e nuclear reduzem-se, a cromatina nuclear torna-se mais aglomerada e condensada, os nucléolos desaparecem e a coloração do citoplasma muda de azul para rosa, à medida que se vai perdendo o RNA e vai aumentando o teor de hemoglobina. (13,14) A última célula a conter RNA ribossômico é o reticulócito, que permanece na medula durante 1 a 2 dias, sendo depois libertado para a circulação onde, em cerca de 24h, acaba por amadurecer e o seu RNA é catabolizado, originando o eritrócito maduro (**Figura 3**). (13)



A – Alteração do diâmetro total e coloração do citoplasma; B – Redução do diâmetro nuclear; C – Condensação da cromatina; D – Combinação das alterações A, B e C

**Figura 3. Principais alterações na estrutura das células eritrocitárias durante o processo de maturação. Adaptado de (14).**

Como referido anteriormente, a principal função da eritropoiese é regular os níveis de eritrócitos em circulação e, nesse sentido, o organismo possui um mecanismo que permite detetar os níveis de eritrócitos que circulam no sangue e atingem os tecidos. Numa situação de hipoxia, as células do rim são as primeiras a detetar o nível reduzido de oxigénio e, conseqüentemente, são ativados fatores de transcrição que estimulam a produção de EPO. (14)

Uma situação de hipoxia pode ser provocada por uma hemorragia, o que afeta o número de eritrócitos, por uma deficiência do nível de hemoglobina, por um teor reduzido da mesma nas células, ou, ainda, por uma disfunção pulmonar que impossibilita a correta oxigenação dos eritrócitos. (14) Em caso de anemia, existe um aumento na síntese de EPO, mas, quando os níveis de  $O_2$  normalizam, o estímulo para essa síntese começa a diminuir. (13)

### 5.1.1 Eritrócito

Como mencionado anteriormente, o eritrócito é o elemento maduro, apresentando a forma de disco bicôncavo, de 7 a 8  $\mu\text{m}$  de diâmetro, uma espessura de 1,5 a 2,5  $\mu\text{m}$ , anucleado e concentrado em hemoglobina, permanecendo ativo em circulação aproximadamente 120 dias. (14) Passado este período é reciclado e substituído, sendo que este tempo de depuração é mais rápido num indivíduo saudável do que num indivíduo com anemia. (16)

Os níveis normais de eritrócitos no sangue são  $5,0 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{L}$  para os homens e  $4,3 \pm 0,5 \times 10^{12}/\text{L}$  para as mulheres, no entanto, existem situações que levam a alterações nessa contagem, como já referido. (8) Os recém-nascidos têm maior quantidade porque a hemoglobina fetal não consegue libertar tão eficientemente o  $\text{O}_2$  para os tecidos, acabando por permanecer mais em hipoxia e, conseqüentemente, estimulando uma maior produção de eritrócitos. (14)

No sentido de rever a morfologia do eritrócito, é essencial ter em consideração alguns aspetos descritos na **Tabela 1**, como: a forma, tamanho, cor, presença de inclusões e modo de distribuição, aglutinação ou *rouleaux*. Anormalidades ou diferenças nestes parâmetros podem proporcionar informações relevantes para um diagnóstico diferencial e avaliação de um doente com anemia. (17)

**Tabela 1. Diferentes tipos de morfologia do eritrócito. Adaptado de (16).**

Morfologia do eritrócito	Definição	Associações clínicas
<b>Anisocitose</b>	Alteração do tamanho entre os eritrócitos	Deficiência de ferro; talassemia moderada a severa; anemia megaloblástica
<b>Anisocromia</b>	Alteração da cor entre os eritrócitos	Desenvolvimento ou tratamento de uma anemia ferropénica; anemia hipocrômica após transfusão sanguínea
<b>Esferócito</b>	Alteração da forma. Eritrócito esférico com perda do halo central	Esferocitose hereditária; reações a transfusões sanguíneas
<b>Eliptócito</b>	Alteração da forma. Eritrócito alongado ou ovalado	Eliptocitose hereditária; anemia ferropénica
<b>Estomatócito</b>	Alteração da forma, com a zona central em fenda, unicôncavo, idêntico a um estoma	Estomatocitose hereditária; doença hepática
<b>Acantócito</b> ( <i>Spur Cell</i> )	Alteração da forma, com espículas dispostas irregularmente na membrana celular	Doença hepática grave; hipoesplenismo; dislipidemias

<b>Equinócito</b> ( <i>Burr Cell</i> )	Alteração da forma, com numerosas projeções dispostas regularmente na membrana celular	Insuficiência renal; uremia; queimaduras; frequentemente é um artefacto
<b>Dacriócito</b> ( <i>Tear-Drop Cell</i> )	Alteração da forma, idêntica a uma lágrima ou gota	Talassemias; anemia ferropénica e megaloblástica
<b>Drepanócito</b> ( <i>Sickle Cell</i> )	Alteração da forma, idêntica a uma foice. Designadas células falciformes	Drepanocitose, anemia falciforme; hemoglobinopatias
<b>Dianócito</b> ( <i>Target Cell</i> )	Alteração da forma. Coloração mais intensa no centro, rodeada por zona mais clara	Hemoglobinopatias; doença hepática; anemia ferropénica e hemolítica
<b>Dimorfismo</b>	Presença de duas populações distintas de eritrócitos	Após transfusão sanguínea; decurso do tratamento de anemia ferropénica
<b>Pontuado basófilo</b>	Inclusão eritrocitária. Grânulos arredondados distribuídos pelo citoplasma do eritrócito	Perturbações da eritropoiese; talassemias; anemia megaloblástica
<b>Corpos de <i>Howell-Jolly</i></b>	Inclusão eritrocitária redonda que corresponde a restos de DNA nuclear	Após esplenectomia; anemia megaloblástica
<b>Corpos de <i>Heinz</i></b>	Inclusão eritrocitária que se acumula junto à membrana celular. Corresponde a hemoglobina desnaturada que precipitou	Anemia hemolítica; talassemias
<b>Corpos de <i>Pappenheimer</i></b>	Inclusão eritrocitária. Grânulos sideróticos, basófilos, dispostos em grupo à periferia do eritrócito	Anemia sideroblástica e hemolítica; talassemias
<b>Anel de <i>Cabot</i></b>	Inclusão eritrocitária ovalada, remanescente de um fuso mitótico	Anemia perniciosa

## 6 Hemoglobina

### 6.1 Definição

Em 1959, os biólogos Max Perutz e John Kendrew demonstraram a complexa estrutura da hemoglobina, através de cristalografia de raios-X. Esta descoberta concedeu-lhes o Prémio Nobel de Química, em 1962. (18,19)

A Hb é uma das proteínas mais estudada do organismo, tendo em conta a sua facilidade em se isolar do eritrócito, constituindo cerca de 95% do seu conteúdo citoplasmático. (14) Cada eritrócito abrange cerca de 200 a 300 milhões de moléculas de Hb. (20) O seu peso molecular é de aproximadamente, 64.500 Daltons. (21)

A concentração normal de Hb no sangue é cerca de 13,5 – 18 g/dL para os homens e entre 11,5 – 16 g/dL para as mulheres, no entanto, pode variar consoante alguns fatores, como a idade, o género, a presença de gravidez ou conforme o ambiente e altitude (**Tabela 2**). (20,22,23)

**Tabela 2. Valores de referência de hemoglobina. Adaptado de (23).**

<b>Idade/ Género</b>	<b>Variação normal de hemoglobina (g/dL)</b>
<b>Recém-nascido</b>	13,5 – 18,5
<b>2 meses a 6 meses</b>	9,5 – 13,5
<b>6 meses a 6 anos</b>	11,0 – 14,0
<b>6 anos a 12 anos</b>	11,5 – 15,5
<b>Homens adultos</b>	13,0 - 17,0
<b>Mulheres não grávidas</b>	12,0 – 15,0
<b>Grávidas - 1º trimestre (0 a 12 semanas)</b>	11,0 – 14,0
<b>Grávidas - 2º trimestre (13 a 28 semanas)</b>	10,5 – 14,0
<b>Grávidas - 3º trimestre (29 semanas até nascimento)</b>	11,0 – 14,0

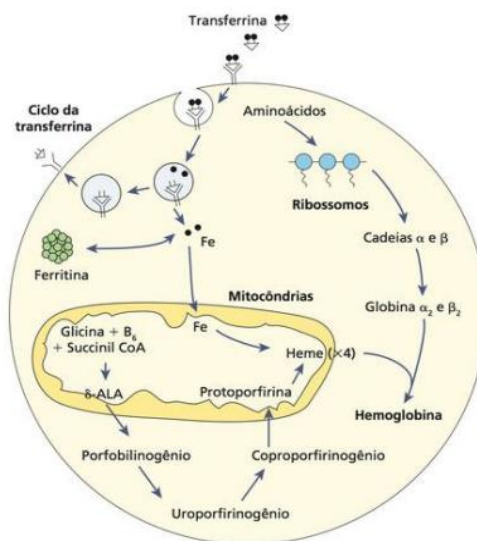
## **6.2 Síntese e Estrutura**

A formação da Hb ocorre principalmente durante o processo de maturação dos eritrócitos. (22)

