



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**SÉRGIO DIOGO EUFRÁSIO DOS SANTOS**

***ANEMIA INFLAMATÓRIA NA POPULAÇÃO  
GERIÁTRICA***

**ARTIGO REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO  
DR. JOSÉ PEDRO CARDA**

**JANEIRO/2016**

## **Anemia Inflamatória na população geriátrica**

Sérgio D.E. Santos<sup>1</sup>, Manuel T. M. Veríssimo<sup>1,2</sup>, José P. Carda<sup>1,2</sup>

1- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

2- Hospitais da Universidade de Coimbra - Centro Hospitalar e Universitário de  
Coimbra, Portugal

### **Autor:**

Sérgio Diogo Eufrásio dos Santos

Tel.: +351 917 483 735

Endereço de correio eletrónico: [sdes87@hotmail.com](mailto:sdes87@hotmail.com)

*Felix qui potuit rerum cognoscere causas.*

## **ABSTRACT**

Anemia is a condition with high prevalence in the elderly population, however, because of its clinical range it becomes very complicated and controversial the existence of a standardized diagnosis and therapeutic model, making the analysis of the relevant scientific evidence very problematic. Anemia is strongly associated with increased risk of morbidity and mortality, particularly regarding the loss of functionality, the increased risk of cardiovascular and neurological disease and decreased quality of life. Anemia is strongly related with age and given the current demographic changes with the progressive aging of the population, this medical situation will be a problem with large repercussions in the future.

Etiologically anemia in the elderly is mainly caused by nutritional deficits, by the simultaneous chronic diseases and it also can have an unknown origin. The most effective treatment include the correction of the deficits with supplements of iron, vitamins or folates. It is also important to focus on managing the underlying disease such as intestinal bleeding. Inflammatory anemia is associated with infectious, inflammatory and neoplastic diseases. Their pathophysiological basis is linked to iron deficiency induced by hepcidin and to the suppression of erythropoiesis by inflammatory mechanisms. In these patients is essential to identify the deficits and associated diseases in order to achieve an effective intervention.

The aim of this review article is to organize the existing scientific evidence of inflammatory anemia, particularly regarding its pathophysiology mechanisms, diagnosis, complications and treatment, emphasizing its application in medical practice.

**Key words:** inflammatory anemia, chronic illness, elderly, geriatrics.

## **RESUMO**

A anemia é uma condição com alta prevalência na população geriátrica, no entanto, a sua abrangência clínica torna muito complexa, e até controversa, a existência de um modelo diagnóstico e terapêutico padronizado, dificultando a análise da correspondente evidência científica. A anemia está fortemente associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade, nomeadamente no que concerne à perda de funcionalidade, ao risco aumentado de doença cardiovascular e neurológica e à diminuição de qualidade de vida. Sendo a prevalência desta condição fortemente relacionada com a idade, as atuais alterações demográficas com o progressivo envelhecimento da população, fazem prever que a anemia será um problema clínico com grande representação no futuro.

As grandes etiologias de anemia em geriatria envolvem os défices nutricionais, a concomitância de doença crónica e a origem desconhecida. A terapêutica mais eficaz consiste no suporte dos défices de substratos à eritropoiese, nomeadamente com suplementos de ferro, folatos ou vitaminas. Concomitantemente, será fundamental o tratamento da causa subjacente, por exemplo em casos de hemorragia intestinal. A anemia da doença crónica ou inflamatória está associada a patologias infecciosas, inflamatórias e neoplásicas. A sua base fisiopatológica está relacionada com o défice de ferro induzido pela hepcidina e pela supressão inflamatória da eritropoiese. Nestes doentes é fundamental identificar os défices e doenças associadas de modo a intervir eficazmente.

O objetivo deste artigo de revisão é sistematizar a evidência científica existente sobre anemia inflamatória, dando ênfase à sua aplicação na prática médica, particularmente no que se refere aos mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, complicações e tratamento.

