

Índice

Índice.....	1
Abreviaturas	5
Resumo	7
Abstract	9
Introdução.....	11
Materiais e métodos	13
Epidemiologia e prevalência	14
Sexo:.....	14
Sexo e a idade:.....	15
Raça:	15
Comunidade e lares de idade:.....	16
Hematopoiese e citocinas em idade geriátrica	18
Limites analíticos	20
Etiologia	21
Prognóstico.....	24
Doença cardiovascular:	25
Hospitalização:	25
Fragilidade:.....	25
Aumento do risco de complicações terapêuticas:	25
Demência ou declínio cognitivo:.....	26

Declínio cognitivo específico da deficiência em ferro:.....	26
Associação da anemia com a mortalidade:	27
Será então o limite inferior definido pela OMS sub-ótimo na população geriátrica?.....	28
Apresentação clínica	29
IDA:.....	29
Vitamina b12 e folato:.....	31
Abordagem diagnóstica.....	33
Diagnósticos diferenciais	35
Anemia das doenças crónicas.....	36
Diagnóstico:	37
Patogénese:.....	37
Hepcidina e ADC:	38
Tratamento:	40
Anemia na Insuficiência Renal	41
Envelhecimento e os rins:	42
Clearance de creatinina e a anemia:	42
Mecanismos de anemia associada à doença renal crónica em idosos:.....	43
Anemia deficiência em ferro	45
1. Perdas hemáticas crónicas: ⁽⁹⁾	47
2. Deficiência nutricional:.....	47
Medicamentos	48
Condições gastrointestinais	49

Cirurgia gastrointestinal	49
Diagnóstico:	50
Volume Globular Médio:	51
Ferro sérico e capacidade total de ligação de ferro:	52
Receptor sérico da transferrina:.....	52
Ferritina:	52
Gold Standard no diagnóstico da anemia por deficiência em ferro:	53
Tratamento:	54
Diferenciação da anemia das doenças crónicas da deficiência em ferro.....	56
Deficiência nutricional: Deficiências Vitamina B12 e em folato	59
Vitamina b12:.....	59
Má absorção alimentar da cobalamina	61
Anemia perniciosa.....	62
Ingestão nutricional insuficiente de vitamina.....	63
Diagnóstico:	63
Tratamento:	63
Folato:.....	64
Anemia inexplicada.....	66
Mecanismos da anemia inexplicavel.....	67
Mecanismos possivelmente implícitos na anemia inexplicável:.....	69
1. Disfunção endócrina:	69
2. Tóxicos medulares:	70

3. Envelhecimento das células tronco:.....	70
4. Insuficiência renal associada à idade:	70
5. Insuficiência androgénica:	71
6. Inflamação crónica:.....	71
7. Mielodisplasia:.....	71
Tratamento da anemia inexplicável:	73
Síndrome mielodisplásico e outras doenças hematológicas.....	74
Epidemiologia:	74
Etiologia:	74
Manifestações clínicas:	75
Avaliação laboratorial:	75
Diagnóstico:	76
Tratamento:	77
Outras doenças hematológicas:	78
Conclusão.....	79
Agradecimentos.....	84
Bibliografia.....	85

Abreviaturas

- Ferritina: reservas de ferro
- Hipoproliferativa (hiporegenerativa): reticulócitos baixos
- HSC (Hematopoetic stem cells): Células-tronco Hematopoéticas
- AVDs: Atividades da vida diária
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- QoL: Qualidade de vida(“Quality of Life”)
- EPO: Eritropoetina
- Hb: Hemoglobina
- GV: Glóbulos vermelhos=hemácias
- HVE: hipertrofia ventricular esquerda
- MO: Medula óssea
- SMD: Síndrome mielodisplásico
- ADC: Anemia das doenças crónicas
- ICC: Insuficiência cardíaca congestiva
- AR: Artrite reumatoide
- IA: Infecção aguda
- ESP: Esfregaço sanguíneo periférico
- Hpc: Hpcidina
- Acs: Anticorpos
- p.e.: por exemplo
- FCM (Food cobalamin malabsorption): Má absorção alimentar da cobalamina
- IDA (Iron deficiency anemia): anemia deficiência em ferro
- CCR: Carcinoma colo-rectal

- DII: Doença inflamatória intestinal
- UA (Unexplained anemia): Anemia inexplicada
- OMS ($< 13\text{g Hb/dL}$ para o homem e $< 12\text{ g Hb/dL}$ para a mulher),
- ICV: Insuficiência cérebro vascular
- Formula C-G: formula Cockcroft-gault
- TFG: Taxa de filtração glomerular
- VGM (VCM): Volume globular/corpuscular médio
- ClCr: Clearence creatinina
- Tracto G-I: tracto Gastro-intestinal

Resumo

Anemia em idosos é muito comum e é atribuída incorrectamente ao normal envelhecimento, sendo na maioria das vezes uma condição modificável e, como tal, deve ser gerida de forma pró-activa.

A prevalência de anemia aumenta com a idade e esta é muito maior entre os residentes em lares de idosos do que entre idosos residentes na comunidade. Nesta faixa etária, as causas de anemia são geralmente multifactoriais. Os indivíduos mais velhos com anemia, mesmo aqueles com níveis baixos ou no limiar do normal, demonstraram menor resistência muscular, menor performance física, menor mobilidade e aumento da morbi-mortalidade. Não surpreendentemente, apresenta igualmente um efeito significativo na qualidade de vida no idoso.

Valores de hemoglobina (Hb) no limiar inferior do normal associam-se a um risco maior de mortalidade e diminuição da performance física em comparação com indivíduos com níveis superiores de Hb ($\geq 14\text{g/dL}$ para homens e $\geq 13\text{g/dL}$ para mulheres), sugerindo que os actuais limites analíticos se encontram desajustados.

Um terço dos casos da anemia é devido a deficiências nutricionais e outro terceiro a doença crónica, não se limitando esta apenas à doença renal crónica. O restante terço dos casos permanece como inexplicado.

Embora os médicos possam ser relutantes em pedir a ferritina nos idosos, devido às suas propriedades de fase aguda, tal marcador continua a ser uma medida importante, especialmente naqueles com sinais de inflamação. O declínio da função renal com a idade pode levar a uma diminuição da resposta à eritopoietina (EPO) e consequentemente à anemia.

Mais estudos serão necessários para identificar a relevância clínica e implicações terapêuticas dos baixos e altos níveis de eritropoietina na população geriátrica.

O receptor sérico da transferrina (sTfR) encontra-se como uma alternativa sensível e confiável para a avaliação das reservas de ferro e é muito útil na diferenciação entre a anemia por deficiência em ferro da anemia das doenças crónicas.

Estudos recentes sugerem que o envelhecimento está fortemente relacionado à desregulação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente interleucina 6 (IL-6), o que pode afectar negativamente a hematopoiese, quer pela inibição da produção de EPO quer pela interacção com os receptores de EPO.

Muitas questões sobre a etiologia da anemia na terceira idade permanecem ainda sem resposta.

O síndrome mielodisplásico é uma causa importante de anemia no idoso, com uma prevalência de pelo menos 4%.

Palavras-chave: Anemia das doenças crónicas, anemia por deficiência em ferro, síndrome mielodisplásico, anemia inexplicável, deficiência em vitamina B12 (cobalamina), eritropoietina, mortalidade, ferritina, idoso

Abstract

Anemia in older persons is very common and is often incorrectly attributed to the ravages of normal aging and is a common modifiable predictor of poor medical outcome in older adults and, as such, should be actively managed.

The prevalence of anemia increases with advancing age, and are reported to be much higher among older nurse home residents than among community-dwelling older adults. Causes of anemia among the elderly are often multifactorial. Older individuals with anemia, including mild anemia and even low normal level, have demonstrated lower muscle strength, physical function, mobility and increased morbidity and mortality outcomes. Not surprisingly, anemia also has a significant effect on quality of life (QOL) in the elderly

Borderline or low-normal anemia are also associated with an increased risk of mortality and worsening physical function compared with individuals with higher Hb ($\geq 14\text{g/dL}$ for men and $\geq 13\text{g/dL}$ for women) suggesting that the current definition of anemia may be suboptimal.

One third of the cases were due to nutritional deficiencies, and one third was due to chronic illness, including but not limited to chronic kidney disease. About one third of the cases of anemia remain unexplained.

Although clinicians may be reluctant to measure ferritin in older individuals due to its acute phase properties, such measurements are important in older persons with anaemia, especially in those with signs of inflammation. Severe age-related decline in renal function may lead to a blunted erythropoietin response and anaemia. More studies are needed to identify the clinical relevance and therapeutic implications of low and high erythropoietin levels in older persons.

The sTfr has been proposed as a sensitive and reliable alternative for assessment of iron stores and is very useful in distinguishing iron-deficiency anemia from anemia of chronic diseases.

Recent studies suggest strongly that aging is associated with dysregulation of pro-inflammatory cytokines, most notably interleukin-6 (IL-6), which may negatively impact hematopoiesis, either by inhibition of erythropoietin (EPO) production or interaction with EPO receptors.

Many issues regarding the aetiology of anaemia in old age remain unsolved.

The myelodysplastic syndromes are an important cause of anemia in the elderly, with a prevalence of at least 4%.

Keywords: Anemia of chronic inflammation, iron-deficiency anemia, myelodysplastic syndrome, unexplained anemia of the elderly, vitamin B12 (cobalamin) deficiency, Erythropoietin, mortality, ferritin, aged

Introdução

A anemia não é uma doença, mas antes um sinal de doença subjacente. A anemia é comum no idoso, sendo um problema clínico frequente na idade geriátrica. Apresenta uma prevalência de 10% dos idosos da comunidade, tendo os idosos hospitalizados e institucionalizados uma percentagem bem maior. As causas no idoso diferem em grande parte das do adulto jovem.

A anemia está associada a um aumento da morbidade e mortalidade na população idosa e a um grande impacto na função e qualidade de vida do idoso, mesmo numa ligeira diminuição do nível de hemoglobina (Hb). Esta apresenta manifestações fisiológicas importantes principalmente nos sistemas cardiovascular, renal, músculo-esquelético/funcional e neuro-cognitivo, secundário a um menor aporte de oxigénios para os tecidos.

A definição proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é a mais usada em idade geriátrica. Contudo, os limites analíticos deveriam ter em conta a idade, o sexo e a raça de modo a que o estudo, prognóstico e terapêutica fosse o mais correcto e enquadrado possível. Para além disto, pensa-se que os limites inferiores do nível da hemoglobina se encontram 1 g/dL abaixo do que deveria ser considerado o adequado no idoso.

A anemia não pode ser aceite como consequência do envelhecimento e é um importante sinal que nos pode levar a uma séria condição médica. Os valores dos reticulócitos e volume globular médio são essenciais numa abordagem inicial do estudo da anemia.

As causas mais comuns de anemia no idoso são a anemia das doenças crónicas e a anemia por deficiência em ferro. A ferritina sérica é um parâmetro útil no diagnóstico de uma ferropenia, enquanto parâmetros laboratoriais como receptor sérico da transferrina (sTFR) e o

índice sTRF/log ferritina são mais valiosos na diferenciação entre estas duas frequentes causas no idoso.

A maioria dos casos de anemia por deficiência em ferro é causado por hemorragia gastrointestinal crónica, implicando uma investigação do tracto gastrointestinal.

Outras causas de anemia são a deficiência em folato e vitamina B12.

Um terço da anemia no idoso encontra-se sem etiologia definida, devendo o clínico ter em atenção um possível desenvolvimento de mielodisplasia, isto através de outras informações clínicas e laboratoriais na altura do diagnóstico de anemia inexplicável e pelo seguimento desta ao longo da evolução natural da doença hematológica.

Actualmente, o síndrome mielodisplásico tem sido o cancro hematológico mais frequentemente diagnosticado no idoso.

A anemia no idoso poderá apresentar no futuro um impacto significativo nos cuidados e custos de saúde. Um diagnóstico e tratamento adequados são, portanto, de importância vital.

Materiais e métodos

Para a realização deste trabalho, foi feita uma pesquisa de artigos na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos em combinação: “anemia”, “eldery”, “older adults”, “aging”, “epidemiology”, “impact on health”, “disability”, “outcomes”, “clinical features”, “Haemoglobin”, “nutrient-deficiency anemia”, “chronic anemia”, “Inflammation”, “hepcidin”, “Erythropoietin”, “ferritin”, “unexplained anemia”, “Myelodysplastic Syndrome”, incluindo artigos publicados desde 2003 até 2013.

Epidemiologia e prevalência

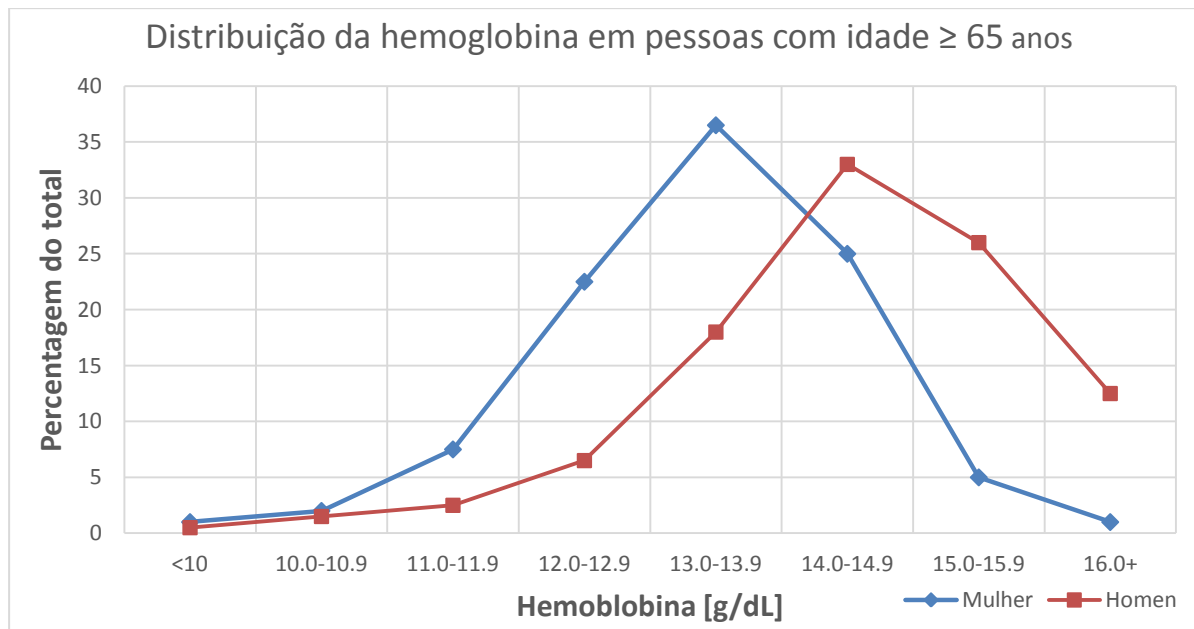
A maioria dos estudos indica que grande parte da anemia no idoso é ligeira a moderada, com valores de Hemoglobina (Hb) 1-2g/dL abaixo do limite inferior. ⁽¹⁾

Os níveis de Hb diminuem com a idade e a anemia é considerada um importante problema de saúde na população mais idosa. ^(1,2,3)

Variáveis como a raça, sexo, idade, autonomia para as actividades da vida diária (AVDs) e o estado de saúde influenciam a sua prevalência. Uma evidência clara de como a anemia é afectada pelo estado de saúde é-nos dada pela observação da incidência da anemia em lares de idade, ⁽¹⁾ como se constata mais à frente.