A Hb possui uma estrutura constituída por quatro subunidades de grupo heme e por quatro cadeias de globina que consistem em dois pares de cadeias polipeptídicas diferentes, designadas por uma letra grega. A síntese das cadeias de globina é controlada geneticamente, dado que as sequências de aminoácidos formadas surgem da transcrição de genes específicos do DNA para o mRNA, que será depois traduzido nos ribossomas. Situações responsáveis por alterações na sequência de aminoácidos originam hemoglobinopatias qualitativas, enquanto

reduções na produção das cadeias originam hemoglobinopatias quantitativas ou talassemias. (14,21) Cada cadeia de globina divide-se em oito hélices, denominadas de A-H, separadas por segmentos não helicoidais. (14,24)

A síntese do grupo heme ocorre por um processo enzimático, que se inicia na mitocôndria com a condensação da succinil-coenzima A e da glicina, para formar o ácido  $\delta$ -aminolevulínico, por ação da ácido  $\delta$ -aminolevulínico sintetase. A atividade desta enzima é também influenciada pela presença de uma coenzima, fosfato de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) estimulada pela eritropoietina (**Figura 4**). (13,22) De seguida, a reação prossegue no citoplasma com outras etapas enzimáticas até se formar o composto coproporfirinogênio III. Este retorna à mitocôndria e forma o anel de protoporfirina, que incorpora o ferro fornecido pela transferrina circulante, surgindo assim o grupo heme. (13,22) Este ião central de ferro é coordenado por 4 átomos de azoto. (25) É essencial que o ferro esteja na sua forma reduzida, ião ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), para se conseguir ligar ao  $\text{O}_2$ , uma vez que a sua forma oxidada, ião férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) não o consegue fazer e é mais instável. (24)

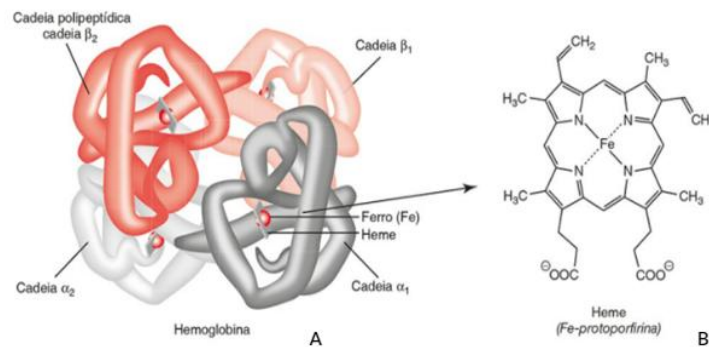


**Figura 4. Síntese de hemoglobina no eritrócito em desenvolvimento. Adaptado de (13).**

O heme é uma molécula anfipática, dado que possui uma fração que contém grupos propionato que interagem com água e cadeias laterais polares e, uma outra parte hidrofóbica envolvida de cadeias laterais apolares. (25)

Depois de formadas, as quatro cadeias de globina formam uma estrutura globular em torno de uma cavidade central, onde o grupo heme permanece ligado por interação do ferro com os resíduos de histidina das cadeias de globina (**Figura 5**). (21)

A Hb predominante no adulto é denominada HbA e tem os dois pares de cadeias de globina, designadas de  $\alpha$  e  $\beta$  e constituídas por 141 e 146 aminoácidos, respectivamente. (14,21,22) A síntese destas cadeias é regulada através de um grupo de genes localizados nos cromossomas 16 e 11, respectivamente. A Hb fetal (HbF), mais prevalente no feto possui as cadeias  $\alpha$  idênticas às da HbA e as cadeias não- $\alpha$  são designadas de  $\gamma$ . (21) A transição da HbF para a HbA ocorre 3 a 6 meses após o nascimento. (13) Outro tipo de hemoglobina, a HbA<sub>2</sub>, tem também as cadeias  $\alpha$  idênticas mas as cadeias não- $\alpha$  são denominadas  $\delta$ . Em adultos normais, cerca de 95% da hemoglobina total é formada por HbA, a HbF é inferior a 1%, e a HbA<sub>2</sub> é inferior a 3,5%. (21)



**Figura 5. Representação do tetrâmero de Hemoglobina (A) e da estrutura do grupo Heme (B). Adaptado de (21).**

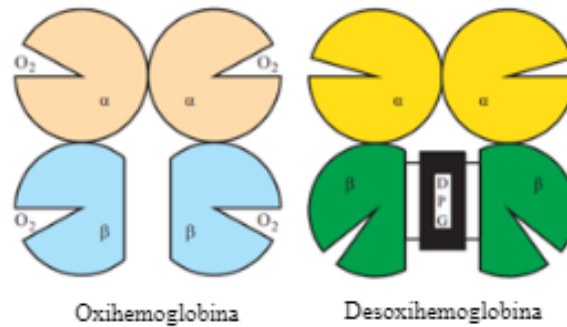
### 6.3 Funções

A hemoglobina apresenta diversas funções no organismo, sendo uma das principais, o transporte de O<sub>2</sub> dos pulmões para os tecidos e de CO<sub>2</sub> dos tecidos para os pulmões.

A estrutura da Hb tem sido descrita como um equilíbrio entre dois estados: o estado tenso (Hb não ligada), com baixa afinidade para o O<sub>2</sub>, e o estado relaxado (Hb ligada), com alta afinidade para o O<sub>2</sub>, promovendo assim uma eficiente absorção e libertação do O<sub>2</sub> nos tecidos. A transição entre estes estados é condicionada por substâncias endógenas como, 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG), prótons, dióxido de carbono e cloreto. (19)

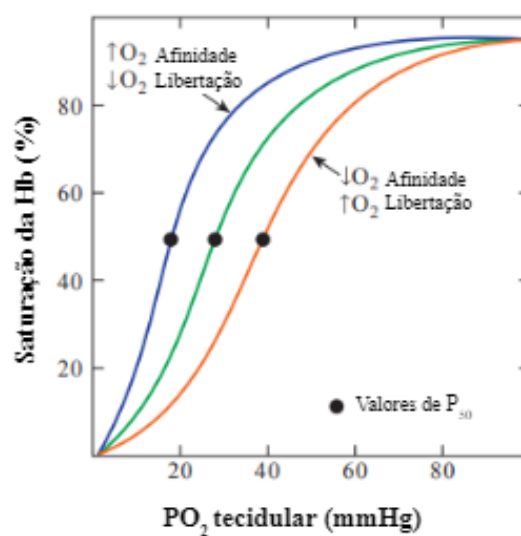
Nos tecidos, quando a concentração de CO<sub>2</sub> é elevada, por ação da anidrase carbónica, ocorre a conversão de CO<sub>2</sub> em ácido carbónico e, posteriormente, em bicarbonato, que promove a libertação de H<sup>+</sup>, diminuindo o valor do pH e, conseqüentemente, reduzindo a afinidade da Hb pelo O<sub>2</sub>. Pelo contrário, uma concentração baixa de CO<sub>2</sub> promove um aumento do pH, favorecendo a ligação de O<sub>2</sub> à Hb. Este efeito é designado efeito Bohr. (19,24) A temperatura também pode afetar a estabilidade da hemoglobina. Um aumento da temperatura promove uma redução da afinidade da Hb pelo O<sub>2</sub>. (26)

Outro composto formado como um subproduto da glicólise e, muitas vezes, presente no eritrócito, é o 2,3-BPG, um regulador essencial da Hb. Quando o grupo heme liberta o  $O_2$  nos tecidos, as cadeias  $\beta$  separam-se, permitindo a entrada do 2,3-BPG, diminuindo a afinidade da Hb pelo  $O_2$  (**Figura 6**). (22,24)



**Figura 6. Alterações moleculares da hemoglobina. Adaptado de (22).**

Esta deslocação pode ser observada pela curva de dissociação da hemoglobina, em que a sua forma sigmoide está relacionada com o valor de  $P_{50}$ , definido como pressão parcial de  $O_2$  na qual metade da Hb está saturada de  $O_2$ . O valor normal de  $P_{50}$  é 26,52 mmHg, no entanto, podem existir desvios (**Figura 7**). Altas concentrações de 2,3-BPG, iões  $H^+$ ,  $CO_2$  e temperaturas elevadas desviam a curva para a direita, pois reduzem a afinidade da Hb pelo  $O_2$ , passando a designar-se desoxihemoglobina. Baixas concentrações de 2,3-BPG, iões  $H^+$ ,  $CO_2$  e temperaturas reduzidas desviam para a esquerda, pois aumentam a afinidade da Hb pelo  $O_2$ , designando-se oxihemoglobina. (13,22)