**Palavras-chave:** anemia inflamatória, doença crónica, doentes idosos, geriatria.

# ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E DIAGRAMAS .....	7
LISTA DE ABREVIATURAS .....	9
1. INTRODUÇÃO .....	10
1.1. Pesquisa Bibliográfica .....	11
2. EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA.....	13
3. DIAGNÓSTICO DE ANEMIA .....	16
3.1. Quadro Semiológico .....	17
3.2. Exames Laboratoriais .....	19
4. ETIOLOGIAS DE ANEMIA EM GERIATRIA .....	22
4.1.1. Anemia por déficit nutricional .....	23
4.1.2. Anemia da doença crônica .....	23
4.1.3. Anemia inexplicada .....	24
5. COMPLICAÇÕES DA ANEMIA EM GERIATRIA.....	26
5.1. Mortalidade .....	26
5.2. Doença cardiovascular.....	27
5.3. Doença Neurológica .....	27
5.4. Capacidade física.....	29
5.5. Hospitalizações e Iatrogenia.....	30
5.6. Qualidade de vida .....	30
6. ANEMIA INFLAMATÓRIA.....	32
6.1. O estado pró-inflamatório .....	32
6.2. A anemia inflamatória .....	33
6.3. Mecanismos Fisiopatológicos da Anemia Inflamatória.....	35
6.3.1. Sequestro de ferro .....	36
6.3.2. Hpcidina .....	36
6.3.3. Diminuição da vida dos eritrócitos .....	38
6.3.4. Déficit de proliferação dos progenitores eritróides .....	38
6.3.5. Insuficiência e resistência à EPO.....	39
6.4. Diagnóstico da anemia inflamatória .....	40
7. TRATAMENTO .....	46
7.1. Terapias de substituição.....	46
7.2. Agentes estimulantes eritropoiéticos .....	47
7.3. Vitamina D.....	48

7.4. Transfusão sanguínea.....	48
7.5. Novas terapias em estudo.....	49
7.6. Follow-up.....	51
8. CONCLUSÃO.....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
AGRADECIMENTOS.....	58

# ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E DIAGRAMAS

<b>Gráfico 1:</b> Previsão da evolução da população idosa até 2100.....	10
<b>Gráfico 2:</b> Prevalência de anemia de acordo com a idade.....	13
<b>Tabela 1:</b> Prevalência de anemia na população idosa em subgrupos etários.....	14
<b>Tabela 2:</b> Prevalência de anemia segundo diferentes estudos científicos.....	14
<b>Tabela 3:</b> Classificação genérica da causa de anemia, respetivos exames laboratoriais e patologias associadas.....	16
<b>Tabela 4:</b> Avaliação inicial da anemia na população idosa.....	19
<b>Tabela 5:</b> Patologias associadas a anemia de acordo com o seu VCM.....	20
<b>Tabela 6:</b> Perfil etiológico de anemia em 95 doentes idosos hospitalizados.....	22
<b>Tabela 7:</b> Perfil laboratorial de anemia em 95 doentes idosos hospitalizados.....	22
<b>Tabela 8:</b> Riscos de mobilidade e mortalidade em idosos anémicos.....	26
<b>Tabela 9:</b> Dependência nas atividades da vida diária e sua associação com a presença de anemia.....	29
<b>Tabela 10:</b> Causas mais comuns de anemia inflamatória e correspondente prevalência estimada.....	33
<b>Tabela 11:</b> Patologias clínicas com maior associação à anemia inflamatória.....	34
<b>Tabela 12:</b> Mecanismos fisiopatológicos da anemia inflamatória.....	35
<b>Tabela 13:</b> Diferencial de resultados laboratoriais entre anemia por défice de ferro e anemia inflamatória.....	41
<b>Tabela 14:</b> Diferencial de resultados laboratoriais genérico entre anemia por défice de ferro e anemia inflamatória.....	43
<b>Tabela 15:</b> <i>Guidelines</i> para a utilização de agentes estimulantes eritropoiéticos em doentes com anemia.....	47
<b>Tabela 16:</b> Opções de tratamento na anemia inflamatória.....	50
<b>Diagrama 1:</b> Espectro de complicações da anemia em doentes idosos.....	31