Sexo:

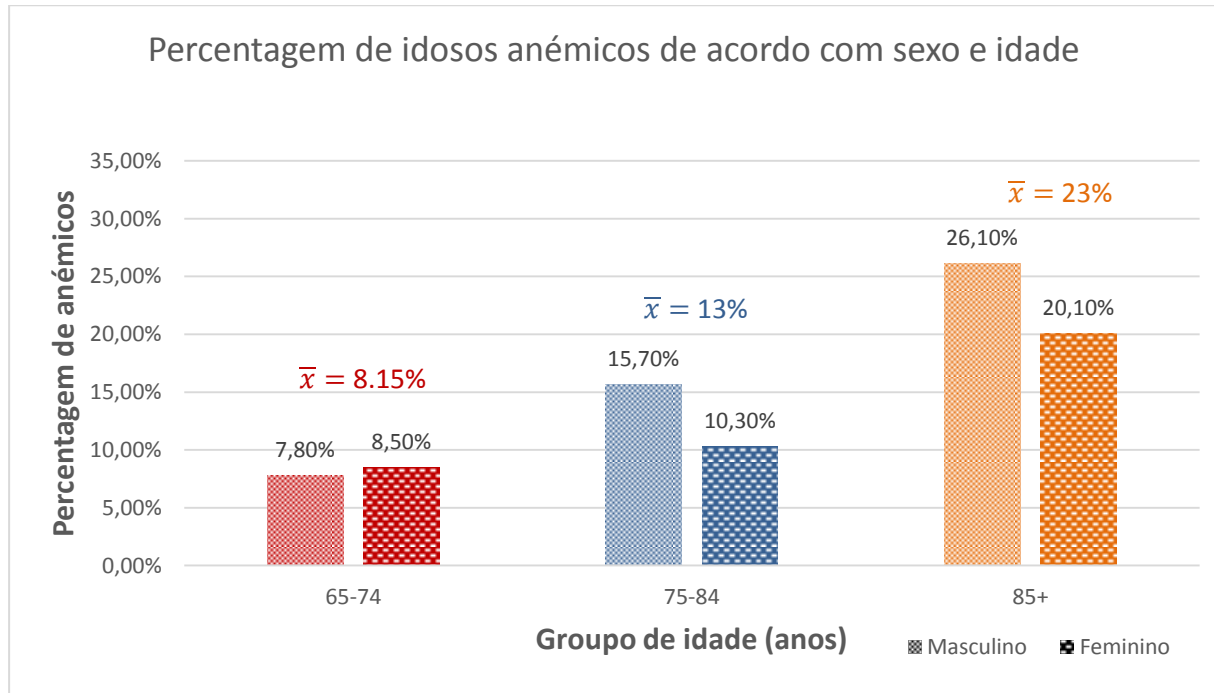
Gráfico 1 ⁽⁵⁾ Distribuição da Hemoglobina em idade geriátrica



Sexo e a idade:

É mais prevalente no sexo feminino entre os 65-74 anos. Depois dos 75 anos prevalece no homem. ⁽⁴⁾ A prevalência aumenta com a idade, duplicando em idades iguais ou superiores a 85 anos: 26,1% em homens e 20,1% nessa faixa etária. ^(2,3)

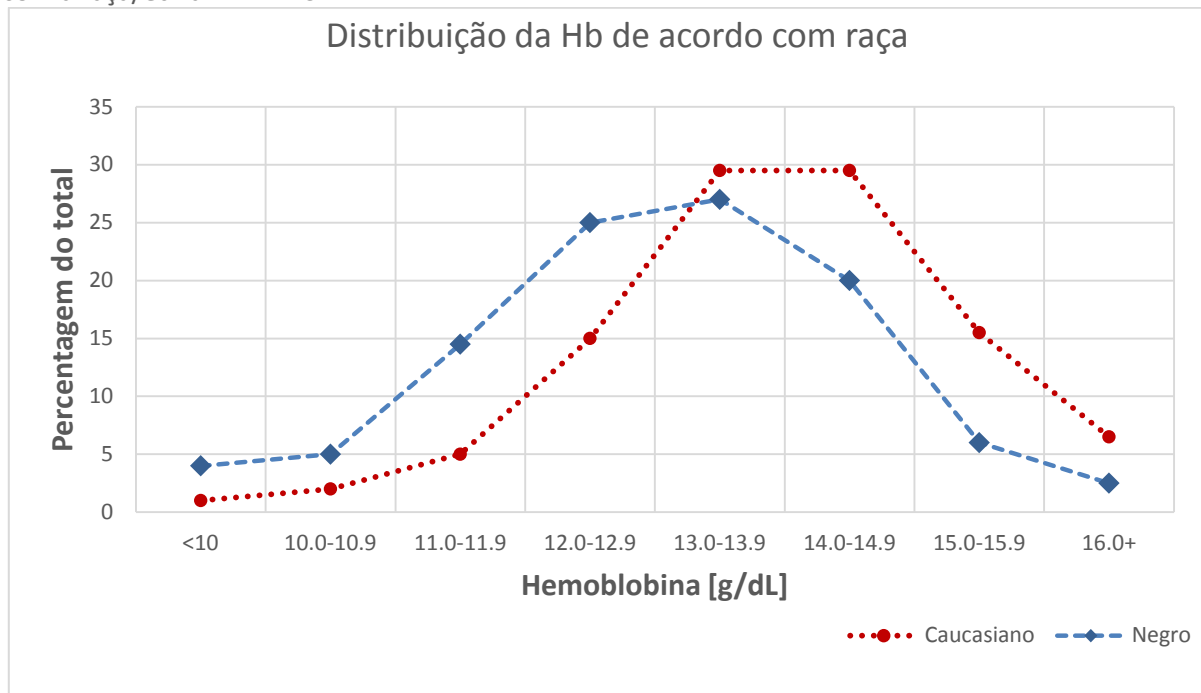
Gráfico 2 ⁽⁵⁾ Prevalência da anemia de acordo com a idade e sexo.



Raça:

A anemia é aproximadamente 3 vezes mais prevalente em idosos negros do que em caucasianos, não sendo este risco apenas restrito aos idosos. ^(1,5) A causa da sua maior prevalência ainda não está estabelecida. ⁽⁵⁾

Gráfico 3 ⁽⁵⁾ Distribuição da Hb em pessoas com idade igual ou superior a 65anos, de acordo com a raça/etnia. *NHANES III*.



De acordo com o estudo NHANES III, a prevalência de anemia nos Estados Unidos foi de 11% nos homens e 10% nas mulheres, em caucasianos com idade igual ou superior a 65 anos. Os afro-americanos eram particularmente vulneráveis, com uma prevalência de 27,5% nos homens e 28% nas mulheres, na mesma faixa etária em estudo. ^(5,6)

Comunidade e lares de idade:

Quadro 1 ^(1, 2, 3, 5, 7)

Estudo	Idade	População	Prevalência
<i>Guralnik et al, 2004</i>	≥65 A	Residentes na comunidade, EUA	10.6%
<i>Ferrucci et al, 2007</i>	≥65 A	Residentes na comunidade	11%
<i>Denny et al, 2007</i>	≥71 A	Residentes na comunidade	24%
<i>Joosten et al, 1992</i>	≥65 A	Hospitalizados	24% (definido como Hb < 11.5 g/dL)
<i>Artz et al, 2004</i>	≥65 A	Lares de idade	48%

Resultados do estudo *Artz and Colleagues* demonstraram que dos 900 idosos de um lar de idade, com uma mediana de idade nos 82 anos (87% \geq 65 anos), 48% apresentavam anemia. Este resultado é substancialmente mais elevado relativamente àqueles residentes na comunidade. ^(1,5)

Guralnik et al. verifica que idosos residentes na comunidade nos EUA apresentavam uma taxa de anemia em 11% nos homens e 10,2% em mulheres com idade de 65 anos. ⁽³⁾

Todos estes estudos suportam a conclusão de que a prevalência de anemia é substancialmente superior em lares de idade (48%) relativamente aos residentes na comunidade (10%). ^(1,2,7) (Artz et al, 2004)

Hematopoiese e citocinas em idade geriátrica

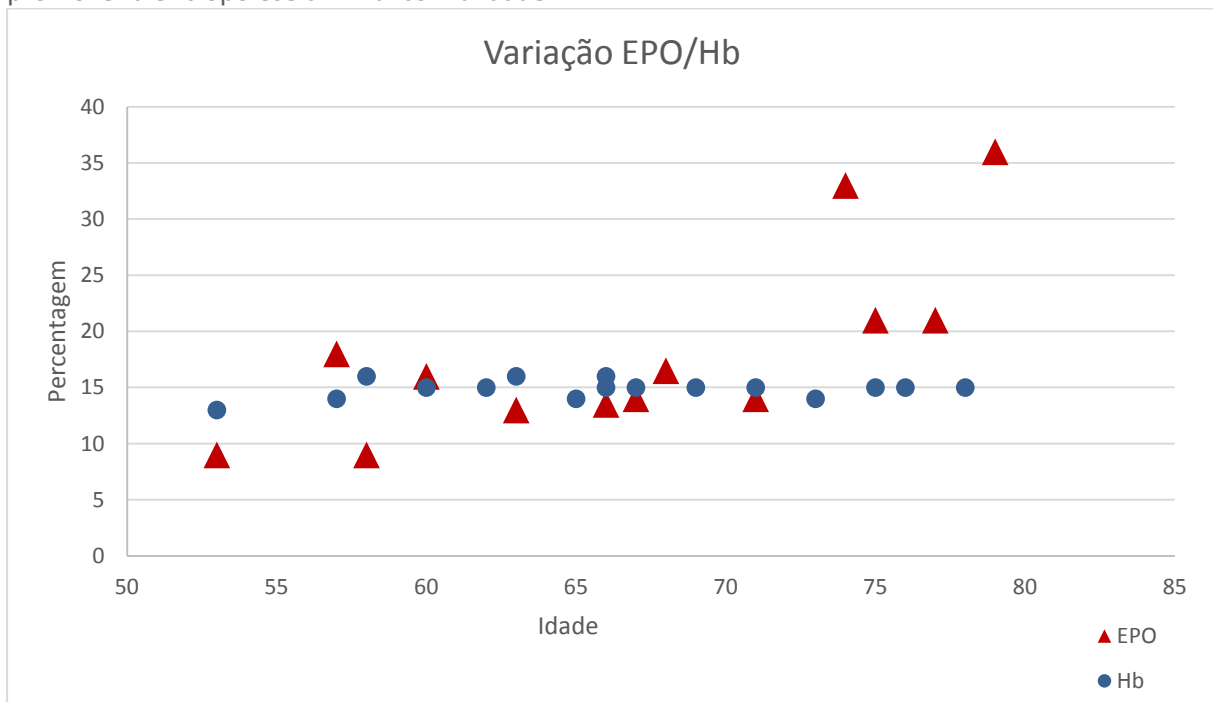
A eritropoietina (EPO) é uma glicoproteína reguladora central na eritropoiese. Sendo um factor de crescimento da hematopoiese, a EPO é o regulador primário da produção dos glóbulos vermelhos. A sua síntese e regulação ocorre no rim, com uma pequena contribuição dos hepatócitos. Como consequência, uma insuficiência renal leva a uma inevitável anemia, pela diminuição da produção de EPO. ⁽⁸⁾

Existe uma forte relação entre o envelhecimento e a desregulação das citocinas pró-inflamatórias, principalmente a interleucina-6 (IL-6). Estas podem inibir a secreção de EPO, interagir com os receptores da EPO ou reduzir a sensibilidade dos precursores eritopoéticos, contribuindo para a apoptose medular e diminuição da produção de células vermelhas no sangue. ^(1,4)

No entanto, verifica-se que os níveis de EPO aumentam significativamente com a idade e a maior elevação de EPO encontra-se no idoso. ⁽¹⁾ *Ferrucci et al.* demonstrou níveis de EPO mais elevados na presença de níveis normais de Hb, mas estes não conseguiam aumentar apropriadamente aquando de uma queda dos níveis de hemoglobina em doentes com concentrações elevadas de citocinas inflamatórias. ⁽⁴⁾

Gráfico 4 ⁽⁵⁾ Variação EPO/Hb

Os níveis de EPO aumentam com a idade em indivíduos com a concentração de Hb de pelo menos de 14g/dL (*Baltimore longitudinal study of ageing*). Isto sugere que a sinalização da EPO para promover a eritropoiese diminui com a idade. ⁽⁸⁾



Limites analíticos

Chaves et al. defende a inclusão de comorbilidades na avaliação da Hb, enquanto Milman et al. indica que uma concentração óptima de Hb é bem mais importante. ⁽⁸⁾

A evidência epidemiológica evidencia que os limites de Hb definida pela organização mundial de saúde (OMS) podem não ser ideais quando implementados na população geriátrica. ^(4,8)

No idoso, os valores variam consoante os países, regiões e laboratórios. A anemia não deve ser assumida como uma normal consequência do envelhecimento. ⁽⁹⁾

Na prática, níveis inferiores a 10g/dL são considerados *triggers* para investigação e tratamento da causa da anemia ⁽⁹⁾, o que se verifica uma atitude clínica errada, visto que ligeiras diminuições de Hb podem levar a prognósticos menos favoráveis na população geriátrica.

Diferentes valores de Hb sugerem: ⁽²⁾

- Prognóstico
- Marcador etiológico
- Tratamento: o valor da Hb é usado na decisão do tratamento, passando pela EPO farmacológica ou transfusão de GV.

Etiologia

A elevada comorbidade e polimedicação aliada à população geriátrica, pode tornar difícil a determinação da causa subjacente à anemia nesta população, ⁽⁹⁾ mesmo após uma extensa investigação. ⁽⁷⁾ Contudo, na maior parte dos casos, a etiologia é conhecida. ⁽⁹⁾

Múltiplas condições podem conduzir a anemia no idoso, podendo esta ser multifactorial. ⁽⁷⁾

No estudo NHANES III, por exemplo, cerca de dois terços dos participantes anémicos tinham 2 ou mais doenças associadas à idade. ⁽⁵⁾ No entanto, a anemia em idade geriátrica é geralmente dividida em quatro tipos principais, de acordo com a causa: ^(2,5,10)

- Anemia relacionada a deficiências nutricionais
- Doença renal crónica (DRC),
- Doença crónica ou inflamação
- Anemia inexplicável

Quadro 2 ^(2,7)

Causa	Percentagem
Deficiência em ferro	15-23%
Inflamação/doença crónica	15-35%
DRC	8%
Endocrinopatias	≤5%
Deficiência em folato ou vitamina B12	0-14%
Síndrome Mielodisplásico	0-5%
Anemia inexplicada	17-45%

Quadro 3 ⁽⁵⁾ NHANES III, Phase II, 1991-94, Published 2004

Anemia	Percentagem %
Com deficiência nutricional	
Ferro	16,6
Folato	6,4
Vitamina B12	5,9
Folato e vitamina B12	2,0
Ferro com folato ou B12 ou ambos	3,4
Total	34,3
Sem deficiência nutricional	
Insuficiência renal	8,2
ADC, sem insuficiência renal	19,7
Insuficiência renal e ADC	4,3
Anemia inexplicada	33,6
Total	65,7

ADC – Anemia das doenças crónica

A anemia ainda pode ser devido a: ^(2,5,7)

- *Doenças da medula óssea* (Síndrome Mielodisplásico, anemia aplásica, hemoglobinúria paroxística nocturna, Síndromes mieloproliferativos, Leucemia crónica ou aguda, linfoma)
- *Hipotiroidismo*
- *Hiperesplenismo*
- *Anemia hemolítica*

As causas mais comuns de anemia no idoso são a anemia das doenças crónicas e a anemia por deficiência em ferro. ^(5,9) Suspeita-se, no entanto, que 30 a 50% da população idosa anémica apresenta múltiplas causas para a anemia. ⁽⁹⁾

Prognóstico

Apesar de ser tipicamente moderada, com níveis superiores a 10g/dL, a anemia correlaciona-se frequentemente a uma série de complicações. ⁽²⁾ Apresenta um impacto significativo nas necessidades de saúde e custos médicos, sendo fundamental um adequado diagnóstico e tratamento. ⁽³⁾

Anemia no idoso está associada a uma série de complicações, incluindo:
(1,3,4,7,8,9)

Diminuição da performance física	Diminuição da densidade óssea
Aumento da fragilidade	Aumento de número de quedas e fracturas
Aumento do número e tempo de hospitalização	Aumento do défice cognitivo e demência
Aumento da morbi-mortalidade	Diminuição da sobrevida
Depressão	Diminuição da qualidade de vida
Dependência funcional	Aumento do risco de úlceras de pressão e aumento do período de resolução das mesmas
Fadiga	Aumento da doença cardiovascular
Piora da angina e ICC	Disfunção cognitiva relacionada com a insuficiência cerebrovascular
Aumento do risco de complicações terapêuticas, incluindo toxicidade relacionada com quimioterapia	Aumento do risco de morte coronária
Aumento do risco de insuficiência cardíaca congestiva	

Estes efeitos não são apenas visíveis numa diminuição severa da Hb, mas também naqueles com anemia ligeira, 1 a 2 g/dL de Hb abaixo do normal. ^(1,9) Uma ligeira anemia implica um aumento significativo do declínio psíquico relativamente àqueles com Hb mais elevada. ^(1,7)

Doença cardiovascular:

Anemia severa está fortemente relacionada a disfunção diastólica. É igualmente um factor de risco para HVE. ⁽¹⁾

Hospitalização:

Doentes com anemia na altura da admissão têm uma maior susceptibilidade para infecção pós-operatória, maior tempo de internamento pós-operatório ⁽¹⁾ e maior tempo de hospitalização para procedimentos electivos. ^(1,7)

Fragilidade:

No idoso ocorre uma desregulação da produção e secreção de IL-6, sendo os níveis séricos desta citocina elevados nesta população. O processo inflamatório IL-6 contribuiu para modificações fenotípicas idade-dependentes, como: anemia, diminuição da massa magra corporal, osteopenia, diminuição da albumina sérica e colesterol, aumento dos níveis das proteínas inflamatórias (como a PCR e amilóide sérica), declínio cognitivo e diminuição da massa óssea. ⁽¹⁾

Apresenta um efeito negativo no metabolismo ósseo que contribui para o aumento do risco de fracturas relacionadas com quedas, frequentemente ocorridas em indivíduos nestas condições. ⁽¹⁾ A importância das ligações entre anemia e osteoporose ou anemia e quedas ainda são meritórias de uma maior investigação. Contudo, o estado inflamatório subjacente contribuiu muito provavelmente para essa observação clínica no idoso. ⁽¹⁾

Aumento do risco de complicações terapêuticas:

Anemia associa-se a um risco aumentado para complicações terapêuticas. Pelo menos quatro estudos mostraram que a anemia é um factor de risco independente para as complicações da quimioterapia citotóxica. Como a maioria dos agentes antineoplásicos se

ligam aos glóbulos vermelhos (GV), espera-se que a concentração de fármaco livre na circulação e o risco de toxicidade aumentem então na anemia. Ao mesmo tempo, a hipóxia crónica, causada pela anemia, pode aumentar a vulnerabilidade dos tecidos normais às complicações do tratamento. ⁽⁴⁾

Demência ou declínio cognitivo:

Imagina-se que um baixo nível de hemoglobina tenha um impacto no futuro cognitivo e demencial, seja directamente através da redução dos níveis sanguíneos de oxigénio no cérebro durante um longo período de tempo ou, eventualmente, através da redução de um limite ou capacidade de reserva, de tal forma que um acidente vascular cerebral de forma silenciosa, como um pequeno acidente vascular cerebral ou acidente isquémico transitório, tenha um impacto maior sobre a função cognitiva. ⁽¹¹⁾ São necessários mais estudos para inferir o efeito da anemia na demência e declínio cognitivo. ¹¹⁾

Declínio cognitivo específico da deficiência em ferro:

Foi demonstrado um défice na função cognitiva associada à deficiência em ferro, independente da presença de anemia. ⁽²⁷⁾ O ferro é necessário para a oxigenação, produção de energia do parênquima cerebral, síntese de neurotransmissores e de mielina. ⁽²⁷⁾ Para além disso, desempenha um papel importante no transporte e armazenamento de O₂, podendo levar igualmente à hipóxia cerebral e declínio cognitivo.