**Figura 7. Curva de dissociação de oxigênio/hemoglobina. Adaptado de (22).**

Outros ligantes como o óxido nítrico, monóxido de carbono e cianeto também podem interagir com a Hb, podendo, neste caso, tornar-se tóxicos para os humanos. (19)

Além de regular o transporte dos gases respiratórios e contribuir para o equilíbrio ácido-base, a hemoglobina pode ter muitas outras funções, nomeadamente, no metabolismo do óxido nítrico e da glucose, ou, relacionadas com as suas propriedades termodinâmicas. (14,27)

## 7 Anemia

### 7.1 Definição e Caracterização

A anemia define-se por uma diminuição na concentração de Hb circulante e funcional por unidade de volume de sangue, afetando o transporte de O<sub>2</sub> e promovendo uma deficiente oxigenação tecidual. A redução dos níveis de Hb pode ser acompanhada, ou não, por uma diminuição no número de eritrócitos. (28)

A classificação morfológica das anemias baseia-se no tamanho dos eritrócitos e no seu grau de saturação em Hb, tendo por base dois índices: Volume Globular Médio (VGM) e Concentração de Hemoglobina Globular Média (CHGM). De acordo com as alterações que podem ocorrer no tamanho do eritrócito, a anemia é designada macrocítica (VGM > 96 fL), microcítica (VGM < 80 fL) ou normocítica (VGM 80-96 fL). Se o problema incidir na CHGM, é classificada como hipocrómica (CHGM < 32 g/dL) ou normocrómica (CHGM 32-36 g/dL). (13,29) Em ambas as situações, consideramos uma anemia que condiciona a qualidade da célula. Por outro lado, devido ao mau funcionamento da medula óssea, à deficiência de nutrientes necessários a uma eritropoiese eficaz, à inadequada produção de eritropoietina, à lise dos eritrócitos em circulação ou a perdas hemorrágicas, surgem anemias relacionadas com a contagem de eritrócitos. (28,29)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é definida com valores de hemoglobina < 13,0 g/dL para o homem e < 12,0 g/dL para a mulher. Estes são valores mais gerais, sendo que, no subcapítulo seguinte serão apresentados outros mais específicos. (4)

As principais causas de anemia podem ser hereditárias, deficiências nutricionais, principalmente de ferro, perdas sanguíneas, doenças crónicas, infeções, neoplasias ou administração de determinados medicamentos. (28) Nas mulheres, a perda de sangue pela menstruação é uma das principais causas de anemia por deficiência de ferro. (30) Sabe-se ainda que as perdas de sangue podem resultar de deformações no trato gastrointestinal ou

cirurgias que interferem na absorção do ferro. Na **Tabela 3**, está representada uma classificação fisiopatológica, na qual se associam possíveis causas a um determinado tipo de anemia. (13)

**Tabela 3. Classificação fisiopatológica das anemias. Adaptado de (13).**

<b>Causa da anemia</b>	<b>Tipo de anemia</b>
<p><b>Insuficiência de produção de eritrócitos e/ou de Hb</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema hematopoiético comprometido</li> <li>• Sistema hematopoiético íntegro               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiência de nutrientes</li> <li>- Deficiência na síntese de heme</li> <li>- Deficiência na síntese de globina</li> <li>- Deficiência em eritropoietina</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia aplásica; Anemia associada a leucemias, linfomas ou mielomas</li> <li>- Anemia ferropénica e megaloblástica</li> <li>- Anemia sideroblástica</li> <li>- Talassemia</li> <li>- Anemia das doenças crónicas</li> </ul>
<p><b>Excesso de destruição de eritrócitos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatores hereditários</li> <li>• Mecanismo autoimune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esferocitose e eliptocitose hereditárias. Drepanocitose</li> <li>• Anemia hemolítica</li> </ul>
<p><b>Perdas sanguíneas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia aguda externa ou interna</li> <li>• Hemorragia crónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia associada a choque hipovolémico</li> <li>• Anemia associada a menstruações prolongadas, a úlceras gástricas ou duodenais</li> </ul>

## 7.2 Manifestações Clínicas e Diagnóstico

De um modo geral, a anemia é uma patologia assintomática, sendo normalmente diagnosticada em análises sanguíneas, pela contagem de eritrócitos, concentração de hemoglobina e hematócrito. Por outro lado, se existirem sinais e sintomas, estes são frequentemente associados a níveis baixos de O<sub>2</sub> em circulação, podendo incluir: fadiga, fraqueza, palpitações, cefaleias, tonturas, confusão mental, perda de memória, irritabilidade e falta de ar em esforço. (31)

Importa ainda salientar que em tipos específicos de anemia poderão ser observados outros sinais clínicos. Por exemplo, poderá surgir coiloníquia e glossite na anemia ferropénica, icterícia nas anemias hemolítica e megaloblástica e úlceras de perna na anemia de células falciformes. (13,32) Além disso, quando há um comprometimento total da medula, podem surgir complementarmente infeções e equimoses, devido à presença de neutropenia e trombocitopenia. (13)

Numa situação de anemia, podem ocorrer mecanismos fisiológicos compensatórios com o objetivo de manter o fornecimento adequado de O<sub>2</sub> aos tecidos. O primeiro relaciona-se com o aumento do débito cardíaco, pois doentes com uma concentração reduzida de Hb conseguem

manter o mesmo nível de O<sub>2</sub>, aumentando o débito cardíaco. O segundo mecanismo é o aumento do volume plasmático, pois permite que os eritrócitos se movam mais facilmente devido à diminuição da viscosidade. E, o terceiro, consiste no aumento do 2,3-BPG, diminuindo a afinidade da Hb pelo O<sub>2</sub>. (33)

Após suspeita de anemia e com base na anamnese do doente, para esclarecimentos mais concretos deve recorrer-se a parâmetros laboratoriais, como os níveis séricos de ferritina, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, hematócrito, VGM, CHGM, número de reticulócitos e determinação da concentração de Hb. (28) Este último é um dos parâmetros mais usados para diagnóstico diferencial de uma anemia leve, moderada ou grave, como representado na **Tabela 4**. (34,35)

**Tabela 4. Níveis de hemoglobina para diagnóstico de anemia ao nível do mar. Adaptado de (34).**

População	Sem anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia grave
<b>Crianças, 5 a 59 meses</b>	≥ 110 g/L	100-109 g/L	70-99 g/L	< 70 g/L
<b>Crianças, 5 a 11 anos</b>	≥ 115 g/L	110-114 g/L	80-109 g/L	< 80 g/L
<b>Crianças, 12 a 14 anos</b>	≥ 120 g/L	110-119 g/L	80-109 g/L	< 80 g/L
<b>Mulher não grávida, ≥ 15 anos</b>	≥ 120 g/L	110-119 g/L	80-109 g/L	< 80 g/L
<b>Mulher grávida</b>	≥ 110 g/L	100-109 g/L	70-99 g/L	< 70 g/L
<b>Homem, ≥ 15 anos</b>	≥ 130 g/L	110-129 g/L	80-109 g/L	< 80 g/L

Como já foi mencionado, a determinação do VGM é essencial para diagnosticar e, posteriormente classificar as anemias. As microcíticas representam defeitos ao nível da síntese de Hb e, normalmente, classificam-se em anemias ferropénicas, de inflamação, talassemias ou sideroblásticas. As macrocíticas devem-se a defeitos na membrana celular e na síntese de DNA, estando associadas a níveis elevados de reticulócitos. (33) No caso dos idosos, se se tratar de uma anemia microcítica, a causa mais provável é a deficiência em ferro. Se for normocítica, possivelmente será uma anemia de doenças crónicas, nomeadamente de insuficiência renal. (5) Outro índice eritrocitário que ajuda a distinguir o tipo de anemia é a dispersão do volume eritrocitário (RDW), que determina a variação do tamanho dos eritrócitos. Por exemplo, nas anemias carenciais, o RDW está aumentado, enquanto que nas anemias das doenças crónicas ou talassemias, o RDW está relativamente normal. (29,36) Especificamente nos idosos, há evidência de que um valor elevado de RDW é um forte preditor de mortalidade. (37)

Para um completo diagnóstico de anemia, deve-se determinar o número de eritrócitos, sendo o seu valor de referência entre  $4,0-6,0 \times 10^{12}$  L, e o número de reticulócitos que varia consoante o tipo de anemia. No caso da anemia resultar de um desaparecimento acelerado de eritrócitos circulantes, estando implicados mecanismos de hemorragia e hemólise, classifica-se como regenerativa, verificando-se uma hiperatividade da medula óssea e um aumento do número de reticulócitos ( $> 150 \times 10^9/L$ ). (13,33) Por outro lado, se a causa se relacionar com uma ineficaz produção da medula óssea, devido a deficiências nutricionais, de fatores de crescimento ou presença de infeções ou neoplasias, designa-se arregenerativa, com uma diminuição do número de reticulócitos ( $< 120 \times 10^9/L$ ). (13,33)

Em alguns casos de anemia para se conseguir identificar a causa, pode ser necessário fazer um exame da medula óssea por aspiração (mielograma) ou biópsia. (13,33)