<b>Diagrama 2:</b> Vias pelas quais a hepcidina, induzida pela inflamação, causa hipoferritinemia.....	36
<b>Diagrama 3:</b> Esquema do diagnóstico diferencial de anemia normocítica e respectivos exames laboratoriais.....	44
<b>Diagrama 4:</b> Esquema do diagnóstico diferencial de anemia microcítica e respectivos exames laboratoriais.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS

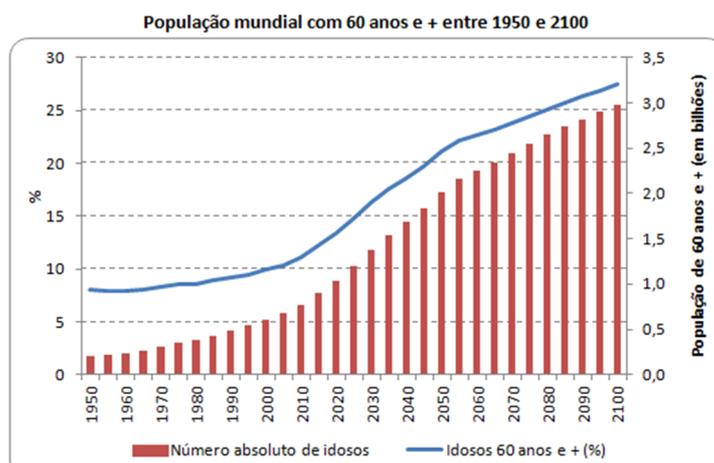
EPO	Eritropoietina
BCSUC	Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra
OMS	Organização Mundial de Saúde
BUN	<i>Blood Urea Nitrogen</i>
LDH	Lactato Desidrogenase
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
IL	Interleucina
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
Hb	Hemoglobina
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
RDW	Red Cell Distribution Width
Cl Cr	Clearance Creatinina
Tf	Transferrina
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
STfR	Recetor da transferrina
sFt	Ferritina
AI	Anemia Inflamatória
ADF	Anemia por défice de ferro
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Ig	Imunoglobulina
IFN- $\delta$	Interferão <i>gamma</i>

# 1. INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é o resultado de um conjunto de fatores que resultam numa deterioração progressiva de múltiplas funções fisiológicas do nosso organismo. Estes fatores incluem fenómenos intrínsecos ao organismo, como o envelhecimento celular e a consequente capacidade diminuída de responder a agressões externas, mas também fatores extrínsecos como infeções, dieta, clima e condições de ordem psíquica, social e cultural.<sup>(1,2)</sup>

O envelhecimento implica então uma diminuição fisiológica da capacidade do organismo se adaptar ao meio. Deste fenómeno surgem consequências ao nível do risco de doença e do decréscimo de funcionalidade, fatores indissociáveis do conceito de esperança média de vida.<sup>(1,2)</sup>

Nos países desenvolvidos assiste-se atualmente a uma tendência progressiva para o envelhecimento das populações (**Gráfico 1**), situação que se verifica tanto em Portugal como na Europa. Esta tendência é justificada pelo aumento da esperança média de vida, resultado da melhoria das condições de vida e avanços na medicina, pela diminuição da fertilidade, e também por alteração dos paradigmas sociais, culturais e familiares das nossas sociedades.<sup>(1,2)</sup>



World Population Prospects: The 2012 Revision, <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>

**Gráfico 1:** Previsão da evolução da população idosa até 2100.

Esta alteração demográfica a que se tem assistido nas últimas décadas, com o progressivo envelhecimento da população, impõe que na população geriátrica, definida como aquela com idade superior a 65 anos, sejam identificados os fatores de risco e sinais de doença de forma a diminuir a morbidade e mortalidade que lhes são inerentes.<sup>(3-6)</sup>