A deficiência em ferro apresenta consequências específicas, como: diminuição da capacidade de exercício físico, alteração na termorregulação, disfunção imunológica, distúrbios gastrointestinais e alterações cognitivas. ⁽²⁷⁾

Associação da anemia com a mortalidade:

Alguns investigadores mostraram que os valores de hemoglobina 0-0,9 g/dL abaixo do ponto de corte da OMS, estariam associados a um risco aumentado de morte no idoso. ⁽⁵⁾

Gráfico 5 ⁽⁵⁾ Risco de mortalidade na mulher tendo em conta os valores de Hb. Associação entre Hb e a mortalidade por todas as outras causas.

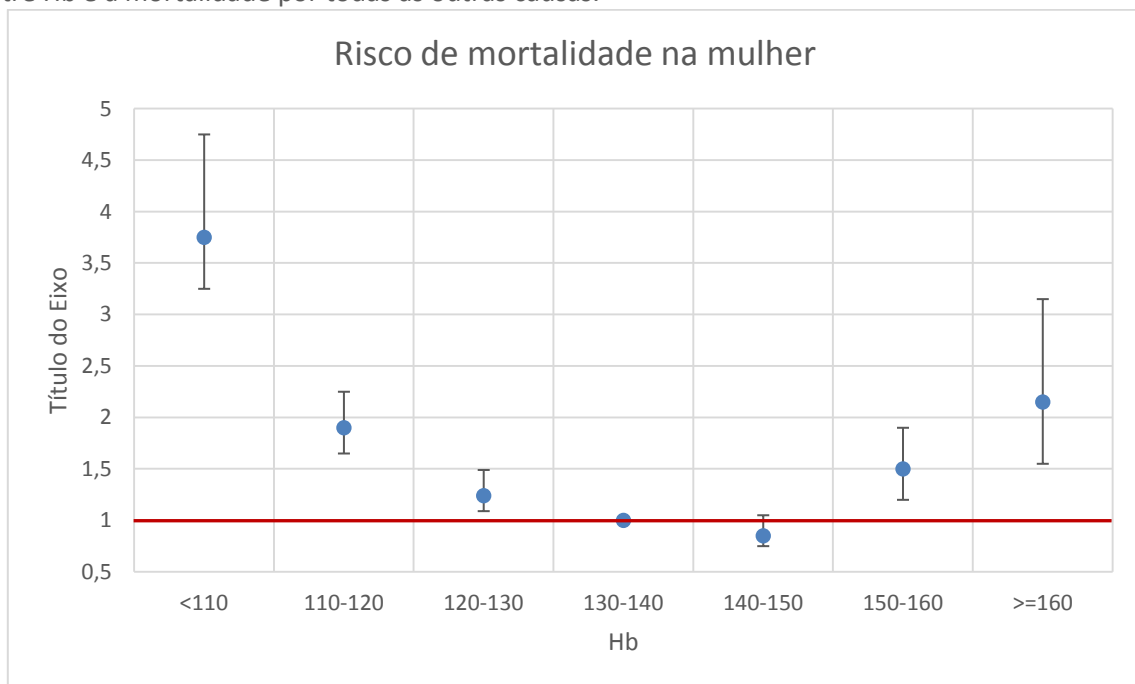
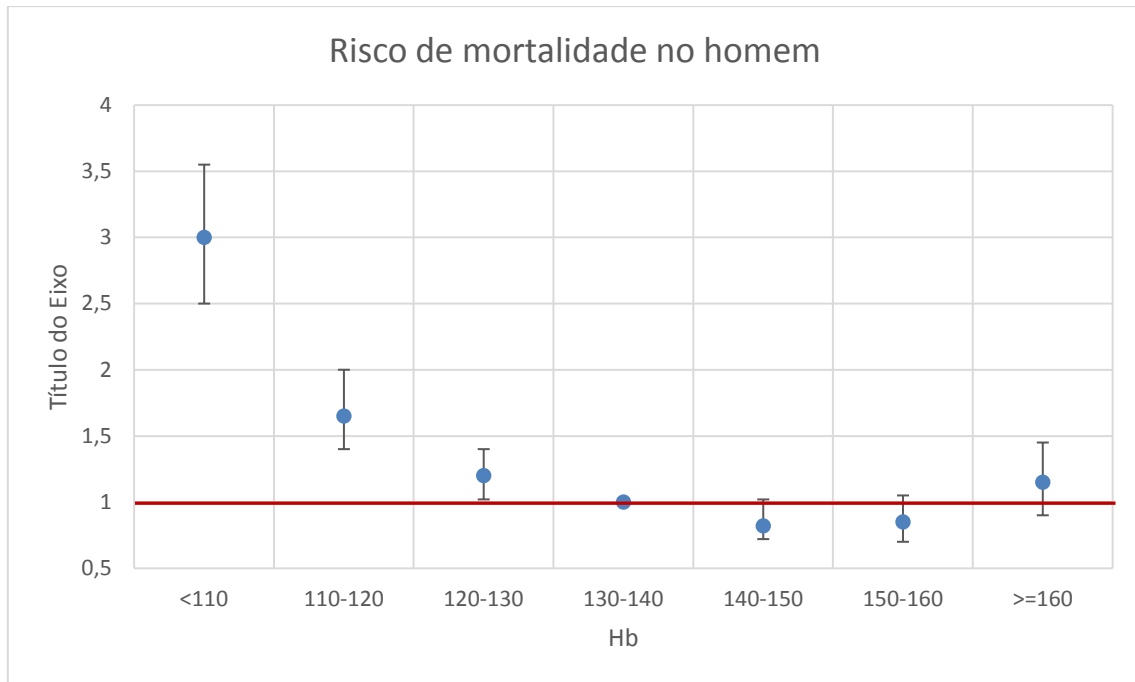


Gráfico 6 ⁽⁵⁾ Risco de mortalidade no homem tendo em conta os valores de Hb. Associação entre Hb e a mortalidade por todas as outras causas.



Níveis elevados e diminuídos de hemoglobina indiciam um risco aumentado de morbidade e mortalidade. Níveis elevados de hemoglobina associam-se a distúrbios circulatórios e aumentam o risco de acidente vascular cerebral, com consequente deterioração cognitiva ⁽¹¹⁾ É importante referir que, no entanto, alguns estudos não demonstraram aumento do risco de mortalidade associada a ligeira diminuição do valor da hemoglobina. ⁽⁵⁾

Será então o limite inferior definido pela OMS sub-ótimo na população geriátrica?

Estudos referem que valores de Hb no limite inferior normal (*borderline*) relaciona-se significativamente a um aumento do declínio psíquico comparativamente àqueles com Hb mais elevada ($Hb \geq 14g/dL$ em homens e $\geq 13g/dL$ e mulheres) ^(1,7), sugerindo que o limite inferior de Hb se deveria encontrar 1g/dL acima do valor actual, para ambos os sexos. Apesar destas observações questionarem o valor óptimo de Hb no idoso, pouco se sabe actualmente se o tratamento de uma ligeira diminuição da Hb ou Hb *borderline* irá prevenir certos eventos na comunidade geriátrica. ⁽⁷⁾

Apresentação clínica

Os sintomas clínicos são inespecíficos e muitas vezes difíceis de atribuir directamente à própria anemia. ⁽¹³⁾

Dependendo da gravidade da anemia, estes sintomas genéricos incluem fadiga, cansaço, palidez e falta generalizada de energia. Infelizmente, esses sintomas clínicos são nebulosos e não necessariamente bons indicadores de diagnóstico, particularmente em ambiente hospitalar. Provavelmente, o indício clínico mais importante para a anemia é a fadiga crónica. ⁽¹⁴⁾

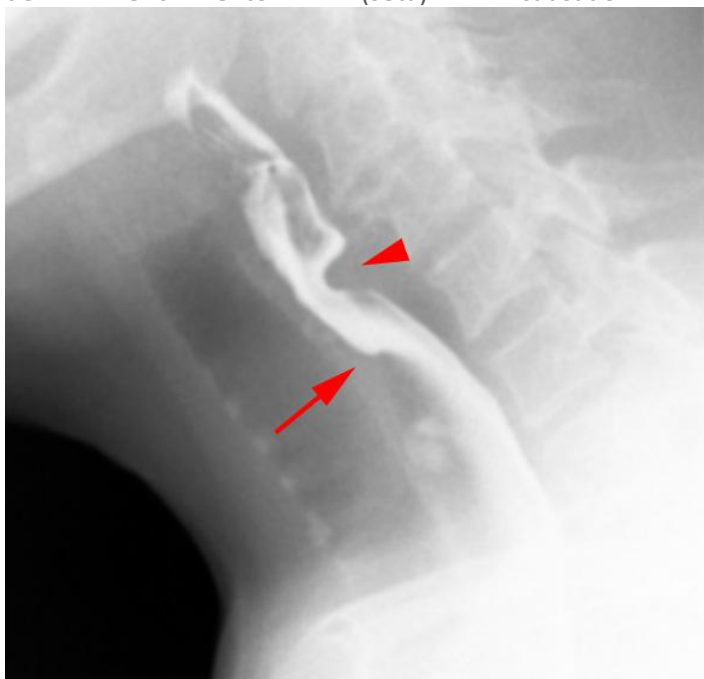
O exame físico revela uma série de sintomas como taquicardia, dispneia, aumento do tempo de re-enchimento capilar, fadiga e palidez da conjuntiva e da pele. Doentes gravemente anémicos podem apresentar sintomas de insuficiência cardíaca. ⁽¹⁴⁾
O início do começo dos sintomas é geralmente insidioso e as actividades dos idosos ajustar-se-ão com a cronicidade da anemia. ⁽⁹⁾

O médico deverá inquirir por perdas recentes de sangue, sinais e sintomas do tracto gastrointestinal, hábitos nutricionais, perda de peso, drogas e álcool. ⁽³⁾

IDA:

Achados clínicos incluem coiloníquia, esclera azulada, membrana esofágica pós-cricóide (Síndrome Plummer), disfagia, estomatite angular, glossite, distúrbios comportamentais, alopecia, prurido e dermatite herpetiforme. ^(9,14)

Figura 1 ⁽¹⁴⁾ Síndrome Plummer-Vinson: Raio X com ingestão de bário demonstrando defeito de enchimento (seta) causado por membrana pós-cricóide.



Vitamina b12 e folato:Quadro 4 ^(9,15) Principais características da deficiência em cobalamina.

Manifestações hematológicas	Manifestações neuropsiquiátricas	Manifestações digestivas	Outras manifestações
<p>Frequente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Macrocitose • Neutrófilos hipersegmentados • Anemia hipoproliferativa • Megaloblastose medular 	<p>Frequente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polineurite (especialmente sensitiva) • Ataxia • Sinal de Babinski 	<p>Clássica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glossite de Hunter • Icterícia • Elevação da LDH e bilirrubina (destruição intramedular) 	<p>Frequente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cansaço • Perda de apetite
<p>Raros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia e/ou neutropenia isolada • Pancitopenia 	<p>Clássica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esclerose combinada da medula espinal 	<p>Discutível:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal • Dispepsia • Náuseas • Vômitos • Diarreia • Distúrbio trânsito intestinal 	<p>Em estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrofia da mucosa vaginal, infecções vaginais e urinárias crónicas • TVP • Angina (hiperhomocisteinemia)
<p>Muito raros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia hemolítica microangiopática (presença de esquizócitos) 	<p>Raros:</p> <p>Síndromes cerebelosas que afectam os nervos cranianos, incluindo neurite óptica, atrofia óptica, urinária e/ou incontinência fecal</p> <p>Em estudo: Mudanças nas funções superiores, demência, AVC, aterosclerose (hiperhomocisteinemia), S. Parkinson, Depressão, Esclerose múltipla</p>	<p>Raro:</p> <p>Úlceras mucocutâneas persistentes</p>	

Os sintomas neurológicos estão ausentes na deficiência em folato. ⁽¹⁵⁾ Deve-se ter em conta que a deficiência em vitamina B12 pode estar presente mesmo na ausência de anemia. Os sintomas de deficiência em folato são quase indistinguíveis relativamente aos da deficiência em cobalamina. ⁽¹⁵⁾

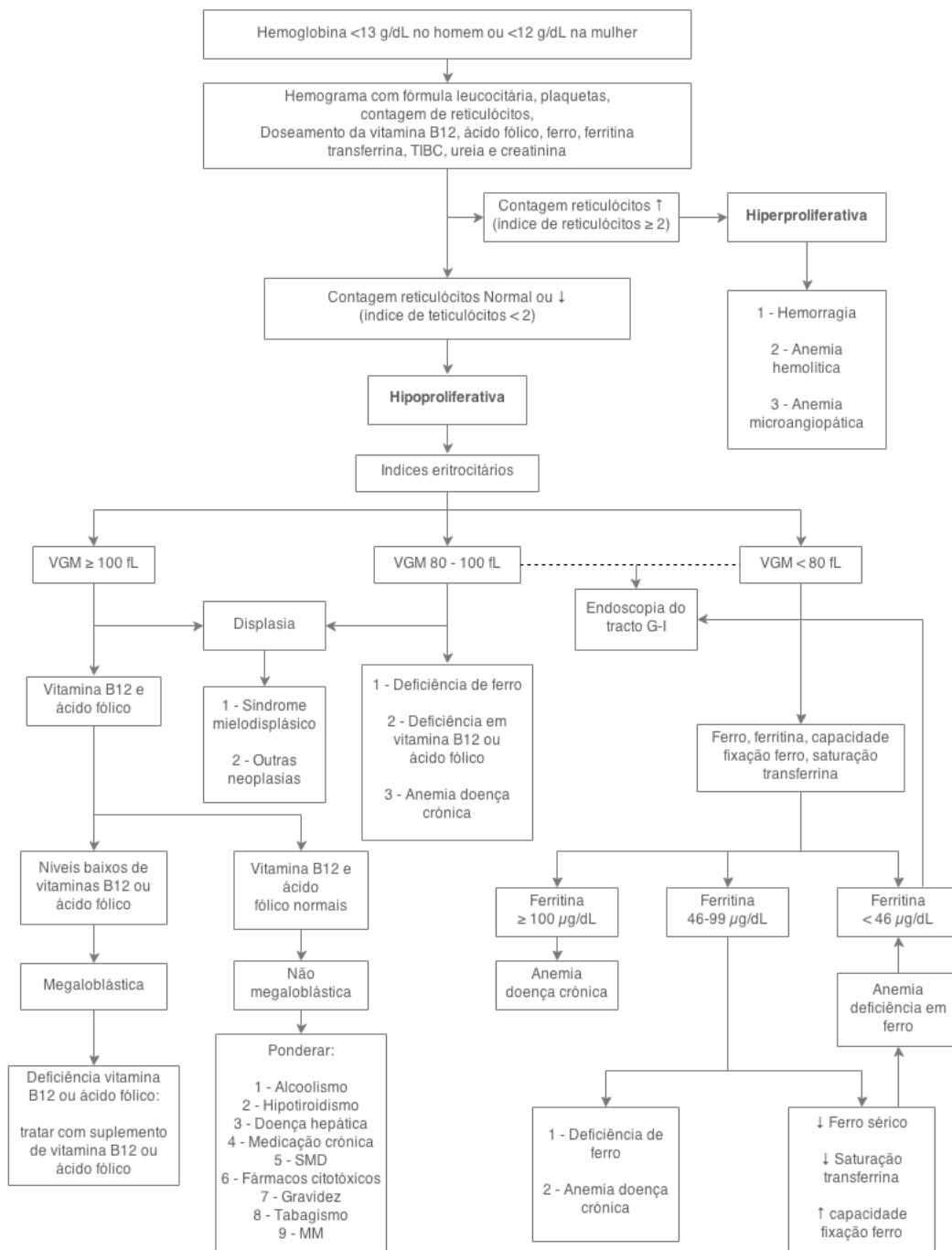
Sinais específicos: ^(9,14)