### **7.3 Prevalência**

Estima-se que a anemia afete cerca de 25% da população mundial. (38,39) De acordo com a área geográfica, condições económicas e estado fisiológico do indivíduo, a sua prevalência tende a variar. Em regiões menos desenvolvidas, as causas da anemia relacionam-se com deficiências ao nível do consumo de ferro, e ao maior predomínio de infeções associadas às inadequadas condições económicas e sanitárias. (35,40) Por outro lado, em países mais desenvolvidos, as causas focam-se em doenças crónicas, neoplasias e hemorragias gastrointestinais. (40)

A anemia pode ocorrer em qualquer fase da vida, sendo mais prevalente nas mulheres e crianças, em comparação aos homens, em todas as regiões. Durante os anos reprodutivos, afeta maioritariamente a mulher, devido à menstruação e, particularmente nas mulheres grávidas incide entre 21 e 80%. (30,38,40) Além disso, a incidência da anemia tende a aumentar com a idade, principalmente em homens com 85 anos ou mais. (41)

De acordo com os dados da OMS, na maioria dos países africanos, asiáticos e sul-americanos, a anemia reflete um problema de saúde pública moderado, ou melhor dizendo, representa uma prevalência superior a 20%. Por outro lado, nos países desenvolvidos, a OMS admite que esta condição representa apenas um problema de saúde pública ligeiro, com uma prevalência inferior a 20%. (4) Esta variação dos valores é também explicada pelos hábitos alimentares e tipos de dieta que mudam em cada região, por vezes influenciados por diferenças religiosas e culturais, sendo a deficiência nutricional em ferro a causa mais comum de anemia. Por

exemplo, nos países com uma dieta mediterrânica, a prevalência de anemia é menor, pois há maior aporte de ferro. (42)

Para Portugal, a OMS estima uma prevalência de anemia de aproximadamente 15%. Neste sentido, a fim de validar esta estimativa, foi elaborado pelo *Anemia Working Group Portugal* (AWGP), um estudo epidemiológico para determinação da prevalência de anemia e do défice de ferro na população portuguesa adulta (estudo EMPIRE). O estudo selecionou adultos ( $\geq 18$  anos) residentes em Portugal Continental, distribuídos pelas 4 regiões: Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo e Sul. Cerca de 79,5% dos participantes tinham idades entre os 18 e os 64 anos. De acordo com o estudo, observaram-se diferenças entre regiões, sendo que no Centro é onde prevalece menos (15,5%) e no Sul, mais (24,9%). Como resultado final, identificou-se uma prevalência de anemia de 19,9%, que aumentou para 20,6%, quando se adicionaram os participantes sob fatores hematínicos. (38,39)

Importa ainda salientar que 84% dos participantes considerados anémicos, não tinham sido diagnosticados nem tratados, reforçando a ideia de que existe uma baixa perceção de anemia na população portuguesa. Apenas 2% dos participantes estavam cientes desta condição, onde incluímos as mulheres em idade fértil e grávidas que, por requererem maior vigilância médica, têm maior consciencialização e facilidade de diagnóstico. O mesmo sucede nos idosos com idade  $\geq 80$  anos, uma vez que o próprio fator envelhecimento, o maior número de comorbilidades e as visitas médicas constantes explicam a maior perceção. (38,39) Para concluir, percebemos que as estimativas com base neste estudo EMPIRE (19,9%) estão acima das da OMS para Portugal (15%), justificando uma alteração da classificação de um problema leve para um problema moderado de saúde pública (prevalência de 20 a 39,9%). (39)

Em Portugal, além do estudo EMPIRE abordado anteriormente, foi realizado um subestudo EMPIRE, com o objetivo de caracterizar especificamente a anemia na população com  $\geq 65$  anos, mostrando uma prevalência de 21%. Particularmente para os indivíduos com  $> 80$  anos a tendência aumentou para 31,4%. Além disso, verificou-se que a anemia é mais prevalente nos idosos com algumas comorbilidades associadas, como gastrite (18,7%), insuficiência cardíaca (16,9%), doença coronária (17,8%), doença respiratória (20,0%) e insuficiência renal (34,0%). Do mesmo modo, em indivíduos com  $\geq 65$  anos e com uma taxa de filtração glomerular  $< 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> mostrou-se uma prevalência de 59,2%. Ainda com base neste estudo, constatou-se que, particularmente a anemia por deficiência em ferro é altamente prevalente (18,1%) em homens com idade  $\geq 80$  anos. (4)

## 7.4 Tratamento

O tratamento da anemia vai depender do problema que lhe deu origem, dado que a anemia é considerada uma manifestação da doença e não a doença em si.

Numa anemia por deficiência nutricional em ferro, uma das opções terapêuticas a considerar é a administração oral de suplementos de ferro como, fumarato ferroso, gluconato ferroso e sulfato ferroso. Estas preparações diferem na quantidade de ferro elementar, embora todas devam incluir uma dose entre 100-200 mg/dia. Alguns estudos sugerem que são equivalentes em termos de biodisponibilidade. (5,43) Importa informar o doente sobre o horário da toma, devendo ser separado das refeições para que não haja influência na sua absorção e, sobre os possíveis efeitos adversos: fezes escuras, diarreia, náuseas e vômitos. (5) Este tratamento deve ser mantido entre 3 a 6 meses, após correção da anemia, para repor as reservas de ferro. Particularmente nos idosos, este tempo poderá ser superior devido à menor capacidade de resposta da medula óssea. (5,40)

Por outro lado, em doentes cuja resposta ao ferro oral esteja comprometida, devido a uma ineficaz absorção ou a uma intolerância aos efeitos adversos, considera-se a administração intravenosa. (5,40) Adicionalmente, concluiu-se que doentes idosos, numa situação pós-operatória podem beneficiar de um aumento dos níveis de Hb, com a administração de ferro intravenoso. (44)

Em certos casos, como nas anemias megaloblásticas, é pertinente repor os valores de vitamina B<sub>12</sub> ou folato, sendo considerada uma terapêutica oral ou parental. (5)

Por último, particularmente nos idosos, as transfusões sanguíneas são o tratamento mais eficaz para anemias severas e sintomáticas. (3)

## 8 Anemia em Idosos

O processo fisiológico decorrente do envelhecimento está associado ao aparecimento ou agravamento de doenças agudas ou crónicas, desnutrição e outras complicações que, inevitavelmente, colocam os idosos num grupo de destaque e maior cuidado. É evidente uma maior fragilidade e uma perda da capacidade funcional nos idosos, que resulta não só do normal processo de envelhecimento, como se tende a agravar na presença de anemia, estando relacionada com uma menor coordenação, equilíbrio, força muscular, capacidade aeróbia e de reservas energéticas. (45,46) Com o avançar da idade, os órgãos e os tecidos tendem a ficar

com as suas funções comprometidas, o que acaba, igualmente, por se refletir numa menor atividade do sistema hematopoiético e numa redução dos níveis de Hb. (47) Alterações no metabolismo energético e na composição corporal dos idosos também foram considerados potenciais reguladores da eritropoiese nesta população. (3,48) Assim, a anemia é considerada a disfunção hematológica mais frequentemente encontrada em idosos. (46)

Com base em estudos epidemiológicos, nos indivíduos com idades entre 65 e 74 anos a prevalência de anemia foi de 17%, entre 75 e 79 anos foi de 25% e com > 80 anos foi de 32%. (49) De acordo com fatores ambientais e local onde o idoso está inserido, a prevalência varia. (50) Se viver na comunidade tende a ser de 12%, se estiver hospitalizado aumenta para cerca de 40%, e se for residente em lares aumenta para 47%, mostrando, em qualquer uma das situações, ser superior no homem que na mulher. (3,51) A elevada percentagem nos lares pode ser explicada, por incluir um maior número de idosos com comorbidades. (50) A maioria dos doentes apresenta níveis de Hb de 11 g/dL. (5) Em 2016, um estudo prospetivo Britânico mostrou que 220 doentes anémicos, com uma idade média de 83,6 anos, apresentavam maior risco de hospitalização e mortalidade. (5)

Nos idosos, as principais causas de anemia podem dividir-se em 3 grupos: deficiência nutricional (de ferro, vitamina B<sub>12</sub> ou folato), doença crónica ou causas desconhecidas. (4) Relacionada com a diminuição da capacidade de proliferação da medula óssea, começa a ser frequente, nos idosos com mais de 80 anos, a presença de anemia aplásica.

Normalmente, o desenvolvimento de anemia nesta população ocorre gradualmente e os sintomas são pouco específicos, coincidindo com condições habituais nos idosos, sendo assim importante uma análise mais criteriosa para obter um real diagnóstico. (47) Além disso, existem fatores de risco como consumo de álcool, desnutrição, insuficiências renal e cardíaca, diabetes, obesidade, hemorragias gastrointestinais e neoplasias, que tornam este grupo mais propício. (5,52) Em condições de anemia persistente, surgem adaptações hemodinâmicas que podem levar a hipertrofia ventricular esquerda e, conseqüentemente, a insuficiência cardíaca. (53) Neste sentido, idosos que já manifestem de base qualquer doença crónica, neste caso, doença cardíaca, acabam por ter sinais e sintomas mais exacerbados.

Assim, é essencial reconhecer e estudar a anemia na prática clínica e não a considerar, simplesmente, um problema resultante do envelhecimento.

## **8.1 Anemia Carencial**

Aproximadamente um terço dos casos de anemia em idosos resulta de uma deficiência nutricional. (47)

As anemias nutricionais são caracterizadas por valores reduzidos de Hb em circulação, como resultado da deficiência de um ou mais nutrientes essenciais, como ferro, vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico. (30,54) Assim, é necessário estabelecer critérios específicos de idade para obter o diagnóstico da deficiência nutricional que originou anemia. (54)

Associadas à idade, alterações na função do trato gastrointestinal, polimedicação, independência e isolamento social, podem levar à desnutrição e, conseqüentemente, ao aparecimento de anemia. (3,6) Além disso, alterações na saúde bucal como perda dentária, dificuldade de mastigação e uso de prótese dentária, influenciam a qualidade de vida dos idosos, podendo afetar a sua alimentação e o seu estado nutricional. (55)

### **8.1.1 Anemia por Deficiência de Ferro**

A anemia carencial mais recorrente é a anemia por deficiência de ferro, classificada como uma anemia microcítica e hipocrômica, correspondendo a cerca de metade dos casos de anemias carenciais. (38,39) Foi diagnosticada em cerca de 16,6-25% dos idosos não hospitalizados e em 15-65% dos hospitalizados. (32)

O ferro, para além de ser o componente essencial da Hb, está envolvido em múltiplas vias bioquímicas incluindo, respiração mitocondrial, processos metabólicos como produção de energia do parênquima cerebral e síntese de hormonas e neurotransmissores. (56,57)

As maiores perdas de ferro ocorrem no trato gastrointestinal, urina e transpiração através da pele, sendo influenciadas, proporcionalmente, pelo conteúdo de ferro no organismo e devendo oscilar entre 3-4 g. (32,58) Como resultado das perdas, a fim de se restabelecer os valores normais, deve existir um aporte diário de 10-15 mg de ferro, através da dieta, sendo apenas, aproximadamente, 1 mg absorvido pelo organismo. (58) A quantidade de ferro absorvida depende da quantidade de ferro total presente na dieta, da capacidade de absorção e da conseqüente regulação de absorção pelo organismo. (30) O organismo tem a capacidade de regular a absorção intestinal de ferro, dependendo das suas necessidades. Uma deficiência em ferro está associada uma maior produção de proteínas ao nível do duodeno, como citocromo b duodenal e ferroportina, de modo a aumentar a absorção do mesmo. (43)

O ferro adquirido pela dieta está normalmente presente em alimentos como carnes vermelhas, espinafres, leguminosas, ovos e cereais. No entanto, há estudos que confirmam que o ferro proveniente de plantas, por se tratar de ferro não heme, é menos absorvido comparativamente ao proveniente de fontes animais que é do tipo heme. (30,43,59) Nos idosos, um aumento da ingestão de ferro total está associado a um menor risco de fragilidade, porém o seu consumo através da dieta torna-se difícil, uma vez que a sua alimentação é, muitas vezes, insuficiente e pouco variada. (59,60)

Outra das grandes causas de deficiência de ferro nesta população, deve-se a perdas sanguíneas do trato gastrointestinal e urinário, síndromes de má absorção, como a doença celíaca e casos de gastrite. Nestas situações torna-se importante a realização de exames complementares, como endoscopias ou colonoscopias, para investigar a causa. (32,43,59) A toma de medicamentos nos idosos é algo frequente, e sabe-se que anti-inflamatórios não esteroides, quando tomados em excesso nestas idades, tornam favorável este tipo de anemia. (43)

Esta anemia pode ser descrita em três fases. Numa primeira fase, observa-se uma diminuição nas reservas de ferro e, conseqüentemente, o nível sérico de ferritina tende a ser o primeiro a alterar-se, atingindo valores  $< 30$  ng/mL. (33,61) No entanto, é de salientar que, principalmente em idosos, devido ao fator idade e à maior prevalência de infeções ou inflamações, os níveis de ferritina podem estar normais ou aumentados por se tratar de uma proteína de fase aguda, mesmo tratando-se de uma anemia ferropénica. (61) Neste sentido, complementarmente, deve-se fazer a medição de outro biomarcador, o recetor solúvel da transferrina, para um diagnóstico mais sensível nesta população. (61) A segunda fase é caracterizada por uma redução na saturação da transferrina e um aumento da capacidade total de ligação do ferro. E, por fim, na terceira e última fase, deteta-se uma diminuição na concentração de Hb. (33,40)

A hepcidina, uma proteína produzida no fígado que regula a homeostase do ferro, inibe tanto o seu transporte dos enterócitos para o plasma, no duodeno, como a sua libertação dos hepatócitos e macrófagos, apresentando níveis diferentes dependendo do tipo de anemia. Em doentes com deficiência de ferro, os níveis plasmáticos de hepcidina são baixos, resultando numa maior absorção e libertação de ferro. (32)

Como já foi mencionado anteriormente, em termos de tratamento, o ferro oral numa dose de 100-200 mg/dia é uma das opções a considerar, no entanto, estudos recentes revelaram que,

em idosos, uma dose inferior de 15 e 50 mg mostrou ser igualmente eficaz e com menos efeitos adversos. (32,59)

### **8.1.2 Anemia por Deficiência de Vitamina B<sub>12</sub>**

A vitamina B<sub>12</sub> é sintetizada por microorganismos e está presente em diferentes alimentos como leite, queijo e ovos para consumo humano. É uma vitamina que está envolvida em várias funções metabólicas, nomeadamente no sistema nervoso e no processo de hematopoiese. (62)

Uma deficiência de vitamina B<sub>12</sub> predispõe a uma anemia macrocítica e megaloblástica, que se manifesta no sangue periférico pela presença de neutrófilos hipersegmentados e, na medula, pela presença de eritrócitos e granulócitos hipersegmentados. (33)

Existem condições, nomeadamente no idoso, como alcoolismo crónico e problemas de absorção, uma dieta pobre ou cirurgia, que podem levar a níveis reduzidos desta vitamina. (5) As células parietais do estômago produzem uma glicoproteína, designada fator intrínseco, necessária para a absorção de vitamina B<sub>12</sub>. No entanto, fatores de risco como: infeção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica, tratamento a longo prazo com antiácidos, inibidores da bomba de prótons ou metformina, podem afetar a síntese desse fator e, conseqüentemente, interferir nos níveis de B<sub>12</sub>. (63,64) Para um correto diagnóstico desta anemia, designada de perniciososa, deve-se incluir uma triagem a um distúrbio autoimune e realizar uma endoscopia para investigar a presença de neoplasias gástricas. (41)

Dada a dificuldade em determinar os níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub>, é recomendada a medição do ácido metilmalónico, uma vez que, na ausência desta vitamina, é produzido este ácido em excesso, tornando-se um marcador mais sensível e específico. (33,65)

Nesta anemia, é considerado tratamento por via oral ou parental, através de injeções intramusculares na dose de 1 mg, inicialmente administradas em intervalos de 7 dias e, posteriormente, uma vez por mês. (66)

Complementarmente, nesta população, um acompanhamento em consultas de nutrição e administração de suplementos vitamínicos podem ser benéficos. (5) O tratamento é essencial, principalmente no idoso, devido ao impacto que a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> tem no seu comprometimento cognitivo e no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. (65,67)

### 8.1.3 Anemia por Deficiência de Ácido Fólico

O ácido fólico é uma vitamina pertencente ao complexo B e essencial para a síntese de DNA, divisão celular e no processo de hematopoiese. (62)

De modo similar à deficiência de vitamina B<sub>12</sub>, a deficiência de ácido fólico origina uma anemia macrocítica e megaloblástica, manifestando os eritrócitos idêntica morfologia. (33)

Dentro do grupo das anemias carenciais, esta é a menos prevalente no idoso. (54)

Uma insuficiente nutrição, principalmente em associação com o consumo excessivo de álcool ou com a administração de alguns fármacos anticonvulsivantes e metotrexato, originam uma deficiência em folato. (3,49,51) Alguns dos sinais e sintomas mais prevalentes incluem perda de peso, glossite, diarreia, e deficiência de ferro e de outras vitaminas lipossolúveis. (65)

No sentido de se obter um diagnóstico correto, e dado que a determinação da concentração de folato celular é pouco específica, deve optar-se pela determinação dos níveis de homocisteína e ácido metilmalónico. (33)