- Coiloníquia – deficiência em ferro
- Icterícia- anemias hemolíticas e megalobásticas

Abordagem diagnóstica

O Volume corpuscular médio (VGM) e os reticulócitos são fundamentais numa primeira abordagem, sendo estes incontornavelmente importantes para a percepção do mecanismo subjacente. ⁽³⁾

Algoritmo de orientação clínica da anemia no idoso



Em doentes com anemia microcítica ($VCM \leq 80$ fL), ferritina, ferro e níveis de transferrina são medidos para determinar a presença de anemia por deficiência em ferro. ⁽³⁾

Vitamina B12 e folato são medidos em doentes com macrocitose ($VCM \geq 100$ fL) para determinar ou excluir a presença das deficiências de vitamina B12 e folato. Anemia normocítica (80-100fL) é frequentemente causada por doenças crónicas, neoplasias ou outras condições da medula óssea (MO). ⁽³⁾

Como causas para a macrocitose não megaloblástica temos: abuso de álcool, hepatopatia, mixedema, síndrome mielodisplásicos, uso de drogas citotóxicas, anemia aplásica, gravidez, tabagismo, reticulocitose, esplenectomia, mieloma e paraproteinemia. ⁽¹⁵⁾

Características da anemia com infecções frequentes ou equimoses espontâneas sugerem a presença concomitante de neutropenia e trombocitopenia, causadas por insuficiência global da MO. ⁽¹⁵⁾

Diagnósticos diferenciais

Quadro 5 ⁽⁴⁾ Diagnóstico diferencial de anemias hipo-proliferativas

	Déf. Fe	Def. B12 ou folato	ADC	Anemia induzida pela QT	IR	SMD
Fe	↓	N	↓	N	N	N
TIBC	↑	N	↓	N	N	N
Ferritina	↓	N	↑	N	N	N
sTR	↑	N	↓	N	N	N
B12 ou folato	N	↓	N	N	N	N
Níveis EPO	↑	↑	↑, mas podem não ser adequadas para o nível de anemia	↑	↓	↑
ESP	Microcitose	Macrocitose; pode haver pancytopenia	Micro ou normocítica	Macrocitose e pancitopenia	Normocítica	Normocítica, pode haver pancitopenia ou formas imaturas na circulação

EPO: Eritropoietina; TIBC: capacidade total de ligação ao ferro; sTR: níveis sérico do receptor da transferrina; ESP: Esfregaço sanguíneo periférico; SMD: Síndrome mielodisplásico

Anemia das doenças crónicas

Anemia das doenças crónicas (ADC) é uma anemia hipoproliferativa caracterizada por ferro sérico baixo e ferritina normal a elevada. ^(1,7) ADC foi classicamente definida por *Cartwright* como anemia associada a baixo ferro sérico, reduzidos sideroblastos da medula óssea e aumento do ferro reticuloendotelial, tudo isto num contexto de inflamação sistémica. ⁽²⁾

É geralmente normocrómica e normocítica, leve a moderada, sendo incomum valores inferiores a 10g/dL de Hb. ^(1,7)

Quadro 6: ADC é a forma mais comum de anemia no idoso e está associada a: ^(1,7)

Infecções crónicas (p.e. tuberculose, endocardite infecciosa)	Doenças inflamatórias crónicas (doença do colagénio, hepatite crónica, ICC, AR)
Diabetes	Neoplasias
Desnutrição proteico-calórica	Cirurgia recente

Em qualquer um destes casos, a proteína C reactiva (PCR) encontra-se naturalmente elevada. ⁽⁷⁾

ADC encontra-se num estado inflamatório de base, levando à inibição da eritropoiese através de vários mecanismos. Os marcadores inflamatórios implícitos na ADC são: ⁽²⁾

- TNF-alfa
- IL-1
- IL-6

Não é surpresa que ADC seja um diagnóstico comum na população geriátrica. É igualmente frequente que a ADC ocorra na presença de outras causas de anemia, incluindo a deficiência em ferro, a qual dificulta a confirmação do diagnóstico. ⁽¹⁾

Diagnóstico:

ADC é um diagnóstico clínico difícil de fazer e a causa para essa dificuldade deve-se à variabilidade de critérios usados em cada estudo. ⁽²⁾ O correcto diagnóstico da ADC no idoso não se deve apenas resguardar nas descobertas clínicas. ⁽²⁾ Actualmente não existem critérios de diagnóstico estabelecidos para a ADC, tão pouco existem critérios de esfregaço sanguíneo padronizados. ⁽²⁾

Contudo, em estudos epidemiológicos, têm sido usados baixos níveis de ferro sérico ($\leq 60 \mu\text{g/dL}$), associada ou não a níveis de transferrina baixos ou normais, ferritina sérica normal ou elevada, na ausência de outras causas. ⁽²⁾

Para o correcto diagnóstico de ADC, algumas das combinações de reduzido ferro sérico e reduzido TIBC estão associadas a normais reservas de ferro. ⁽¹⁾ O nível sérico do receptor da transferrina (sTfr) sozinho ou expresso como um índice com a ferritina sérica tem sido propostos como um marcador sensível adicional ao diagnóstico de ADC. ⁽¹⁾

Quando a ADC é diagnosticada, a causa deve ser pesquisada e, quando descoberta, tratada. ⁽²⁾

Patogénese:

Esta é multifactorial, envolvendo uma redução da eficiência do ferro reciclado a partir das células sanguíneas, diminuição da sobrevivência dos GV, aumento da apoptose das células progenitoras da medula, inadequada produção e diminuição da resposta à EPO. ⁽¹⁾

Quadro 7: Outras anormalidades moleculares estão igualmente envolvidas, sendo estas mediadas pela *elevação das citocinas pró-inflamatórias*, incluindo: ^(1,7)

Apoptose aumentada de precursores eritróides na medula

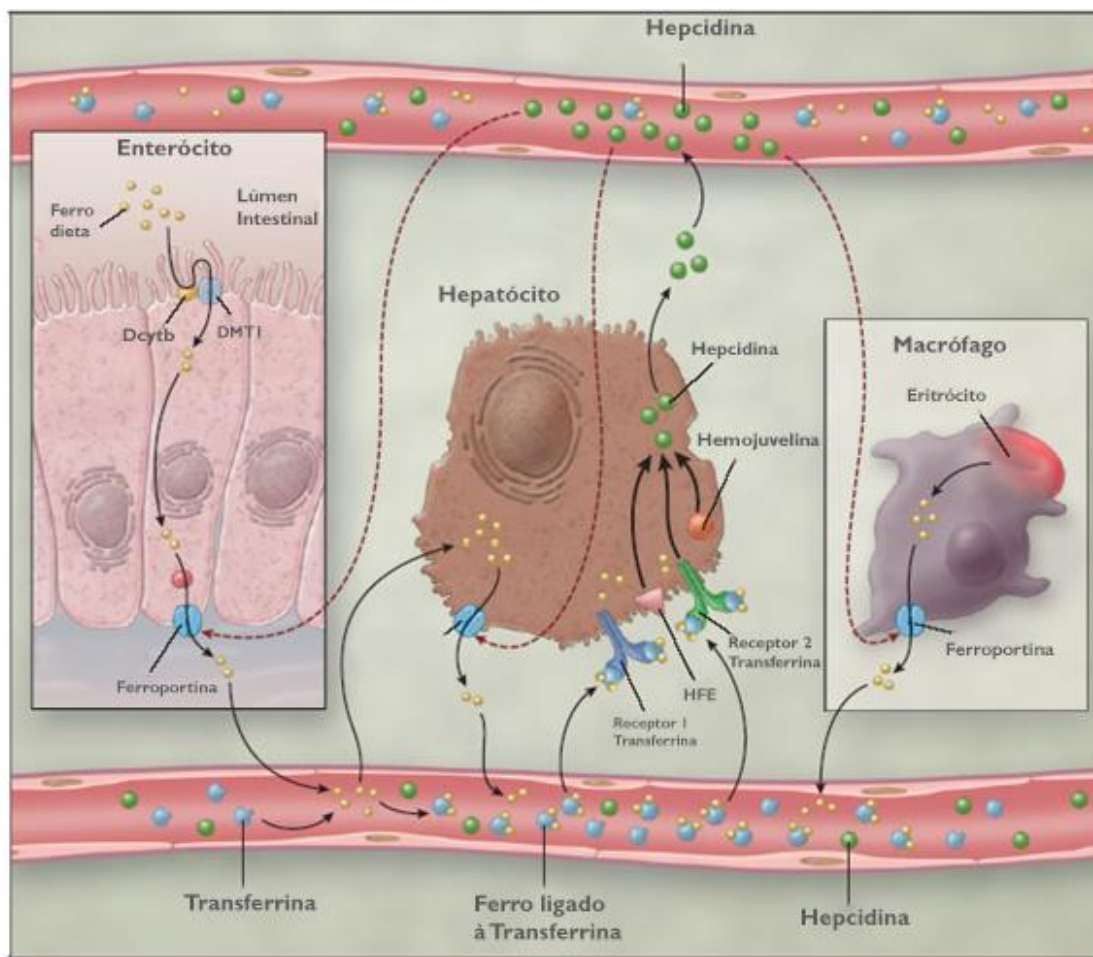
Inadequada produção de EPO

Pobre sobrevivência dos GV

Inibição da eritropoese, através do aumento da apoptose dos progenitores eritróides e diminuição da EPO

Hepcidina e ADC:

Figura 2 ⁽¹²⁾



Admite-se que a estimulação da hepcidina desempenhe um papel importante na ADC.

⁽³⁾ Um estímulo inflamatório activa os monócitos e as células T, de modo a produzir

citoquinas pró-inflamatórias. Essas citoquinas, particularmente IL-6, induzem a produção e secreção de hepcidina através dos hepatócitos. ⁽³⁾

A hepcidina funciona como um mediador directo, inibindo tanto a absorção do ferro pelo intestino delgado bem como a libertação de ferro reciclado pelos macrófagos aos progenitores eritróides. ⁽¹⁾ A hepcidina inibe directamente a ferroportina, a proteína que armazena e transporta o ferro para fora da célula. ⁽⁷⁾ A hepcidina inibe as ferroportinas presentes no enterócito, hepatócito e macrófago. ⁽⁷⁾

A expressão da hepcidina encontra-se diminuída quando a eritropoese é privada de ferro, enquanto é estimulada pela inflamação ou excesso de ferro. ^(1,7) Assim, a hepcidina é considerada como o mediador principal da ADC. ⁽¹²⁾ Os níveis de hepcidina encontram-se aproximadamente 100 vezes elevados na ADC. ⁽¹⁾

ADC e o seu distúrbio na hemostasia do ferro podem ser explicados pelo aumento da expressão da hepcidina. ⁽³⁾ Testes séricos da hepcidina não se encontram ainda disponíveis na prática clínica. ⁽³⁾

O Estudo *InChianti* sugere estudos futuros com a utilização de níveis séricos de hepcidina, que recentemente se tornaram disponíveis. ⁽³⁾ Dependendo dos resultados desses estudos, futuros algoritmos diagnósticos podem incorporar marcadores inflamatórios como a PCR ou mesmo hepcidina para diferenciar a clássica anemia de deficiência em ferro da anemia de deficiência em ferro no contexto da ADC. ⁽³⁾ Estes resultados poderão levar também a inovadores ensaios clínicos, *tratando a ADC com:* ⁽³⁾

Agentes que inibam a produção de hepcidina
(p.e.: Acs dos receptores anti-IL6)

Acs neutralizadores de hepcidina

Alvos no local de ligação da hepcidina com a ferroportina

Agentes que inibam a internalização da ferroportina

Tratamento:

Apesar da máxima habitual ser o tratamento da doença crónica subjacente, esta abordagem é actualmente insatisfatória. ⁽⁷⁾

A maioria das doenças crónicas associadas à ADC têm um tratamento limitado e não específico. E, no idoso, é especialmente difícil determinar que doença crónica tratar. ^(1,7) Vários estudos têm observado o tratamento com EPO-alfa para variadas doenças associadas a ADC, incluindo a AR, HIV, cancro e DII. A EPO reduz os níveis de hepcidina, aumentando a Hb comparado com placebo. ⁽¹⁾

Infecção aguda associada a distúrbio patogénico ou autoimune resolver-se-ão com tratamento antimicrobiano ou imunossupressor. Contudo, condições como a diabetes, doença renal crónica, insuficiência cardíaca crónica são intratáveis e serão monitorizadas em vez de curadas. ⁽⁸⁾

Anemia na Insuficiência Renal

A anemia é uma comorbilidade comum da doença renal crónica (DRC) e muitas vezes é ignorada ou não tratada. Estima-se que mais de 40% dos pacientes com DRC são anémicos, mas provavelmente será muito mais elevada esta percentagem, especialmente na população idosa, em parte pela disfunção renal associada à idade. ⁽¹⁴⁾

Anemia secundária à doença renal é um importante diagnóstico a fazer. A diminuição dos níveis da função renal associa-se a níveis diminuídos de EPO, mas o grau da disfunção renal no idoso leva definitivamente a que a anemia permaneça controversa. ⁽²⁾

Apesar da patogénese primária da anemia na insuficiência renal (AIR) ser a diminuição da produção da EPO, a inflamação parece também apresentar um contributo importante no desenvolvimento da anemia. *Ferrucci et al.* refere que os elevados níveis de marcadores inflamatórios foram encontrados na categoria de doentes com anemia devido a doença renal. ⁽²⁾ Aumento da inflamação relaciona-se com uma pobre resposta à terapêutica de EPO exógena em doentes com anemia secundária a doença renal. ⁽²⁾

Em resposta às necessidades do organismo, EPO aumenta de produção, e o estímulo controlador é hipóxia tecidual. ⁽⁶⁾

Existe uma relação entre prevalência de anemia e a função do rim, com valores baixos de clearance de creatinina (CrCL) associados a uma elevada prevalência de anemia. ⁽¹⁾ *Ferrucci et al.* especula que a diminuição da produção da EPO pode não ser clinicamente relevante até CrCL de 30mL/min. ^(1,7) *Radtke et al* refere que há uma maior probabilidade de desenvolvimento de anemia quando a CICr atinge níveis de 40 mL/min/1.73 m². ⁽¹⁴⁾

Envelhecimento e os rins:

O envelhecimento associa-se à perda progressiva da função renal. ⁽⁶⁾

Cumming et al demonstraram um aumento na creatinina sérica e uma queda da CICr em ambos os sexos com o envelhecimento. ⁽⁶⁾

No entanto, apesar da demonstração de *Cumming et al*, na prática verifica-se que a diminuição da taxa de filtração glomerular que ocorre não é acompanhada por uma elevação da creatinina no soro. Isto pode ser devido à diminuição paralela na massa muscular com o envelhecimento. Assim, creatinina sérica geralmente subestima o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em idosos usando a fórmula Cockcroft-gault (C-G). ⁽⁶⁾

Fórmula C-G parece ser mais indicada para aqueles com idade inferior a 65 anos, enquanto a fórmula MDRD tende a ser mais precisa para aqueles com idade igual ou superior a 65 anos. ⁽⁶⁾

Fórmula MDRD

$$TFG = 186 * creatinina\ sérica^{-1,154} * idade^{-0,203} * K$$

Em que K corresponde a:

- 1,21 para raça negra
- 0,742 para mulheres caucasianas
- 1,0 para restantes

Clearance de creatinina e a anemia:

A queda média de Hb por década é de 0,75 e 0,50 g/dL para homens e mulheres, respectivamente. Existe uma clara relação linear entre a prevalência de anemia e função renal, em que valores mais baixos do CICr se associam a uma maior prevalência de anemia. ⁽⁶⁾

Apesar da doença renal crónica ser usualmente fácil de identificar, é muito mais difícil de diagnosticar anemia devido a doença renal quando o ClCr está entre 30-60mL/min/1.73m². Mesmo assim, apenas ClCr \leq 30ml/min/1.73m² se associa claramente a anemia no idoso. ⁽²⁾

Existe uma forte possibilidade para que a diabetes, hipertensão, doença arteriosclerótica da vasculatura renal e metabolismo anormal dos lípidos agravem a insuficiência renal ligeira, diminuindo a produção da eritropoetina e ajudando na progressão da DRC. ^(2,5)

Mecanismos de anemia associada à doença renal crónica em idosos:

A diminuição da entrega do oxigénio ao rim resulta de vários mecanismos patofisiológicos. ⁽³⁾

As causas mais comuns de doença renal crónica em idosos incluem: ^(3,6)

Doença arteriosclerótica da vasculatura renal causando hipertensão renovascular e isquemia renal, a hipoperfusão secundária à aterosclerose renal

Hipertensão ou glomerulonefrite crónica causando glomeruloesclerose

Diabetes

Diminuição do fluxo sanguíneo renal ou IC

Decréscimo da saturação do oxigénio devido a doenças, como a DPOC

Hipertrofia prostática, causando hidronefrose

Própria anemia

A questão de saber se o envelhecimento, por si só, pode causar anemia tem sido debatida. ⁽⁶⁾

As alterações ocorrem também na vasculatura renal, independente da hipertensão ou outras doenças renais. O envelhecimento normal está associado a alterações escleróticas variáveis na parede dos vasos renais e estas alterações são amplificadas no caso de hipertensão coexistente. ⁽⁶⁾

Estudos microangiopáticos e histológicos identificaram dois padrões distintos de mudança em unidades arterio-glomerulares em senescência: ⁽⁶⁾

Num tipo, colapso do tufo glomerular e hialinização associam-se a obliteração do lúmen da arteríola aferente com resultante perda do fluxo sanguíneo

O segundo padrão caracteriza-se pelo desenvolvimento da continuidade anatômica arteriolar aferente e eferente durante a esclerose glomerular.