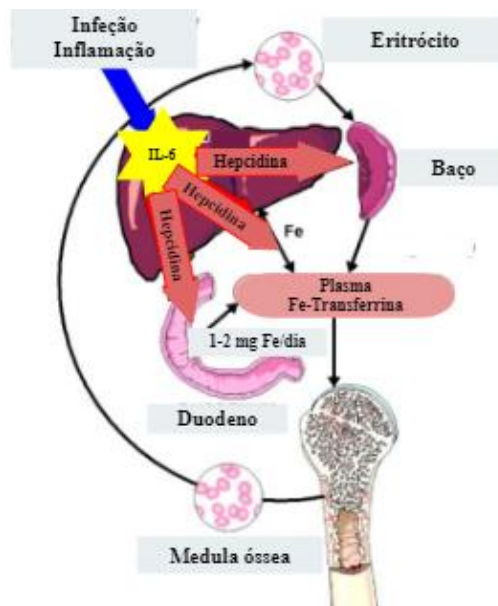
No tratamento desta anemia considera-se a administração oral de 1 a 5 mg/dia de ácido fólico ou, se esta for inadequada, opta-se por uma terapêutica parental. (49,65)

### 8.2 Anemia das Doenças Crônicas

De um modo geral, a anemia das doenças crônicas classifica-se como normocítica e normocrômica, embora em alguns casos seja normocítica e hipocrômica e noutros microcítica e hipocrômica. (68) É uma anemia muito frequente nos idosos, tendo em conta o maior predomínio de estados inflamatórios e complicações associadas à idade. (69)

Uma ativação do sistema imunitário, uma progressiva resistência dos progenitores eritroides da medula óssea à eritropoietina, uma redução da expressão de eritropoietina e uma supressão da eritropoiese, parecem estar na origem desta anemia. (47,69)

Em condições autoimunes, infeções ou outro estado inflamatório, observa-se o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias como interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral alfa e interferão gama. Estes estímulos promovem uma inibição da libertação de eritropoietina e um aumento da síntese de hepcidina, bloqueando a absorção de ferro no intestino e a sua libertação dos macrófagos, diminuindo os seus níveis funcionais e comprometendo a eritropoiese. (56,69) A **Figura 8** ilustra os efeitos da inflamação nas concentrações plasmáticas de ferro. (70)



**Figura 8. Esquema ilustrativo dos efeitos inflamatórios na regulação de hepcidina e ferro plasmático. Adaptado de (70).**

É ainda possível que ocorra a degradação e fagocitose de eritrócitos, assim como uma remodelação lipídica da membrana eritrocitária e danos oxidativos, afetando o tempo de semivida e função destas células. (56) Assim sendo, esta anemia é caracterizada por baixos níveis de ferro sérico, baixa saturação de transferrina e elevados níveis de ferritina. (40,71)

Níveis elevados de hepcidina têm sido observados em idosos com doenças autoimunes, neoplasias e insuficiência renal crônica. Além disso, alterações endócrinas associadas à idade, como redução dos valores de estrogênio e testosterona devido à menopausa e andropausa, parecem aumentar a presença de mediadores inflamatórios, incluindo os níveis de hepcidina. (3)

No doente idoso, podem coexistir duas ou mais causas distintas de anemia. Por exemplo, uma anemia associada a artrite reumatoide pode resultar de numerosas condições como: deficiência em folato, devido a má nutrição ou uso de metotrexato; hemólise, resultante da disfunção autoimune ou uso de sulfassalazina, e perdas do trato gastrointestinal, devido ao uso de anti-inflamatórios não esteroides. (36,72)

Também a insuficiência renal crônica é uma causa frequente de anemia das doenças crônicas, responsável pela diminuição da qualidade de vida dos doentes. (71,73) A principal causa é a produção inadequada de eritropoietina, embora outros fatores como diminuição da disponibilidade de ferro para a eritropoiese, aumento dos níveis de hepcidina ou défices vitamínicos, contribuam, igualmente, para esta condição. (73) Em termos de estratégias terapêuticas, se os parâmetros férricos estiverem adequados, considera-se a administração de

eritropoietina recombinante humana para estimular a eritropoiese, caso contrário, inicia-se o tratamento com ferro oral ou intravenoso. (73) Mais recentemente, têm sido investigados novos agentes que atuam, diminuindo a expressão de hepcidina. (74) Em idosos com uma taxa de filtração glomerular reduzida, ou mesmo com insuficiência renal num estágio mais avançado, tendo em conta a probabilidade de desenvolverem anemia, deve ser solicitado hemograma periodicamente. (73) Estima-se que cerca de 90% dos doentes, em estádios avançados da doença ou em diálise, apresentam anemia. (71,73) A insuficiência renal crónica nos idosos, tem sido também associada a níveis reduzidos de vitamina D, mostrando que depois da ligação de 1,25-dihidroxitamina D ao seu recetor, ocorre uma supressão nos níveis de hepcidina. (47,49)

Preferencialmente, o tratamento de anemia de doenças crónicas incide na doença subjacente ou na interrupção do fármaco agressor. No entanto, quando não é possível, opta-se por agentes estimulantes da eritropoiese, transfusões ou suplementação intravenosa. (51,69)

Um maior estudo e conhecimento das interações entre inflamação, metabolismo do ferro e eritropoiese tem vindo a melhorar a capacidade de compreender a fisiopatologia desta anemia. (69)

### **8.3 Anemia de Causas Desconhecidas**

Segundo o estudo NHANES III (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*), um terço dos idosos com anemia não cumpre os critérios para a classificação das anemias de deficiência nutricional ou de inflamação crónica e, portanto, nesses casos, são classificadas como anemias inexplicáveis, hipoproliferativas e normocíticas. (54,75) Estima-se que entre 37 e 45% dos casos de anemia em idosos, a causa seja desconhecida. (76)

Apesar do diagnóstico incerto, diversos estudos têm vindo a comprovar possíveis etiologias que podem estar na base deste problema. Uma delas decorre de uma deficiência endócrina renal, em que há redução da proliferação eritropoiética. (75) Com o avançar da idade, há um aumento das necessidades de produção de eritropoietina e, em idosos saudáveis, há capacidade de satisfazer esse aumento. No entanto, noutros indivíduos em que a capacidade de produção hormonal dos rins esteja afetada, torna-se mais propício o desenvolvimento de uma anemia deste tipo, nomeadamente, naqueles que apresentam doenças cardiovasculares, hepáticas, renais ou diabéticos, observam-se níveis mais baixos de eritropoietina. (51,75,77,78) Adicionalmente, também é comum observar-se uma menor resposta dos precursores eritroides à eritropoietina e uma menor reserva medular. (76)

As vias eritropoiéticas extrínsecas à via da eritropoietina também desempenham um papel na patogénese destas anemias. (76) De modo idêntico ao já referido na anemia de doenças crónicas, as alterações endócrinas associadas à idade, como redução dos valores de testosterona, coincidem com níveis reduzidos de Hb e, portanto, há maior probabilidade de anemia. (37,75)

Também a síndrome mielodisplásica parece ser uma possível causa. (47,75) Esta condição inclui distúrbios clonais da hematopoiese, caracterizada por citopenias inexplicadas e displasias em uma ou mais linhagens de células mieloides, conferindo maior risco de mortalidade. (51,79) Além disso, um terço dos casos em idosos tende a evoluir para leucemia mieloide aguda. (47,79) Em caso de desenvolvimento de tumores na medula, é possível ocorrerem infeções e hemorragias, devido a leucopenia e trombocitopenia, respetivamente. (47)

## **8.4 Impacto em Saúde Pública**

### **8.4.1 No Mundo**

A anemia é um problema de saúde pública com consequências negativas na qualidade de vida dos indivíduos. Apesar de ter um impacto global, a sua prevalência varia entre comunidades, sendo que, em certas zonas do globo, é um problema que ainda não está devidamente caracterizado. (4)

É essencial estudar e conhecer o impacto da anemia nos idosos, dado que a esperança média de vida tem vindo a aumentar, e para que se comece a estimar a extensão do problema neste grupo da população. (80)

Nesta faixa etária, a anemia está associada a fraqueza e comprometimento físico, levando a um aumento do risco de quedas e fraturas, a um comprometimento cognitivo, e a um aumento do número de hospitalizações e risco de mortalidade. (40,49,52) Na China, tem sido demonstrado que o progressivo declínio da função cognitiva, associado à hipoxia cerebral decorrente da anemia, é um importante fator de risco para desenvolvimento de demência e manifestação da doença de Alzheimer. (81) Também uma relação causa/efeito tem sido estudada entre depressão e anemia, e vice-versa. Uma má alimentação e nutrição são características de doentes deprimidos. (78)

Estudos realizados noutros países, demonstraram uma menor prevalência de anemia, comparativamente a Portugal. Em Itália, um estudo populacional mostrou uma prevalência de

14,2% em indivíduos com  $\geq 65$  anos e, nos EUA, um estudo coorte prospetivo demonstrou uma prevalência de 10,6%. Mais recentemente, na Áustria, foi realizado outro estudo coorte em idosos, que relevou uma prevalência de 21,1%, mais idêntica à observada em Portugal. (4,78) E, por fim, no Japão, foi registada uma prevalência de 17,1% em  $> 65$  anos, e de 22,3% entre 69 e 91 anos. (51)