O resultado final é a perda de glomérulos e desvio do fluxo de sangue a partir de aferentes para eferentes. Será este o mecanismo pelo qual o fluxo sanguíneo renal permaneça normal, enquanto a TFG diminui.

O aumento do nível EPO ao longo do tempo é maior nos indivíduos que se tornam anémicos relativamente àqueles em que a Hb se mantém estável. É importante ressaltar que a magnitude do aumento médio associado à idade de EPO é máxima em indivíduos não-diabéticos, não hipertensos que desenvolvem anemia. Por outro lado, diabéticos ou hipertensos, apresentam uma mudança significativa ao nível de EPO com o surgimento de anemia. Estes resultados sugerem que, com a idade, o aumento da produção de EPO é necessário para manter o nível de hemoglobina e que este mecanismo de compensação falha mais notoriamente em pacientes com diabetes mellitus e hipertensão. ⁽⁶⁾

A constatação de que os níveis de EPO mais elevados são necessários para manter as concentrações normais de hemoglobina consoante o envelhecimento de uma pode-se reflectir numa resistência da EPO ou numa diminuição da resposta da MO à EPO. ⁽⁶⁾

As doenças crónicas relacionadas com a idade que afectam a função renal, tais como hipertensão e diabetes, devem ser cuidadosamente tratadas, pois muito provavelmente representam as mais importantes causas de anemia devido à ligeira a moderada insuficiência renal, com redução da secreção de EPO. ⁽⁶⁾

Anemia deficiência em ferro

A anemia de deficiência em ferro (IDA) é a segunda causa mais comum de anemia no idoso, frequentemente causada por perda hemática a partir do tracto gastrointestinal (G-I). A IDA é uma importante causa a identificar no idoso, não só porque a anemia pode ser potencialmente corrigida, mas também porque é essencial identificar a fonte hemorrágica. ⁽²⁾

Quando diagnosticada, deve ser corrigida se possível. Nesta faixa etária, a causa costuma ser neoplásica. ⁽²⁾ A IDA é considerada ainda a deficiência nutricional mais comum em todo o mundo ⁽¹⁴⁾, sendo esta microcítica e hipocrómica, apesar de nas fases iniciais de depleção, ser frequentemente normocítica e normocrómica. ⁽¹⁴⁾

População geriátrica com maior risco de IDA: ⁽¹⁴⁾

Hospitalizados que necessitam de colheita de sangue

Indivíduos com perdas de sangue G-I

Estados de má absorção G-I

Neoplasia do tracto G-I

Após cirurgia G-I

Apesar da IDA ser tecnicamente uma deficiência nutricional e certamente uma distúrbio nutricional em países em desenvolvimento, IDA em países desenvolvidos é frequentemente devido a uma fonte hemorrágica do tracto G-I e há uma necessidade especial na pesquisa da fonte, seguindo-se da sua correcção. ⁽²⁾

Portanto, é razoável concluir que qualquer condição clínica que envolva a perda de sangue, má absorção de ferro ou diminuição da ingestão pode aumentar o risco de desenvolvimento de IDA. ⁽¹⁴⁾

Nesta revisão, IDA é subdividida em:

1. Perdas hemáticas crónicas
2. Deficiência nutricional essencial

1. Perdas hemáticas crónicas: ⁽⁹⁾

Quadro 7 ⁽⁹⁾ Resultados da avaliação do tracto GI em 90 pacientes idosos consecutivos ($\geq 65A$) com perda crónica de sangue, internados no departamento de medicina interna num centro de referência terciária (Congresso Francês de Medicina Interna, Aix n Provence, Junho 2001).

Etiologia	Prevalência (%)
Esofagite e S. Mallory Weiss	4,4
Úlcera, gastrite e gastrite atrófica	30
Varizes secundárias à hipertensão portal	9
Angiodisplasia	2,25
Doença diverticular do cólon	4,5
Pólipos CCR benignos e pré-malignos	5,5
CCR	5,5
DII	2,25
Causas inexplicadas (do foro G-I)	36,6

Em idosos, há frequentemente uma patologia G-I subjacente. ⁽²⁾ Assim, é imperioso a investigação endoscópica do tracto G-I. ⁽¹⁾ SOF é um teste pouco sensível e pouco específico. ^(1,9) Distúrbios hemorrágicos e particularmente anticoagulantes podem favorecer a deficiência em ferro no idoso. Perda hemática crónica a partir do tracto genitourinário e hemoptises crónicas podem resultar numa deficiência em ferro, mas são muito mais raros. ⁽⁹⁾

2. Deficiência nutricional:

É rara em países desenvolvidos. ^(1,9) Sem perda hemática associada, demora vários anos até surgir. ⁽⁹⁾ Calcula-se que sejam necessários 8 anos para que se desenvolva anemia apenas pela pobre dieta ou defeito de absorção. ⁽⁹⁾

Deficiência em ferro pode ocorrer por: ^(9,14)

- Inadequada ingestão dietética (má nutrição)

- Inadequada absorção (medicamentos, alcalinidade gástrica, Infecção por H.Pylori, ingestão de zinco, ingestão de magnésio, condições G-I e cirurgia G-I)
- Biodisponibilidade de ferro (função hepática alterada, má nutrição, antiácidos).
- Condições G-I (doença celíaca, infecção por H. Pylori e gastrite atrófica crónica)
- Cirurgia G-I (gastrectomia total ou subtotal, cirurgia bariátrica)

Medicamentos

Tratamento farmacológico prolongado de úlcera péptica e refluxo ácido podem causar um defeito na absorção de ferro. Quaisquer medicamentos que diminuem a acidez gástrica, tais como antiácidos, antagonistas H₂ ou inibidores da bomba de prótons (IBP) podem comprometer a absorção de ferro, uma vez que o baixo pH do suco gástrico é fundamental para a absorção do ferro. ⁽¹⁴⁾ Os indivíduos com reduzida produção de ácido gástrico causado pelo envelhecimento também estão em risco de ter deficiente absorção de ferro. A somar a isto, a utilização crónica de tais medicações que alteram o pH baixo do estômago normal fornecem um ambiente que permite o crescimento excessivo de bactérias, em particular H. Pylori, uma bactéria que tem sido atribuída a IDA. Além disso, a inflamação da mucosa gástrica induzida pela aspirina ou AINE de utilização prolongada pode também contribuir para a diminuição da absorção de ferro e, finalmente, por H. Pylori. A absorção de ferro pode ser igualmente comprometida quando suplementos de zinco ou magnésio são tomados. ⁽¹⁴⁾

Uma etiologia ainda mais complexa envolve o doente com função *hepática* alterada ou *status* proteico comprometido. Por exemplo, muitos doentes cirróticos encontram-se malnutridos e a má absorção de micronutrientes como o ferro torna-se comum nestes doentes. ⁽¹⁴⁾ Duas funções fisiológicas do fígado são o armazenamento de ferro pela ferritina e a síntese de transferrina, proteína de transporte do ferro para os tecidos. Consequentemente, doença

hepática faz com que o ferro aí fique retido, pois o fígado é incapaz de sintetizar transferrina, contribuindo assim para a IDA. ⁽¹⁴⁾

Condições gastrointestinais

Inquestionavelmente, a endoscopia é uma ferramenta fundamental no diagnóstico da etiologia da IDA. ⁽¹⁴⁾

Condições GI sem perda hemática também podem comprometer a absorção do ferro. Causas principais incluem doença celíaca, infecção por H. Pylori e gastrite atrófica crónica. Gastrite atrófica do corpo associa-se a hipocloridria ou acloridria, enquanto gastrite atrófica do antro está relacionada com hipogastrinemia secundária à destruição de células produtoras de gastrina. Qualquer condição que altere o ambiente ácido no estômago compromete a absorção do ferro. ⁽¹⁴⁾

De facto, gastrite crónica associada à H. Pylori, resultando em má absorção de ferro tem sido sugerida como uma etiologia em cerca de 35% dos casos IDA nutricional. ⁽¹³⁾ Um estudo relatou a recuperação total da IDA em 92% dos pacientes 12 meses após o tratamento antibiótico de H. Pylori mais suplementação de ferro. ⁽¹³⁾

Cirurgia gastrointestinal

Anemia é uma complicação comum após gastrectomia total ou subtotal, e, mais recentemente, após a cirurgia bariátrica. ⁽¹⁴⁾

A IDA permanece problemática até 2 anos após a cirurgia. Portanto, estes devem ser cuidadosamente monitorizados e, se indicado, tratados profilacticamente. O mecanismo provável para a IDA em pacientes pós-gastrectomia relaciona-se com a má absorção de ferro, secundária à acloridria e diminuição do tempo de trânsito, o que deixa menos tempo para a absorção de ferro. ⁽¹⁴⁾

Diagnóstico:

Uma vez que a IDA se encontra associada frequentemente a inúmeráveis condições clínicas e muitos doentes serem inicialmente assintomáticos, o diagnóstico real da IDA pode ser problemático. ⁽¹⁴⁾ IDA é um diagnóstico difícil de fazer porque os indicadores habituais são relativamente ambíguos. ⁽²⁾ O diagnóstico da IDA no idoso permanece desafiante pela diminuída sensibilidade dos actuais métodos para a identificação da deficiência de ferro no idoso. ⁽²⁾ A falta de um marcador altamente sensível, confiável, minimamente invasivo e de baixo custo para detectar IDA contínua desafiante. ⁽¹⁴⁾

Várias ferramentas podem auxiliar o diagnóstico, como: ferro sérico, capacidade de fixação total do ferro (TIBC), saturação de transferrina, ferritina, VGM, transferrina sérica, saturação do ferro, sTFR (receptor solúvel da transferrina), reticulócitos e eventual exame da medula óssea. ^(2,14)

TESTES LABORATORIAIS:

O tempo necessário para o desenvolvimento de IDA corresponde, em parte, ao tempo de vida (120 dias) das células vermelhas do sangue. Portanto, leva algum tempo para que os glóbulos vermelhos exibam microcitose e hipocrómica. Isto explica a razão pela qual a avaliação do estado nutricional de ferro é feita em etapas. ⁽¹⁴⁾

Quadro 8 ⁽¹⁴⁾ Evolução laboratorial da IDA

	Normal	Equilíbrio Ferro precoce negativo	Depleção de ferro	Eritropoiese deficiente em ferro	IDA
Ferro na MO	2-3 ^a	1 ^a	0-1 ^a	0	0
TIBC,ug/dL	330±30	330-360	360	390	410
Ferritina, ug/dL	110±60	≤25	20	10	≤10
Absorção Fe %	5-10	10-15	10-15	10-20	10-20
Fe plasma, ug/dL	115±50	≤120	115	≤60	≤40
Saturação transferrina	35±15	30	30	≤15	≤15
Protoporfirina eritrocitária, ug/dL	30	30	30	100	200
Eritrócitos	N	N	N	N	Microcítica Hipocromica
sRT	N	N/↑	↑	↑↑↑	↑↑↑

sRT: receptores séricos de transferrina ; TIBC: capacidade de fixação total do ferro

^a Representa estimativas de ferro armazenado na medula óssea de acordo com uma escala de 6 pontos: 0 = ausente em ferro, 1 = ferro diminuído, 2-3 = quantidade normal de ferro, 4 = ferro significativamente aumentado, e 5 = ferro aumentado massivamente

Volume Globular Médio:

Uma grande armadilha é o erro da interpretação do volume globular médio (VGM). Apesar da microcitose ocorrer na IDA, esta é um achado tardio e ocorre apenas após IDA crónica, com valores inferiores a 10g/dL. ⁽³⁾ Por exemplo, o uso crónico do álcool ou doença hepática levam ao aumento do VGM. ⁽³⁾ Tudo somado, dá origem a uma anemia normocrómica. ⁽³⁾ Desta forma, anemia normocrómica não exclui deficiência em ferro. ^(3,9)

Ferro sérico e capacidade total de ligação de ferro:

O ferro sérico cai e a capacidade de ligação de ferro (TIBC) aumenta, de modo que a TIBC fica com menos de 10% de saturação, contrastando com a anemia de doença crónica, na qual o ferro sérico e a TIBC estão diminuídos e com outras anemias hipocrómicas, nas quais o ferro sérico está normal ou até aumentado. ⁽¹⁾

Receptor sérico da transferrina:

O receptor de transferrina é libertado das células para o plasma. O nível de receptor de transferrina sérico (sTFR) aumenta na IDA, mas não na anemia das doenças crónicas ou no traço talassémico. O nível aumenta também quando há aumento da eritropoiese. Contudo, este é facilmente distinguido dos distúrbios de deficiência em ferro pela contagem de reticulócitos e medição das reservas de ferro. ^(1,7)

O sTFR aumenta na IDA, quando o ferro disponível para a eritopoiese é baixo. ^(2,7) Apesar do sTFR apresentar grande sensibilidade, o uso regular destes ensaios não se encontra generalizado. ⁽²⁾

Ferritina:

Apresenta um papel importante no diagnóstico e algoritmo terapêutico na prática clínica da IDA: níveis inferiores a 15ug/L diagnosticam a deficiência de ferro. Os níveis séricos de ferritina relacionam-se fortemente com as reservas de ferro e são considerados os melhores testes não invasivos para o diagnóstico de IDA. ⁽³⁾

Quando os níveis de ferritina sérica são < 45 g/L, uma avaliação endoscópica deve ser considerada em auxílio da identificação da causa do IDA. ⁽¹⁴⁾

Níveis de ferritina sérica entre 45 e 100 ug/L podem corresponder a uma deficiência em ferro, a uma anemia das doenças crónicas ou a ambas. ^(3,14) Neste caso, outros marcadores

do estado do ferro, como ferro sérico, capacidade de ligação de ferro total (TIBC) e saturação de transferrina deverão ser avaliados. ⁽¹⁴⁾

Se as reservas de ferro são adequadas e a anemia persiste, uma endoscopia irá raramente, se alguma vez, identificar a causa de anemia. ⁽¹⁴⁾

Por outro lado, a ferritina é um marcador de fase aguda (estando elevada em condições inflamatórias crónicas ou agudas, como infecções, AR e cancro), nem sempre reflectindo o verdadeiro *status* de ferro. Da mesma forma, os níveis de ferritina aumentam com o envelhecimento. ⁽¹⁾

Assim, a ferritina pode não ser fiável, podendo surgir uma anemia ferropénica com ferritina sérica normal em doentes com processos inflamatórios concomitantes. ⁽³⁾

Os clínicos podem ser relutantes em pedir a ferritina em idosos, especialmente naqueles com infecções ou estados inflamatórios activos. Contudo, o estudo *Leiden 85-plus* sugere que estas medições de ferritina são importantes no idoso, ⁽³⁾ pois uma ferritina muito baixa, dá-nos a garantia de IDA, mesmo na presença de ADC. ⁽¹⁴⁾

Níveis de ferro têm de ser pobres quando níveis de ferritina são baixos na presença de inflamação, sendo então este marcador altamente específico na presença de inflamação. ⁽³⁾

Gold Standard no diagnóstico da anemia por deficiência em ferro:

Ferritina sérica permanece como teste standard para excluir IDA, mas não é “Gold standard”. ⁽³⁾ A ferritina sérica é um dos melhores testes não invasivos para o diagnóstico de deficiência em ferro em pacientes de qualquer idade. ⁽¹⁴⁾

Verifica-se nesta revisão que o uso do sTFR aliado à ferritina pode ajudar em muito o clínico na diferenciação de várias condições associadas à anemia.

Um nível de ferritina sérica diminuído em combinação com a diminuição da saturação de transferrina e microcitose, GV hipocrómicas confirmam em definitivo a IDA. Se o diagnóstico ainda for incerto após uma medição sTFR, uma biópsia de medula óssea poderá ser feita para determinar o teor de ferro de medula óssea. Se os valores de ferro da medula óssea são baixos, o IDA é confirmado. Quando os valores são normais, outras causas devem ser investigadas. ⁽¹⁴⁾

Assim, o “*Gold standard*” para o diagnóstico da IDA é a ausência de ferro numa amostra de aspirado de MO ou uma resposta inequívoca de hemoglobina a um tratamento experimental com ferro. ⁽²⁾

Tratamento:

Excluindo meticulosamente uma causa de perda crónica, uma suplementação férrica contínua é uma modalidade diagnóstica e terapêutica útil. ⁽²⁾ Felizmente, estes doentes respondem bem à terapêutica com ferro e a repetição da investigação não é normalmente necessária. ⁽⁹⁾ As duas formas orais preferidas de ferro utilizado são sulfato ferroso ou gluconato ferroso. ⁽⁴⁾

Por exemplo, se os valores de hemoglobina são ≤ 10 g / dL e o paciente se queixa de fadiga extrema ou dispneia de esforço, uma transfusão de sangue deverá ser considerada. Caso contrário, a terapia oral de ferro continua a ser a abordagem de primeira linha para o tratamento da IDA. ⁽¹⁴⁾

Uma vez que o ferro é melhor absorvido sob condições acídicas, recomenda-se uma fonte de ácido ascórbico, tal como o sumo de laranja. Esta não só gera um ambiente ácido favorável à absorção, como converte o ferro férrico a ferroso.

Todos os alimentos que reduzem a absorção de ferro devem ser evitados, bem como os medicamentos que aumentam o pH gástrico. ⁽¹⁴⁾

Quando a terapia oral não for bem sucedida, a terapia com ferro parenteral é indicada. ⁽¹⁴⁾

Note-se que, se a deficiência não está relacionado ao ferro, como na ADC, a terapia de ferro intravenoso não corrige a anemia nem os marcadores de *status* de ferro. ⁽¹⁴⁾

Diferenciação da anemia das doenças crónicas da deficiência em ferro

O diagnóstico da IDA na população idosa pode ser desafiante, devido à presença de doença crónica. ⁽¹⁴⁾ Apesar da ferritina sérica ser considerada a melhor medida isolada para diagnosticar IDA, a sua confiabilidade é limitada porque os níveis aumentam com a idade e valores de referência ainda não se encontram definidos tendo em conta a faixa etária dos doentes. Além disso, doenças comuns do idoso tendem a elevar os níveis séricos de ferritina. ⁽¹⁴⁾

De facto, até 50% dos pacientes idosos com IDA têm níveis elevados de ferritina sérica ou níveis dentro da faixa de referência. A interpretação de ferritina no soro é ainda mais complicada, uma vez que actua como um reagente de fase aguda. Consequentemente, o diagnóstico diferencial entre IDA e o ACD torna-se clinicamente desafiador. ⁽¹⁴⁾

Uma vez que níveis de ferritina sérica > 30 g/L não descartam IDA e, visto que a ferritina aumenta durante inflamação independente do estado de ferro, foi proposta uma abordagem para diferenciar IDA da ACD com certas avaliações laboratoriais que devem incluir: sTfR, proteína C-reativa e ferritina sérica. Os valores de PCR > 30 mg/L, em conjunto com um nível sTfR elevada, confirmam geralmente a presença de uma deficiência de ferro associada a ACD. ⁽¹⁴⁾

Quadro 9 ⁽¹⁴⁾ Comparação entre IDA e ACD. *sTfR*: receptor sérico da transferrina. *VGM*: volume globular médio

	IDA	ACD
Ferritina sérica	↓	N to ↑
Ferro sérico	↓	↓
Transferrina	↑	↓ to N
Saturação da transferrina	↓	↓
VGM	↓	↓ to N
sTfR	↑	N
Hb	↓	↓
Índice de receptor solúvel de transferrina/log ferritina	↑(»2)	↓(«1)
Níveis das citocinas	N	↑

Visto que níveis de ferritina séricos entre 45 e 100 ug/L podem corresponder a IDA, a ADC ou a ambas, é necessário prestar atenção a esta diferenciação. Apesar de valores de ferritina ≤ 12 ug/dL serem considerados diagnósticos de deficiência em ferro e níveis ≥ 100 ug/dL excluírem geralmente deficiência em ferro, valores intermediários de ferritina (13-99ug/dL) representam uma área de incerteza significativa, em termos de reservas de ferro. ⁽⁷⁾

O nível de receptores de transferrina sérica solúvel (sTfR) é muito útil na distinção da IDA da ADC. ^(1,4,7,14) O índice sTfR/log ferritina tem sido uma ferramenta mais preditiva na avaliação das reservas de ferro ^(1,7) e frequentemente elimina a necessidade do exame da medula óssea. ⁽⁷⁾ O índice sTfR/log ferritina tem sido usado na discriminação entre ADC (sTfR/log ferritina ≤ 1) e IDA (sTfR/log ferritina ≥ 2). ⁽⁸⁾

A maior limitação é que sTfR não se encontra largamente disponível na maioria dos laboratórios clínicos. ⁽⁷⁾

O *NHANES analysis by Guralnik et al.* afirma que aproximadamente 2/3 dos idosos com anemia tinham duas ou mais doenças crónicas. ⁽⁷⁾ E talvez o problema mais comum e desafiante é o diagnóstico de deficiência de ferro na presença de inflamação crónica. ^(4,14) Aumento dos níveis de sTFR e redução dos níveis de hepcidina na circulação são marcadores confiáveis de deficiência de ferro nessa condição. ⁽⁴⁾

Deficiência nutricional: Deficiências Vitamina B12 e em folato

A anemia causada por deficiência em vitamina B12 e folato são macrocíticas, nas quais os GV são anormalmente grandes ($VGM \geq 95fL$). As anemias macrocíticas podem ser divididas em megaloblásticas e não megaloblásticas, com base no aspecto dos eritroblastos em desenvolvimento na medula óssea. Estas, que abordamos neste capítulo, são megaloblásticas.

A anemia é geralmente macrocítica e megaloblástica. ⁽⁹⁾

É importante de referir que uma verdadeira deficiência de vitamina B12 e folato são relativamente raras em idosos. ⁽³⁾

Vitamina b12:

Deficiência em cobalamina é rara no idoso, sendo muitas vezes desconhecida ou não investigada, pois as suas manifestações clínicas são subtis. No entanto, as complicações do défice, em particular neuropsiquiátricos e hematológicas, são potencialmente graves. ⁽¹⁵⁾

Leva dois anos para se desenvolver uma deficiência de vitamina B12, o tempo necessário para que haja uma depleção dos depósitos ao ritmo de 1 a 2 μ g/dia. No entanto, óxido nítrico é capaz de inactivar rapidamente a B12 do organismo. ⁽¹⁵⁾

A anemia por deficiência de vitamina B12 é difícil de detectar no idoso: ⁽⁹⁾

Por um lado, nem todos os doentes com deficiência em cobalamina apresentam anemia;

Por outro, os sintomas neurológicos podem desenvolver-se mesmo antes do doente apresentar níveis baixos de vitamina B12;

A incidência e prevalência da anemia por deficiência em vitamina b12 aumenta com a idade. Apesar de haver uma baixa incidência da deficiência de vitamina B12 no idoso, é um diagnóstico importante que não pode ser falhado. ⁽²⁾

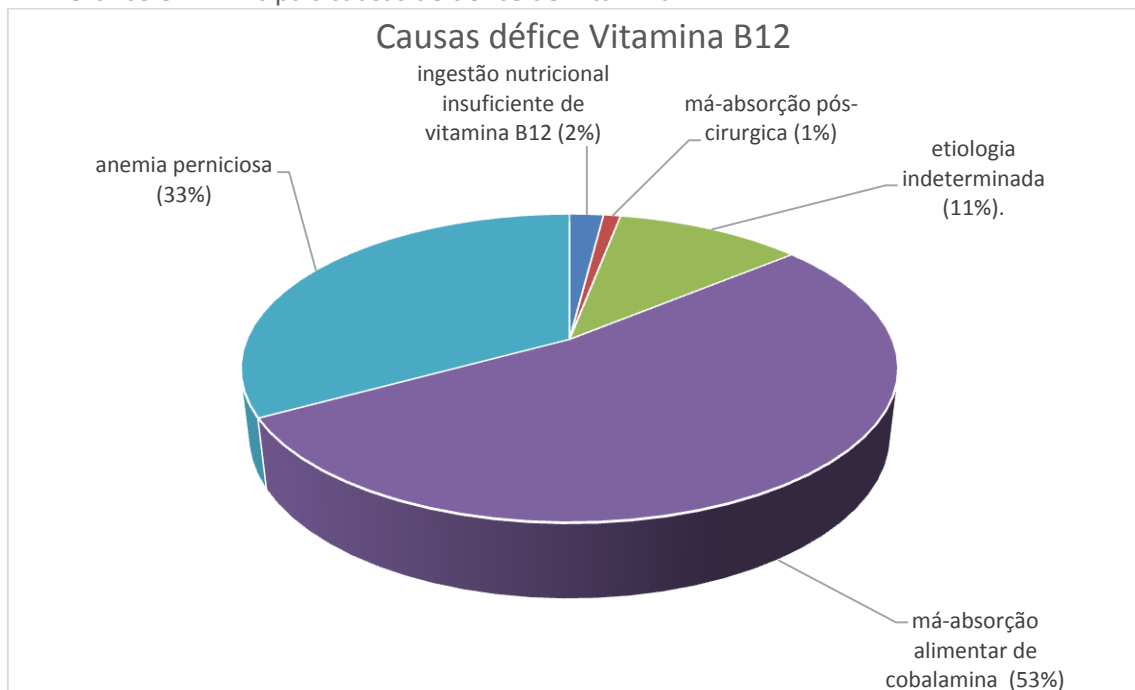
A causa mais comum de deficiência de vitamina B12 é a incapacidade de digerir B12 de alimentos devido à diminuição da secreção gástrica de ácido clorídrico e de pepsina, e podem ser sensíveis ao B12 oral. Para além da anemia, deficiência de vitamina B12 pode ser uma causa de distúrbios neurológicos, incluindo demência e lesões da coluna posterior. ⁽⁴⁾

A má-absorção pela doença gastrointestinal ou a restrita dieta vegetariana são as maiores causas da deficiência em vitamina B12 (*carmen et al, 2003*). ⁽³⁾

As causas principais incluem: ⁽¹⁵⁾

- Má-absorção alimentar da cobalamina (53%)
- Anemia perniciosa (33%)
- Ingestão nutricional insuficiente de vitamina B12 (2%)
- Má-absorção pós-cirúrgica (1%)
- Etiologia indeterminada (11%)

Gráfico 8 ⁽⁹⁾ Principais causas de défice de Vitamina B12



Má absorção alimentar da cobalamina

A síndrome de má-absorção alimentar de cobalamina (FCM) é um distúrbio caracterizado pela incapacidade do organismo libertar a cobalamina do alimento ou de proteínas de transporte intestinal, particularmente na presença de hipocloridria. Esta síndrome é geralmente causada por gastrite atrófica, relacionada ou não com infecção por *Helicobacter pylori*, e ingestão a longo prazo de antiácidos e biguanidas. ⁽¹⁵⁾

Outros factores que normalmente contribuem para a FCM (53%) no idoso incluem: ^(3,15)

Infecção crónica de H.Pylori	Proliferação microbiana intestinal
Uso prolongado de antiácidos	Biguanidas (Metformina)
Alcoolismo crónico	Cirurgia gástrica ou de reconstrução
Gastrectomia	Ressecção ileal
Insuficiência pancreática exócrina	Linfoma
Tuberculose intestinal	Doença celíaca
Doença de Crohn	Doença de Whipple
DII	Cirurgia bariátrica
Gastrite A-I	Gastrite atrófica

Esta síndrome é caracterizada pela deficiência de cobalamina na presença de suficiente aporte de cobalamina com um teste de Schilling normal, descartando má absorção ou anemia perniciosa (diagnóstico de exclusão). ⁽¹⁵⁾

 Quadro 9 Critérios síndrome FCM ⁽¹⁵⁾

Critérios síndrome FCM

Nível sérico baixo de cobalamina (vitamina B12)

Resultados normais do teste de Schilling usando cianocobalamina livre marcada com cobalto-58 ou resultados anormais do teste derivado de Schilling *

Sem anticorpos anti-factor intrínseco

Sem deficiência de cobalamina alimentar

* Teste derivado do teste Schilling, usando cobalamina ligada a alimentos (por exemplo, proteínas de gema de ovo, frango e peixe)

 Quadro 10 ⁽¹⁵⁾ Condições ou agentes associados a FCM

Condições ou Agentes Associados a FCM

Doença gástrica: gastrites atróficas, gastrite atrófica tipo A, doença gástrica associada à infecção por H. pylori, gastrectomia parcial, bypass gástrico, vagotomia

Insuficiência do pâncreas: abuso de álcool

Supercrescimento bacteriano gástrico ou intestinal: acloridria, sprue tropical, síndrome de Ogilvie, HIV

Fármacos: Antiácidos (antagonistas dos receptores H2 e IBP) ou biguanidas (metformina)

Abuso de álcool

Síndrome de Sjogren, esclerose sistémica

Deficiência de Haptocorrina

Idiopática

Mais de 40% dos pacientes com idade superior a 80 anos tem atrofia gástrica que pode ou não ser relacionada com a infecção por H. Pylori.

Anemia perniciosa

Distúrbios clássicos, como anemia perniciosa são a causa da deficiência de cobalamina apenas num número limitado de pacientes, especialmente na população geriátrica. ⁽¹⁵⁾ Como tal, é importante ter em consideração este diagnóstico nesta faixa etária. Anemia perniciosa

deve ser considerada em doentes com deficiência em vitamina B12. Na suspeita clínica de anemia perniciosa deve-se pedir o doseamento dos anticorpos anti-factor intrínseco. ⁽¹⁵⁾

A infecção por H. Pylori pode iniciar uma gastrite auto-imune, que se apresenta em pacientes jovens como anemia ferropénica e em idosos como anemia perniciosa. ⁽¹⁵⁾ É relativamente mais frequente no sexo feminino (1,6:1), com pico de ocorrência aos 60 anos, podendo estar associada a doença auto-imune. ⁽¹⁵⁾

Ingestão nutricional insuficiente de vitamina

Causas alimentares de deficiência em cobalamina estão limitados a pessoas idosas que já estão malnutridas ou com dieta estritamente vegetariana (idosos que estejam doentes em instituições ou em hospitais psiquiátricos). ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico:

A dosagem de homocisteína no plasma e de ácido metilmalónico na urina podem ser usadas como teste de deficiência de B12. ⁽¹⁵⁾ Actualmente, a deficiência de cobalamina é muitas vezes definida relativamente ao valor sérico de cobalamina (<150 pmol / L ou <200 pg / ml) e de homocisteína (> 13 mmol / l) e ácido metilmalónico (> 0,4 mmol / l), dois componentes da via metabólica de cobalamina. É importante referir que apenas o ácido metilmalónico é específico para a deficiência de cobalamina. Aumento da homocisteína também é causado por deficiência de folato e vitamina B6. ^(5,15)

Tratamento:

O tratamento clássico para a deficiência de cobalamina, especialmente quando a causa não é a deficiência na dieta, é a administração parenteral, geralmente por injeção intramuscular de vitamina B12 em forma de cianocobalamina e, mais raramente, hidroxocobalamina, durante vários anos. ^(3,15)

O tratamento envolve a administração de 1,000 mg de cianocobalamina por dia durante uma semana, seguido de 1,000 mg por semana, durante 1 mês. De seguida, a dose é reduzida para 1000 mg por mês, normalmente, para o resto da vida. ^(9,15)

Nos casos de deficiência de cobalamina causadas pela deficiência nutricional, outras vias de administração têm sido usadas: nasal e oral, forma a evitar o desconforto, inconveniência e o custo das injeções mensais. ⁽¹⁵⁾

Folato:

Deficiência em folato tornou-se muito incomum com as suplementações actuais. ⁽¹⁵⁾ No entanto, desenvolve-se como resultado de ingestão inadequada de alimentos. ⁽⁹⁾ A deficiência de folato pode ser causada pela má nutrição, particularmente em indivíduos institucionalizados, sem acesso a frutos frescos ou vegetais.