Sabe-se ainda que, nos EUA, a faixa etária dos 85 anos ou mais, é o segmento da população que mais tem crescido nos últimos anos, estando previsto um aumento significativo até 2050. Perante esta realidade demográfica, torna-se urgente uma melhor caracterização das condições de saúde que prejudicam as funções desta população, de modo a se desenvolverem estratégias que lhes favoreçam a melhor qualidade de vida possível. (78) Mesmo nos casos de anemia leve, em idosos o risco de hospitalizações e mortalidade é elevado, requerendo, por isso, igual grau de preocupação. (77) Num estudo realizado em doentes hospitalizados, concluiu-se que o tempo de permanência hospitalar e os reinternamentos foram superiores em doentes anémicos. (82)

Numa pesquisa “*EuroHeart Failure*” que incluiu 115 hospitais de 24 países diferentes, constatou-se que se a anemia fosse definida com valores de Hb de 11 g/dL, 18% dos doentes masculinos seriam anémicos. No entanto, se o intervalo se alterasse e a anemia passasse a ser definida com valores de Hb de 12 g/dL, a prevalência acrescia para 33%. (83) Uma resposta idêntica foi observada num estudo em que, mulheres mais velhas com concentrações de Hb entre 12 e 12,9 g/dL apresentavam maior risco de mortalidade, comparando com outras com níveis de Hb entre 13 e 13,9 g/dL. (84) Com base nestes resultados, destaca-se a importância de estabelecer e ajustar criteriosamente estes intervalos de referência, visto que apenas uma diferença de 1 g/dL alterou o impacto da anemia. (83)

#### **8.4.2 Em Portugal**

Em Portugal, o índice de prevalência de anemia é superior à média dos países desenvolvidos. Num estudo realizado para alguns países da Europa, Portugal foi um dos que mostrou maior risco para desenvolvimento de anemia. (61) Neste sentido, o seu estudo em idosos tem-se revelado um desafio clínico, principalmente quando a origem permanece incerta ou várias comorbilidades estão presentes. (3)

Na maioria dos casos, por se tratarem de sintomas gerais pouco específicos e perante a fraca perceção de que possam estar associados a anemia, é natural que não sejam devidamente valorizados, originando casos de anemia não diagnosticada. (38)

A nível nacional, esta problemática evidencia-se pela falta de conhecimento, subdiagnóstico e, conseqüentemente, subtratamento que leva ao aparecimento ou agravamento de outros problemas de saúde, como insuficiência cardíaca. (31)

Neste sentido, esta condição deve ser bem avaliada e caracterizada em cada uma das regiões de Portugal, de modo a se desenvolverem e/ou ajustarem estratégias direcionadas para a perceção, rastreio, diagnóstico e tratamento dos vários casos de anemia. Adicionalmente, é relevante sensibilizar a população, médicos e entidades de saúde para abordar, de forma concreta, este problema e para que, nos grupos de maior risco, nomeadamente nos idosos, sejam também elaborados planos de prevenção. (4,31)

Destacando a prevalência do défice de ferro na população portuguesa, estas estratégias deverão incluir uma eficaz componente de educação nutricional. Além disso, uma revisão da medicação, dando especial atenção aos fármacos que podem provocar mais facilmente sangramento, poderá ser benéfica na correção deste problema. (72)

De um modo geral, Portugal tem um acesso relativamente facilitado a vários serviços e cuidados de saúde. No entanto, existe um conjunto de fatores socioeconómicos como níveis de rendimento e educação que constituem barreiras, nomeadamente para alguns idosos. Para além disso, fatores relacionados com proximidade, aceitação, capacitação ou crenças e atitudes em relação à saúde/ doença, podem ser responsáveis por uma menor procura e aproveitamento destes serviços. (85)

Assim, um melhor e maior reconhecimento da anemia neste grupo etário é urgente e desempenhará um papel crucial na redução do seu impacto na saúde pública.

## 9 Conclusão e Perspetivas

Ao longo do presente trabalho, a caracterização, prevalência da anemia, e as suas principais formas de apresentação nos idosos foram aprofundadas, levando a uma maior compreensão e definição da mesma.

Desde já alguns anos que a anemia tem sido considerada um problema de saúde pública, no entanto, a população em geral, incluindo os idosos, desconhece e não percebe esta condição, o que torna a sua prevalência bastante elevada.

Além disso, a falta de acompanhamento, independência e isolamento social decorrente da idade favorecem, igualmente, o desenvolvimento desta complicação.

Para diagnosticar um doente com anemia, é crucial conhecer todo o seu historial, dado que, para interpretar este problema, o foco deve estar nas possíveis causas que lhe deram origem. Informações sobre a história familiar, à qual podem estar associados fatores hereditários; os hábitos alimentares que podem revelar problemas de absorção ou deficiências nutricionais; o estilo de vida ou hábitos diários e, ainda, a administração de determinados medicamentos ou suplementos, frequentemente usados em excesso, contribuem para avaliar e determinar as causas na população idosa. Muitas vezes é um processo complexo e que demora o seu tempo, por isso, uma das estratégias a implementar poderá ser a partilha desta informação e educar os doentes neste sentido.

Alguns dos efeitos da anemia nesta faixa etária relacionam-se com um aumento da fragilidade, diminuição da mobilidade, deficiente desempenho físico e cognitivo e maior risco de hospitalizações e mortalidade.

Deste modo, é imprescindível a elaboração de planos e medidas que atuem na sua perceção, prevenção, diagnóstico e tratamento. Uma das estratégias a adotar poderá focar-se em estabelecer intervalos de referência mais específicos, nomeadamente nos níveis de concentração de Hb desta faixa etária, de modo a obter um correto diagnóstico. Além disso, esclarecer um limite onde o risco de efeitos adversos e de mortalidade é menor, poderá ser igualmente útil. No entanto, é importante ter noção que abordagens deste tipo requerem amostras e estudos proporcionados por diversas instituições, constituindo um grande desafio. Outra estratégia a implementar poderia passar por disponibilizar rastreios, em que seriam simultaneamente transmitidos alguns conceitos básicos, incentivando um maior reconhecimento e cuidado por parte da população.

Com o aumento da esperança média de vida, a anemia nos idosos é, e continuará a ser, um preocupante problema de saúde pública, no entanto, se cada um de nós, principalmente profissionais de saúde, se especializar e preocupar em acompanhar a sua evolução, melhorando a qualidade de vida dos mais velhos, estaremos a contribuir para uma população envelhecida mais saudável.

## 10 Referências Bibliográficas

1. Organização das Nações Unidas. Centro Regional de Informação para a Europa Ocidental. Envelhecimento. [Internet]. 2022; Available from: <https://unric.org/pt/envelhecimento/>
2. Ortega-Lenis D, Mendez F. Survey on health, well-being and aging. SABE Colombia 2015: Technical report. *Colomb Med.* 2019;50(2):128–38.
3. Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood.* 2018;131(5):505–14.
4. 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. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(11):1814–22.
5. Lanier J, Park J, Callahan R. Anemia in Older Adults. *American Family Physician.* 2018;98(7):437–42.
6. Chueh HW, Jung HL, Shim YJ, Choi HS, Han JY. High anemia prevalence in Korean older adults, an advent healthcare problem: 2007–2016 KNHANES. *BMC Geriatr.* 2020;20(1).
7. Izaguirre-Avila R, Micheli A. Evolution of the knowledge on the blood and its movement. Part two. The knowledge about its composition. *Iatrochemistry of the blood.* 2005;57(1):85–97.
8. Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Lewis SM. *Dacie and Lewis Practical Haematology.* Eleventh Edition. Churchill Livingstone. 2011.
9. American Society of Hematology. Blood Basics. [Internet]. 2022. Available from: <https://www.hematology.org/education/patients/blood-basics>
10. Bain BJ. *Células sanguíneas. Um guia prático.* 5<sup>a</sup> edição. Artmed. 2016.
11. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):195–8.
12. Groarke EM, Young NS. Aging and Hematopoiesis. *Clin Geriatr Med.* 2019;35(3):285–93.
13. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology.* 8th Edition. Artmed. 2020.
14. Keohane EM, Smith LJ, Walenga JM. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and*

- Applications. Fifth Edition. Saunders Elsevier. 2016.
15. Nandakumar SK, Ulirsch JC, Sankaran VG. Advances in understanding erythropoiesis: Evolving perspectives. *Br J Haematol*. 2016 Apr 1;173(2):206–18.
  16. Higgins JM. Red Blood Cell Population Dynamics. *Clin Lab Med*. 2015;35(1):43–57.
  17. Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(3):351–7.
  18. Steensma DP, Shampo MA, Kyle RA. Max Perutz and the Structure of Hemoglobin. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):e89.
  19. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem*. 2020;94:345–82.
  20. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2012;12(5):251–6.
  21. Burtis CA, Bruns DE. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 7th Edition. Saunders Elsevier. 2015.
  22. Turgeon ML. *Clinical Hematology. Theory and Procedures*. Sixth Edition. Wolters Kluwer. 2018.
  23. Tobergte DR, Curtis S. O Uso Clínico do Sangue na Medicina, Obstetrícia, Pediatria e Neonatologia, Cirurgia e Anestesia, Traumas e Queimaduras. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9).
  24. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: Biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a011858.
  25. Gell DA. Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells, Mol Dis*. 2018;70:13–42.
  26. Kalsi KK, González-Alonso J. Temperature-dependent release of ATP from human erythrocytes: Mechanism for the control of local tissue perfusion. *Exp Physiol*. 2012;97(3):419–32.
  27. Kosmachevskaya O V., Topunov AF. Alternate and Additional Functions of Erythrocyte Hemoglobin. *Biochem*. 2018;83(12–13):1575–93.
  28. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):15–31.

29. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):123–32.
30. World Health Organization. Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization - Technical Report Series, No. 405. 1968.
31. Anemia Working Group Portugal. A problemática da anemia na sociedade portuguesa. [Internet]. 2022; Available from: <https://awgp.pt/>
32. Joosten E. Iron deficiency anemia in older adults: A review. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(3):373–9.
33. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):263–84.
34. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, Switz WHO. 2011;
35. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Sharma AJ, Peña-Rosas JP. Use and interpretation of hemoglobin concentrations for assessing anemia status in individuals and populations: results from a WHO technical meeting. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):5–14.
36. Murphy PT, Hutchinson RM. Identification and treatment of anaemia in older patients. *Drugs and Aging.* 1994;4(2):113–27.
37. Frąckiewicz J, Włodarek D, Brzozowska A, Wierzbicka E, Słowińska MA, Wądołowska L, *et al.* Hematological parameters and all-cause mortality: A prospective study of older people. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30(5):517–26.
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. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015;52(4):261–9.
41. Krishnamurthy S, Kumar B, Thangavelu S. Clinical and hematological evaluation of

- geriatric anemia. Department of Medicine. PSG IMSR, Coimbatore, Tamil Nadu, India. 2022;11(6):3028–33.
42. Yusof M, Awaluddin SM, Omar M, Ahmad NA, Abdul Aziz FA, Jamaluddin R, *et al.* Prevalence of Anaemia among the Elderly in Malaysia and Its Associated Factors: Does Ethnicity Matter? *J Environ Public Health*. 2018;2018:10.
  43. Johnson Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(3):177–84.
  44. Janssen TL, Steyerberg EW, van Gammeren AJ, Ho GH, Gobardhan PD, van der Laan L. Intravenous Iron in a Prehabilitation Program for Older Surgical Patients: Prospective Cohort Study. *J Surg Res*. 2021;257:32–41.
  45. Assis EPS, Macêdo BG, Oliveira HSC, Rezende PPD, Antunes CMF. Anemia e síndrome da fragilidade em idosos da comunidade: revisão sistemática. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2018;21(2).
  46. Palmer K, Vetrano DL, Marengoni A, Tummolo AM, Villani ER, Acampora N, *et al.* The Relationship Between Anaemia and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):965–74.
  47. Gadó K, Khodier M, Virág A, Domján G, Dörnyei G. Anemia of geriatric patients. *Physiol Int*. 2022;109(2):119–34.
  48. Agravat AH, Pujara K, Kothari RK, Dhruva GA. A clinico-pathological study of geriatric anemias. *Aging Med*. 2021;4(2):128–34.
  49. Halawi R, Moukhadder H, Taher A. Anemia in the elderly: a consequence of aging? *Expert Rev Hematol*. 2017;10(4):327–35.
  50. Sahin S, Tasar PT, Simsek H, Çicek Z, Eskiizmirli H, Aykar FS, *et al.* Prevalence of anemia and malnutrition and their association in elderly nursing home residents. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(5):857–62.
  51. Katsumi A, Abe A, Tamura S, Matsushita T. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: A review. *Geriatr Gerontol Int*. 2021;21(7):549–54.
  52. Wratsangka R, Putri RANH. The importance of anemia and health-related quality of life in the elderly. *Universa Medicina*. 2020;39(2):135–49.
  53. Park SK, Jung JY, Kang JG, Hong HP, Oh CM. Association of Left Ventricular

- Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations. *Cardiology*. 2020;145(8):485–91.
54. Styszyński A, Chudek J, Mossakowska M, Lewandowski K, Puzianowska-Kuźnicka M, Klich-Rączka A, *et al.* Causes of Anemia in Polish Older Population - Results from the PolSenior Study. *Cells*. 2021;10(8).
  55. Braz VL, Duarte YA, Corona LP. The association between anemia and some aspects of functionality in older adults. *Cienc e Saude Coletiva*. 2019;24(9):3257–64.
  56. Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis - Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. *Nutrients*. 2021;13(11).
  57. Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, *et al.* Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Heal Aging*. 2012;16(3):220–4.
  58. Wiciński M, Liczner G, Cadelski K, Koźnierzak T, Nowaczewska M, Malinowski B. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics - Better Treatment? *Nutrients*. 2020;12(6).
  59. Burton JK, Yates LC, Whyte L, Fitzsimons E, Stott DJ. New horizons in iron deficiency anaemia in older adults. *Age Ageing*. 2020;49(3):309–18.
  60. Luong R, Ribeiro R V, Rangan A, Naganathan V, Blyth F, Waite LM, *et al.* Changes in Dietary Total and Nonheme Iron Intake Is Associated With Incident Frailty in Older Men: The Concord Health and Aging in Men Project. *Journals Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(9):1853–65.
  61. Stahl-Gugger A, de Godoi Rezende Costa Molino C, Wieczorek M, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, Schaer DJ, *et al.* Prevalence and incidence of iron deficiency in European community-dwelling older adults: an observational analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin Exp Res*. 2022;
  62. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. *Med (United Kingdom)*. 2017;45(4):198–203.
  63. Porter KM, Hoey L, Hughes CF, Ward M, Clements M, Strain J, *et al.* Associations of atrophic gastritis and proton-pump inhibitor drug use with vitamin B-12 status, and the impact of fortified foods, in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2021;114(4):1286–94.

64. Marchi G, Busti F, Zidanes AL, Vianello A, Girelli D. Cobalamin Deficiency in the Elderly. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020043.
65. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. 2017;101(2):297–317.
66. Ankar A, Kumar A. *StatPearls*. Vitamin B12 Deficiency. 2022.
67. Viana A da ST, Santos LS dos, Pasqualotto MF, Ferreira TRL, Placido GR. Did you know that a lack of vitamin B12 can trigger neurological diseases? *Res Soc Dev*. 2022;11(3):e43311326712.
68. Yilmaz G, Shaikh H. *Stat Pearls*. Normochromic Normocytic Anemia. 2022.
69. Fraenkel PG. Anemia of Inflammation. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):285–96.
70. Ganz T. Molecular Pathogenesis of Anemia of Chronic Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(5):554–7.
71. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Olszewski R, Rysz J. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):725.
72. H. Bross M, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in Older Persons. 2010;82(5):480–7.
73. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, *et al*. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Semergen*. 2018;44(1):37–41.
74. de las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(5):235–42.
75. Ershler WB. Unexplained Anemia in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(3):295–305.
76. Gowanlock Z, Sriram S, Martin A, Xenocostas A, Lazo-Langner A. Erythropoietin Levels in Elderly Patients with Anemia of Unknown Etiology. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157279.
77. Michalak SS, Rupa-Matysek J, Hus I, Gil L. Unexplained anemia in the elderly - A real life analysis of 981 patients. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):834–41.
78. Corona LP, Duarte YA, Lebrão ML. Prevalence of anemia and associated factors in older adults: Evidence from the SABE Study. *Rev Saude Publica*. 2014;48(5):723–31.

79. Malcovati L, Gallì A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, *et al.* Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood*. 2017;129(25):3371–8.
80. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1.
81. Qin T, Yan M, Fu Z, Song Y, Lu W, Fu A, *et al.* Association between anemia and cognitive decline among Chinese middle-aged and elderly: evidence from the China health and retirement longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):305.
82. Randi ML, Bertozzi I, Santarossa C, Cosi E, Lucente F, Bogoni G, *et al.* Prevalence and Causes of Anemia in Hospitalized Patients: Impact on Diseases Outcome. *J Clin Med*. 2020;9(4):950.
83. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. *J Card Fail*. 2004;10(1 SUPPL.):1–4.
84. Patel K V. Epidemiology of Anemia in Older Adults. *Semin Hematol*. 2008;45(4):210–7.
85. Antunes M, Ramos LM, Lourenço Ó, Quintal C. Acesso aos cuidados de saúde em Portugal no rescaldo da crise. Nem tudo é dinheiro? *Cad Saude Publica*. 2020;36(2):e00248418.