Alguns fármacos interferem no metabolismo do folato: ^(3,9)

- Anticonvulsivantes
- Metotrexato
- Sulfasalazina
- Triamterene
- Pirimetamina
- Trimetoprim
- Cotrimoxazol

Para além destes fármacos, o álcool é um importante factor que interfere igualmente no metabolismo do folato. ⁽³⁾

Quando detectada uma deficiência de ácido fólico, a exclusão de deficiência em vitamina B12 concomitante é importante, pois a anemia secundária à deficiência de vitamina

B12 melhora com a terapêutica com ácido fólico, não havendo no entanto alterações dos sintomas neurológicos causados pela carência da vitamina. ⁽¹⁵⁾ Níveis normais de Vitamina B12 ou ácido fólico no sangue não excluem em definitivo a deficiência destes elementos. ⁽³⁾

Anemia inexplicada

Apesar de ser geralmente observada no idoso, a etiologia da anemia inexplicada (UA) pode ser dissecada, o que nos levará a insuficiência renal, inflamação, deficiência de testosterona e declínio proliferativo das células-tronco subjacentes. O Síndrome mielodisplásico (SMD) ocorre normalmente nesta faixa etária, mas deve ser distinguida da UA, por razões diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. ⁽¹⁶⁾

Anemia inexplicada representa cerca de 1/3 de toda a anemia em doentes idosos. ^(1,2) Estas estimativas devem ser menores com testes diagnósticos mais rigorosos, incluindo exame da medula óssea.

Quadro 11 ⁽¹⁶⁾ Prevalência de anemia e anemia inexplicável em Idosos

	População	% Anémicos	% UA*
<i>Joosten et al</i>	Unidade de internamento geriátrica	24%	17%
<i>Ania et al</i>	Comunidade	7–9%	16%
<i>Guralnik et al</i>	Comunidade (NHANES III)	11%	33%
<i>Ble et al</i>	Comunidade (InCHIANTI)	10%	37%
<i>Artz et al</i>	Lares de idade (NGRC)	49%	43%

NGRC, National Geriatrics Research Consortium; * Percentagem de pacientes anémicos que se encaixam nos critérios UA

UA é caracterizada como a hipoproliferativa com MO hipocelular, baixo nível de eritropoietina sérica para o grau de anemia e marcadores inflamatórios não elevados. ⁽²⁾

Quadro 12 ⁽¹⁶⁾ Critérios da UA

Hemoglobina	10.5–12 g/dL
Índice de reticulócitos	↓
Volume corpuscular médio (VCM)	80–95 fL
Contagem de células brancas e plaquetas	Normal
Esfregaço sanguíneo periférico	Nenhuma característica displásica
Ferro sérico	Ligeiramente baixo ou normal
Capacidade de ligação de ferro total (TIBC)	Normal
% saturação do ferro	Ligeiramente baixo ou normal
Níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico	Normal
Nível sérico de hormona estimuladora da tireóide (TSH)	Normal
Velocidade de hemossedimentação (VS) e proteína C-reativa (PCR)	Normal
Nível de eritropoietina sérica	Não elevado
Clearance da creatinina	>30 to <90 mL/min

Mecanismos da anemia inexplicável

UA não é só inexplicável como também multifactorial. Nestas alterações fisiológicas estão incluídas a insuficiência renal associada à idade, o envelhecimento das células-tronco, insuficiência androgénica, inflamação crónica e mielodisplasia. [34]

Quadro 12 ⁽¹⁶⁾ Factores da Anemia inexplicada: Envelhecimento Versus Doença

	Envelhecimento	Doença
Insuficiência de eritropoietina	Há um declínio da TFG associado à idade e, provavelmente, uma redução correspondente da resposta à EPO	Diabetes, hipertensão e inflamação crónica associam-se a uma redução da resposta de EPO e anemia.
Inibição de citocinas de eritropoiese	Certas citocinas pró-inflamatórias, mais notavelmente a IL-6, estão elevadas no soro e tecido com o avançar da idade, reduzindo a resposta das células tronco e progenitores hematopoéticos aos factores de crescimento, como EPO	Doenças inflamatórias, incluindo aterosclerose e cancro, associam-se a aumento de citocinas pró-inflamatórias.
Declínio andrógeno (sexo masculino e feminino)	Androgénios apoiam a eritropoiese e o declínio destes é patente com o avançar da idade.	Certas doenças estão associadas a declínio da testosterona. Além disso, a terapia anti-androgénica para o tratamento do cancro da próstata está associada a uma diminuição da hemoglobina de 1 g / dL.
Células-tronco Hematopoéticas (HSC)	A capacidade de replicação e proliferação das células-tronco hematopoéticas diminuem com a idade.	Certas doenças e/ou tratamentos inibem a capacidade proliferativa das células estaminais.
Mielodisplasia		É um processo de doença e não uma componente do envelhecimento normal. Pode-se apresentar como anemia, sem outras características, como neutropenia ou trombocitopenia, que serão responsáveis por alguma componente da UA

No estudo de NHANES III, anemia inexplicada associava-se a leucopenia, trombocitopenia ou macrocitose apenas num pequeno subconjunto (17%), sugerindo que mesmo após extensa avaliação, incluindo biopsia da medula óssea, a proporção de anemia inexplicada continuaria acima dos 25%.^(2,7)

Desde que UAE apresente baixa contagem de leucócitos, o SMD e outros tipos de falha da medula óssea podem ser o diagnóstico subjacente à UAE.⁽³⁾

Várias outras teorias propostas no desenvolvimento da UA incluem:^(1,2,8)

Redução da reserva de células pluripotentes hematopoiéticas	Diminuição da produção dos factores de crescimento hematopoietico
Redução da sensibilidade das células tronco e progenitores aos factores de crescimento	Anomalias do microambiente da medula
Defeito das células pluripotentes hematopoéticas e células progenitora	Doença renal desconhecida
Estádio inicial de anemia de doença crónica	Defeito na sensibilidade ou resposta da hipóxia
SMD não diagnosticada ou estágio inicial	Inflamação
Desregulação da hormona de crescimento/insulina-like growth factor-1 (IGF-1)	Ligeira alteração das hormonas tiróideas (Hipotiroidismo)

Mecanismos possivelmente implícitos na anemia inexplicável:

1. *Disfunção endócrina:*

A diminuição de *testosterona* associa-se a anemia na mulher e homem idosos (*Ferrucci et al, 2006*) e especificamente UA (*waalen et al, 2011*). Os *Androgénios* são promotores da eritropoiese e os *estrogénios* estimulam a actividade da telomerase (*Bayne et al, 2007*). A telomerase é uma enzima que mantém a integridade genómica, protegendo o final do cromossoma através do processo de mitose. Esta é uma parte crítica das células, mas especialmente daquelas com alta capacidade de replicação como as *células tronco*

hematopoéticas (HSCs) e progenitores eritróides. Pela indução da actividade telomérica, com os estrogénios é de esperar que mantenham a estabilidade genómica e, por isso, a viabilidade celular. ⁽³⁾

2. Tóxicos medulares:

São causadores de anemia o álcool e os seguintes fármacos são tóxicos para a medula:

- QT
- Imunossupressão (azatioprina) ou micofenolato
- Fármacos que inibem o metabolismo do folato
- Fármacos contra o VIH ou outras doenças virais, como as reacções idiossincráticas.

3. Envelhecimento das células tronco:

A função das células tronco diminui com a idade e pode contribuir para a anemia no idoso. Inflamação e as suas alterações no microambiente hematopoético podem contribuir para a disfunção das células tronco com a idade.

4. Insuficiência renal associada à idade:

Em circunstâncias normais, os níveis de EPO aumentam com o avançar da idade. No entanto, para os indivíduos com história de diabetes mellitus e ou hipertensão, o aumento associado à idade de EPO ou é significativamente menor, ou não existente, e os níveis de hemoglobina sofrem um declínio nos anos seguintes. De facto, os níveis de EPO demonstraram ser menores do que o esperado no grupo maior de indivíduos idosos que satisfazem os critérios para UA, e isto ocorre mesmo na ausência de insuficiência renal clinicamente evidente. ⁽¹⁶⁾

5. *Insuficiência androgénica:*

Uma vez que ambos estrogénio e testosterona são inibidores da actividade do factor nuclear kappa B (NFkB) e da transcrição de vários mediadores inflamatórios, incluindo a IL-6, tem sido sugerido que estas alterações endócrinas que ocorrem na menopausa e andropausa resultem num aumento de mediadores inflamatórios. ⁽¹⁶⁾

6. *Inflamação crónica:*

Anemia é comum em pacientes com doença inflamatória aguda e crónica, tendo as citocinas inflamatórias um papel inibitório na eritropoiese. ⁽¹⁶⁾ As citocinas inflamatórias estimulam a produção hepática de hepcidina, que por sua vez reduz a absorção intestinal de ferro e diminui a liberação de ferro pelos macrófagos. ⁽¹⁶⁾

Níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias são comuns a muitos processos inflamatórios associadas à idade. ⁽¹⁶⁾

Níveis de citocinas inflamatórias aumentam com a idade, mesmo na ausência de doença inflamatória ou obesidade clinicamente reconhecida. Regra geral, os níveis de citocinas pró-inflamatórias aumentam com a obesidade.

7. *Mielodisplasia:*

Especula-se que muitos casos da UA possam ser devidos a SMD, caso a investigação fosse mais bem detalhada. ⁽²⁾

Os glóbulos vermelhos são tipicamente macrocíticos e o esfregaço (ESP) pode indicar anormalidades qualitativas ou quantitativas de glóbulos brancos ou plaquetas. No entanto, o exame da medula óssea, incluindo os estudos citogenéticos, são necessário para um diagnóstico preciso. Alguns casos de SMD apresentam anemia isolada. Como a anemia nestas circunstâncias pode ter outras características da UA (ou seja, não de ferro, vitamina B12, ou

folato, função renal adequada exócrina, sem doença inflamatória óbvia), pode-se considerar UA por algum tempo. No entanto, na maioria dos pacientes com SMD, a anemia tornar-se-á mais grave e, finalmente, haverá evidência de afecção das três linhas.⁽¹⁶⁾

Tratamento da anemia inexplicável:

Sem causa clara de anemia, é impossível iniciar algum *target* terapêutico. ⁽²⁾

É igualmente incerto se as intervenções terapêuticas terão uma melhoria hematológica e clínica na UA. ⁽²⁾ Num pequeno estudo em mulheres afro-americanas, algumas delas com UA, mostraram melhorias na fadiga e qualidade de vida com o tratamento em eritropoietina recombinante. ⁽²⁾

Os pacientes com UA, por definição, não têm uma anemia bem caracterizada resultante de uma única causa, como o ferro ou a deficiência de B12. Visto que muitos apresentam uma ligeira a moderada insuficiência renal, há uma tentação de prosseguir um tratamento com eritropoietina recombinante ou outro agente estimulante eritróide (ESA).

No entanto, ainda não há artigos publicados acerca do efeito do tratamento da UA em pacientes idosos em termos de função física ou incapacidade. Com a valorização actual dos riscos inerentes ao tratamento ESA, é fundamental que os estudos adequados sejam bem desenhados, de modo a garantir a segurança e a eficácia de tal abordagem nesta população tão vulnerável. ⁽¹⁶⁾

Síndrome mielodisplásico e outras doenças hematológicas

O achado de anemia no idoso deixou de ser considerado uma consequência normal do envelhecimento. ⁽¹⁷⁾ O síndrome mielodisplásico (SMD) é mais comum no idoso e pode apresentar-se apenas com uma anemia isolada. ⁽⁵⁾

Deve-se pensar em SMD quando, no idoso, se encontra sobretudo em conjunto macrocitose, trombocitopenia e neutropenia, sem qualquer outra causa conhecida. ⁽⁵⁾

O SMD está rapidamente a ser reconhecida como causa de anemia. A incidência da SMD aumenta com a idade e é considerado o cancro hematológico mais comum no idoso. ⁽¹⁷⁾

O SMD representa uma doença neoplásica adquirida das células tronco hematopoiéticas multipotentes que resulta numa disfunção das três linhagens da medula óssea e numa hematopoiese ineficaz, com resultantes citopenias no sangue periférico. ⁽¹⁷⁾ A doença pode apresentar uma evolução indolente ou pode progredir rapidamente para uma leucemia mieloblástica aguda. ⁽¹⁷⁾

Epidemiologia:

Ocorre mais frequentemente nos idosos, com uma mediana de 71 anos, com uma incidência de 3 a 4 casos por 100.000 indivíduos. A taxa de incidência aumenta dramaticamente nas pessoas com idade igual ou superior a 70 anos e nas pessoas com mais de 80 anos aumenta para 36,3 por 100.000 indivíduos. É mais frequente no sexo masculino e na raça branca. ⁽¹⁷⁾

Etiologia:

A causa definitiva da SMD ainda não foi determinada. No entanto, existem diversos factores de risco para além da idade, raça e sexo. Estes incluem:

Radioterapia ou QT	HF de doenças hematológicas
Doenças pré-existente da medula óssea	Tabagismo
Exposição a substâncias químicas orgânicas e a solventes	Exposição a pesticidas
Exposição a metais pesados (mercúrio)	

Manifestações clínicas:

Mais de 80% dos doentes com uma SMD apresentam anemia (tipicamente macrocítica) e os sintomas associados são: fadiga, fraqueza, dispneia ou palidez. Em caso de trombocitopenia, pode-se objectivar equimoses fáceis, petéquias, gengivorragias e epistáxis. A neutropenia pode causar infecções recorrentes dos seios peri-nasais, pulmonares e urinárias. ⁽¹⁷⁾ A suspeita geralmente é efectuada acidentalmente com base em análises sanguíneas, levando o clínico aos procedimentos diagnósticos. ⁽¹⁷⁾

Avaliação laboratorial:

A investigação inicial passa por excluir outras causas de anemia. A isto, são necessários níveis de EPO. A etapa seguinte, consiste em efectuar uma aspiração da MO para mielograma e uma biópsia osteo-medular. Os achados clássicos da biópsia osteo-medular na SMD são uma medula óssea hiperproliferativa (em 10% casos hipoproliferativa) com uma displasia celular afectando uma única ou as três linhas celulares. Quando estas alterações são acompanhadas da detecção de blastos numa percentagem de 5-19% das células da medula óssea e/ou por anomalias citogenéticas específicas, mais frequentemente dos cromossomas 5, 7 ou 8, é confirmado um diagnóstico de SMD.

Quadro 13 ⁽¹⁷⁾ Características sugestivas de SMD:

Achados clínicos:	Achados laboratoriais:
Esplenomegália ou linfadenopatia inexplicada	Anemia associada a outras citopenias (neutropenia ou trombocitopenia)
Perda de peso	Monocitose
Suores nocturnos	Macrocitose na ausência de deficiências nutricionais, abuso de álcool, ou exposição a fármacos que causam macrocitose
Dor óssea localizada	

Diagnóstico:

O diagnóstico é feito por mielograma ou biópsia da medula óssea. ⁽¹⁷⁾

Pode ser extremamente difícil se os sinais clássicos de citopenias, displasia ou anormalidade citogenéticas não estiverem presentes. *Artz and Thirman* e *Prince et al* mostraram que 9 e 16%, respectivamente, dos idosos anémicos estudados tinham esfragaço sanguíneo e/ou evolução da medula óssea suspeitos, mas não diagnósticos de SMD. No estudo de *Prince et al*, a categoria de SMD suspeita incluía doentes com anemia macrocítica inexplicada ou bicitopenia ou pancitopenia. No estudo *Artz and Thirman*, doentes com esses resultados eram incluídos na UA. ⁽²⁾

Síndrome mielodisplásico sub-clínico ou estadio inicial de SMD podem apresentar-se com anemia normocítica isolada e deve esta ser considerada em todos os doentes com UA. ⁽⁸⁾ Doentes com macrocitose de causa desconhecida ou outras citopenias que recusem biópsia da medula óssea devem ser considerados igualmente suspeitos para SMD. ⁽⁸⁾ Estudos da medula óssea frequentemente não revelam significativa displasia ou anormalidades citogenéticas que garantam um diagnóstico de SMD (*Prince et al, 2011*). ⁽⁸⁾

Numa análise retrospectiva de amostras de medula óssea a partir de doentes idosos após um período de 4 anos, 23 dos 209 (11%) foram assumidos como suspeitos mas não

diagnósticos de SMD na altura da amostra. Desses doentes, 44% foram diagnosticados com SMD numa mediana de 18,77 meses após follow-up. ⁽²⁵⁾

Tratamento:

Aproximadamente 50% dos doentes com um SMD, na altura do diagnóstico incluem-se na categoria de risco mais baixo e 50% na categoria de risco mais elevado.

Nos de risco mais baixo, os objectivos incidem na minimização das necessidades de transfusão e na melhoria da qualidade de vida. Nos de risco mais elevado, as terapêuticas induzem idealmente uma remissão completa ou parcial, um atraso na transformação em leucemia meroblástica aguda e uma melhoria da sobrevivência. ⁽¹⁷⁾ Em alguns indivíduos com uma doença de risco mais elevado, a terapêutica pode ser mais agressiva, utilizando agentes quimioterápicos e transplante alogénico de células progenitoras, sendo o objectivo orientado para a cura. ⁽¹⁷⁾

A única opção de cura é o transplante de células-tronco hematopoéticas alogénico. No entanto, este processo é limitado à disponibilidade de doador e toxicidade significativa que esta acarreta, especialmente na população mais velha. ⁽¹⁷⁾

Para a grande maioria dos pacientes com SMD, o objectivo da gestão da doença é tratar as complicações das citopenias, com cuidados especiais de suporte para anemia e trombocitopenia, e terapia antimicrobiana para complicações infecciosas. ⁽¹⁷⁾

Anemia, o sinal clínico da doença, está presente em até 80-85% dos pacientes com SMD em diagnóstico, e pode também agravar-se durante o curso da doença, necessitando muitas vezes de transfusões de sangue. ⁽¹⁾ Infelizmente, repetidas transfusões de glóbulos vermelhos do sangue estão associados a complicações infecciosas, a sobrecarga de ferro, e mais importante, associa-se a diminuição da sobrevivência e evolução leucémica em pacientes

com SMD, embora esta conclusão possa ser confundida pela deterioração do estado de saúde subjacente em pacientes que necessitem de transfusões. ⁽¹⁷⁾

A eritropoietina recombinante humana (epoetina alfa), administrado por si só ou em combinação com ou factores de estimuladores de colónias de granulócitos-macrófagos (G-CSF ou GM-CSF), tem sido extensivamente estudada como um meio para melhorar a eritropoiese ⁽¹⁴⁾ e reduzir transfusões de glóbulos vermelhos. ⁽¹⁷⁾

Outras doenças hematológicas:

Estudos recentes de *Artz and Thirman* e *Price et al.* mostram que 7,5% e 6%, respectivamente, da anemia no idoso seja definitivamente atribuída a doenças malignas hematológicas, que na maioria são SMD. Contudo, SMD e outras doenças malignas hematológicas, apesar de relativamente incomuns, não são raras, e podem ser detectadas apenas com a compreensão da evolução hematológica da anemia em doentes geriátricos. ⁽²⁾

Várias outras doenças hematológicas têm anemia como apresentação, tais como: TTP, Leucemia aguda, Leucemia linfocítica crónica, Mieloma múltiplo, anemia aplásica, doenças mieloproliferativas, mielofibrose. ⁽²⁾

Entre 15 e 50% dos pacientes são anémicos no momento do diagnóstico de cancro. A prevalência de anemia aumenta com a progressão da doença neoplásica. As consequências da anemia no paciente mais idoso com cancro incluem aumento do risco de complicações relacionadas com quimioterapia e fadiga. A maioria dos agentes citotóxicos estão fortemente ligados às células vermelhas do sangue. Uma redução nos níveis de hemoglobina associa-se a aumento da concentração do fármaco em circulação e aumento do risco de complicações terapêuticas. ⁽¹⁷⁾

Conclusão

A anemia não pode ser aceite como consequência do envelhecimento. É uma condição comum e multifactorial no idoso, sendo um importante sinal que poderá levar a uma condição médica séria, associando-se a diversos resultados hostis, incluindo mortalidade. ⁽⁵⁾

Variáveis como a raça, sexo, idade, autonomia para as actividades da vida diária e o estado de saúde influenciam a sua prevalência. A prevalência de anemia é substancialmente superior em lares de idade (48%) relativamente às pessoas que vivem na comunidade (10%). ^(1,2,7,9)

A anemia no idoso poderá apresentar no futuro um impacto significativo nos cuidados e custos de saúde. Um diagnóstico e tratamento adequados são, portanto, de importância vital.

A epidemiologia avançou consideravelmente nos últimos anos, no entanto são necessários mais estudos para ajudar a definir o limite inferior de hemoglobina tendo em conta a raça, sexo e idade. ⁽⁶⁾

Ainda assim, corrobora-se a tese de que os limites de Hb definidos pela OMS podem não ser os ideais quando implementados na população geriátrica. ^(4,8) Pensa-se que limite inferior de Hb se deveria encontrar 1g/dL acima do valor actual, em ambos os sexos.

Valores ténues de 0-0,9g/dl abaixo do limite definido actualmente pela OMS acarretam elevados riscos de mortalidades no idoso, por todas as consequências a que uma diminuição da hemoglobina se associa.

As causas mais comuns de anemia no idoso são a anemia das doenças crónicas e a anemia por deficiência em ferro. ^(5,9) Suspeita-se, no entanto, que 30 a 50% da população idosa anémica apresente múltiplas causas para a anemia. ⁽⁹⁾, o que por vezes torna o diagnóstico de anemia tão difícil. ⁽¹⁴⁾

A ferritina sérica é um parâmetro útil no diagnóstico de uma ferropenia, enquanto parâmetros laboratoriais como receptor sérico da transferrina (sTFR) e o índice sTFR/log ferritina são mais valiosos na diferenciação entre a anemia das doenças crónicas(ADC) e a anemia de deficiência em ferro(IDA).

Verifica-se nesta revisão que o uso do sTFR aliado à ferritina pode ajudar em muito o clínico na diferenciação de várias condições associadas à anemia.

O índice sTFR/log ferritina tem sido então usado na distinção entre ADC (sTFR/log ferritina ≤ 1) e IDA (sTFR/log ferritina ≥ 2).⁽²⁾

Combinação de reduzido ferro sérico, reduzido TIBC e reservas normais de ferro podem também ajudar ao correcto diagnóstico de ADC.⁽¹⁾

Na ausência de qualquer história de hemorragia, a IDA no idoso relaciona-se com dieta, mas geralmente é uma causa de perda oculta de glóbulos vermelhos a partir do tracto GI. No idoso, as causas mais frequentes de IDA são então: desnutrição, uso crónico de AINE ou aspirina, origem maligna (pólipos ou cancro colorrectal, carcinoma gástrico) e inibidores da bomba de protões. Destas, a maioria é causada por hemorragia gastrointestinal crónica, implicando uma investigação do tracto gastrointestinal. Pesquisa de sangue oculto nas fezes é um teste pouco sensível e pouco específico.^(1,9)

O diagnóstico de deficiência de ferro nos mais velhos é difícil, porque a concentração de ferritina sérica aumenta com a idade e com doenças associadas à idade. Considera-se que o índice de receptor de transferrina/ log ferritina seja mais sensível e apenas recentemente se tornou amplamente disponível.⁽⁵⁾

O valor diagnóstico dos níveis de ferritina sérica para detectar a deficiência em ferro, infecção e inflamação tem sido questionado pelas propriedades de " fase aguda" da ferritina.

No entanto, foi demonstrada a importância em medir os níveis de ferritina em indivíduos mais idosos, especialmente em pessoas com a infecção ou inflamação. Pois nesses pacientes, um baixo nível de ferritina é um marcador específico do *status* de ferro. O *status* de ferro é obrigatoriamente pobre quando baixos níveis de ferritina se encontram concomitantemente com inflamação sistémica. ⁽¹⁸⁾

O Estudo InChianti sugere a realização de estudos futuros com a utilização de níveis séricos de hepcidina, que recentemente se tornaram disponíveis. ⁽³⁾ Dependendo dos resultados desses estudos, futuros algoritmos diagnósticos poderão incorporar marcadores inflamatórios como a PCR ou mesmo hepcidina, diferenciando assim a clássica anemia de deficiência em ferro da anemia de deficiência em ferro em contexto de ADC. ⁽³⁾ Estes resultados poderão levar também a inovadores ensaios clínicos, tendo em conta novos tratamentos para doentes idosos com ADC com: ⁽³⁾

- Agentes que inibem a produção de hepcidina(p.e.: Acs dos receptores anti-IL6)
- Anticorpos neutralizadores de hepcidina
- Alvos no local de ligação da hepcidina com a ferroportina
- Agentes que inibam a internalização da ferroportina

Citoquinas pró-inflamatórias encontram-se aumentadas com o envelhecimento, mesmo na ausência de doença inflamatória conhecida. ⁽¹⁶⁾ Isto pode contribuir para a anemia inexplicada (UA) pela inibição de EPO e indução de hepcidina. ⁽¹⁶⁾

Apesar da doença renal crónica ser usualmente fácil de identificar, é muito mais difícil de diagnosticar anemia devido a doença renal quando o ClCr está entre 30-60mL/min/1.73m². Mesmo assim, apenas ClCr \leq 30ml/min/1.73m² se associa claramente a anemia no idoso.

O nível da função renal para a qual a eritropoietina diminui permanece ainda pouco claro. ⁽⁵⁾

Características da anemia com infecções frequentes ou equimoses espontâneas sugerem a presença concomitante de neutropenia e trombocitopenia, causadas por insuficiência global da MO. ⁽¹⁵⁾

Um terço da anemia no idoso encontra-se sem etiologia definida, devendo o clínico ter em atenção um possível desenvolvimento para mielodisplasia.

Anemia inexplicada (UA) no idoso apresenta-se normalmente com uma Hb leve-moderada. UA é caracterizada como a hipoproliferativa com MO hipocelular, baixo nível de eritropoietina sérica para o grau de anemia e marcadores inflamatórios não elevados. ⁽²⁾

Continua incerto se intervenções na concentração de hemoglobina na UA melhorarão ou não a função ou sobrevivência. Este grupo de doentes é um alvo apetecível à indústria farmacêutica. No entanto, o médico deverá insistir mais na descoberta e correção da causa do que em tratamentos de suporte, por via a não acarretar nesta população tão vulnerável efeitos indesejáveis. ^(16,19)

Desde que UA apresente baixa contagem de leucócitos, o SMD e outros tipos de falha da medula óssea podem ser o diagnóstico subjacente à UA. ⁽³⁾

O SMD é mais comum no idoso e pode apresentar-se apenas com uma anemia normocítica isolada e deve ser considerada em todos os doentes com UA. ^{(8) (5)}

Deve-se pensar em SMD quando, no idoso, se encontra sobretudo em conjunto macrocitose, trombocitopenia e neutropenia, sem qualquer outra causa conhecida. ⁽⁵⁾

Quarenta e quatro por cento (44%) dos doentes com amostras de medula óssea suspeitas mas não diagnósticas de SMD, foram diagnosticados com SMD numa mediana de 18,77 meses após follow-up.

Assim, considera-se vital um follow-up criterioso não só naqueles doentes com amostras inconclusivas, bem como naqueles com uma atribuição de etiologia inexplicada à sua anemia.

Agradecimentos

Agradeço aos meus amigos Rafael Filipe Cardoso Morais Marques Milheiro e Filipe José de Palhares Falcão Carvalho por toda a ajuda e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho.

Bibliografia

1. Eisenstaedt, R., Penninx, B. W. J. H., & Woodman, R. C. (2006). Anemia in the elderly: Current understanding and emerging concepts. *Blood Reviews*, *20*(4), 213–226. doi:10.1016/j.blre.2005.12.002
2. Pang, W. W., & Schrier, S. L. (2012). Anemia in the elderly. *Current Opinion in Hematology*, *19*(3), 133–40. doi:10.1097/MOH.0b013e3283522471
3. Den Elzen, W. P. J., & Gussekloo, J. (2011). Anaemia in older persons. *The Netherlands Journal of Medicine*, *69*(6), 260–267.
4. Balducci, L. (2010). Anemia, fatigue and aging. *Transfusion Clinique et Biologique : Journal de La Société Française de Transfusion Sanguine*, *17*(5-6), 375–81. doi:10.1016/j.tracli.2010.09.169
5. Manuscript, A. (2009). NIH Public Access, *45*(4), 210–217. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.06.006.Epidemiology
6. Adamson, J. W. (2008). Renal Disease and Anemia in the Elderly. *Seminars in Hematology*, *45*(4), 235–241. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.06.004
7. Woodman, R., Ferrucci, L., & Guralnik, J. (2005). Anemia in older adults, 123–128.
8. Merchant, A. a, & Roy, C. N. (2012). Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *British Journal of Haematology*, *156*(2), 173–85. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08920.x
9. Andrès, E., Federici, L., Serraj, K., & Kaltenbach, G. (2008). Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *European Journal of Internal Medicine*, *19*(7), 488–493. doi:10.1016/j.ejim.2008.01.016
10. Przybyszewska, J., Zekanowska, E., Kedziora-Kornatowska, K., Boinska, J., Cichon, R., & Porzych, K. (2011). Prohepcidin and iron metabolism parameters in

- the obese elderly patients with anemia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 15(4), 259–264.
11. Peters, R., Poulter, R., Warner, J., Beckett, N., Burch, L., & Bulpitt, C. (2008). Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatrics*, 8, 36. doi:10.1186/1471-2318-8-18
 12. Yavuz, B. B., Cankurtaran, M., Haznedaroglu, I. C., Halil, M., Ulger, Z., Altun, B., & Ariogul, S. (2012). Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 16(3), 220–224.
 13. Agnihotri, P., Telfer, M., Butt, Z., Jella, a, Cella, D., Kozma, C. M., ... Akamah, J. (2007). Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc*, 55(10), 1557–1565. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01357.x
 14. Clark, S. F. (2008). Iron deficiency anemia. *Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 23(2), 128–41. doi:10.1177/0884533608314536
 15. Dali-Youcef, N., & Andrès, E. (2009). An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 102(1), 17–28. doi:10.1093/qjmed/hcn138
 16. Makipour, S., Kanapuru, B., & Ershler, W. B. (2008). Unexplained Anemia in the Elderly. *Seminars in Hematology*, 45(4), 250–254. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.06.003.Unexplained
 17. Moyo, V., Lefebvre, P., Duh, M. S., Yektashenas, B., & Mundle, S. (2008). Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Annals of Hematology*, 87(7), 527–536. doi:10.1007/s00277-008-0450-7

18. To, L., & Editor, T. H. E. (2010). References 1., 58(8), 1601–1604.
19. Mdc, O. P., & Clarfield, A. M. (2009). Anemia in elderly people : Risk marker or risk factor ?, *181*, 129–131. doi:10.1503/cmaj.090040.3.
20. Akinwusi, P. O., Oluyombo, R., Ogunro, P. S., Adeniji, A. O., Okunola, O. O., & Ayodele, O. E. (2013). Low dose aspirin therapy and renal function in elderly patients. *International Journal of General Medicine*, 6, 19–24. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3549682&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Balducci, L. (2003). Anemia , Cancer , and Aging.
22. Balducci, L., Ershler, W. B., & Krantz, S. (2006). Anemia in the elderly-Clinical findings and impact on health. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 58(2), 156–165. doi:10.1016/j.critrevonc.2005.09.003
23. Sabol, V. K., Resnick, B., Galik, E., Gruber-Baldini, A., Morton, P. G., & Hicks, G. E. (2010). Anemia and its impact on function in nursing home residents: what do we know? *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 22(1), 3–16. doi:10.1111/j.1745-7599.2009.00471.x
24. Felker, G. M., Adams, K. F., Gattis, W. a., & O'Connor, C. M. (2004). Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(5), 959–966. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.070
25. Gabrilove, J. (2005). Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*, 18(3), 417–22. doi:10.1016/j.beha.2005.02.004
26. Jurkovitz, C., Abramson, J., & McClellan, W. M. (2006). Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 15(2), 117–122.

27. Manuscript, A., & Agents, E. (2009). NIH Public Access, *45*(4), 267–275. doi:10.1053/j.seminhematol.2008.06.007.Erythropoietic
28. Mayhew, M. (n.d.). OF CHRONIC DISEASE IN THE ELDERLY, 261–267.
29. Prasad, A. S. (2009). Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *12*(6), 646–652. doi:10.1097/MCO.0b013e3283312956
30. Doni, L., Perin, A., Manzione, L., Gebbia, V., Mattioli, R., Speranza, G. B., ... Di Costanzo, F. (2011). The impact of anemia on quality of life and hospitalisation in elderly cancer patients undergoing chemotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *77*(1), 70–77. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.04.002
31. Saini, N., Jacobson, J. O., Jha, S., Saini, V., & Weinger, R. (2012). The perils of not digging deep enough--uncovering a rare cause of acquired anemia. *American Journal of Hematology*, *87*(4), 413–6. doi:10.1002/ajh.22235
32. Services, H. (2008). Sponsor's Role: NA. Table 1. Study Population Characteristics According to Age and Fried Frailty Status, *56*(11), 2164–2166.
33. Society, B. G. (2002). Iron deficiency anaemia in older people: investigation, management and treatment, 87–91.
34. To, L., & Editor, T. H. E. (2009). 2362 letters to the editor december 2009—vol. 57, no. 12 jags, *57*(12), 2362–2365.