A anemia é uma condição muito frequente na prática clínica, particularmente nas faixas etárias mais avançadas, condição esta que, face à literatura existente, conduz a um estado geral de fragilidade. Constitui-se assim como um destes fatores de risco identificáveis no que respeita ao aumento de probabilidade de morte, de hospitalizações e complicações iatrogénicas, de défice cognitivo, do risco de queda, de doença coronária e cérebro vascular e da diminuição da funcionalidade.<sup>(1, 2, 7-11)</sup>

De facto, a anemia surge como um problema bastante frequente na população geriátrica, constituindo-se como um problema de saúde pública com enormes custos económicos e grande limitadora da qualidade de vida.<sup>(6)</sup> A importância deste problema parece, no entanto, ser inversamente proporcional à investigação que lhe é endereçada, verificando-se uma ausência de linhas orientadoras da prática clínica neste contexto.<sup>(5, 6)</sup> Partindo do princípio que o diagnóstico de anemia determina à partida maior utilização dos cuidados de saúde, é unânime que deve merecer a atenção dos profissionais e da investigação científica de forma a chegar a métodos padronizados de diagnóstico e terapêutica, sendo integrado nos programas de saúde atuais.<sup>(8, 12-14)</sup>

## **1.1. Pesquisa Bibliográfica**

No âmbito desta tese de mestrado, que consistiu numa revisão bibliográfica do tema “Anemia inflamatória na população geriátrica”, foram realizadas três pesquisas distintas em momentos diferentes durante o ano de 2015. Para tal recorreu-se a diferentes serviços, nomeadamente ao serviço de apoio bibliográfico do Centro Hospitalar

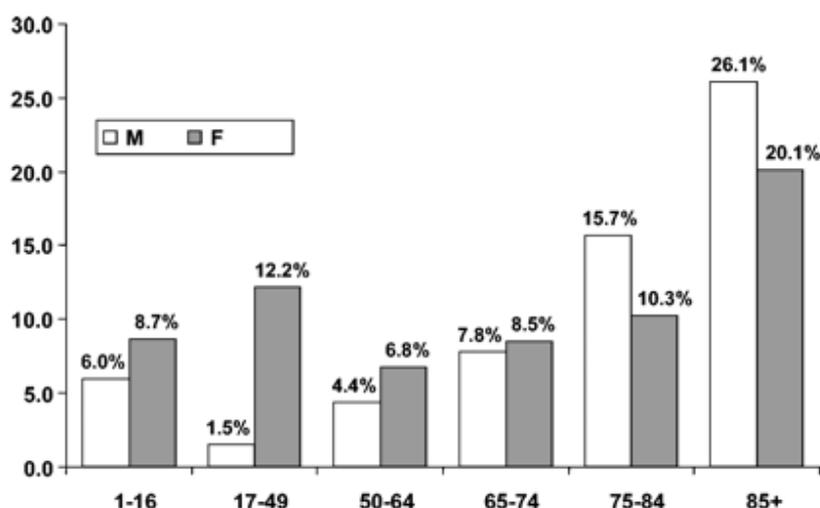
Universitário de Coimbra e ao serviço BCSUC da Biblioteca do Pólo das Ciências da Saúde integrante da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

As pesquisas foram realizadas em várias bases de dados, maioritariamente na PUBMED. A primeira pesquisa foi mais generalista, de forma a perceber todo o contexto do diagnóstico de anemia na população idosa, abarcando as múltiplas etiologias e implicações na vida dos doentes. As outras pesquisas foram mais objetivas ao tema proposto, de modo a selecionar e restringir a recolha de informação científica específica. As palavras pesquisadas foram: anemia, idosos, geriatria, doença crónica e inflamação, sendo encontradas cercas de 500 referências bibliográficas. Destas foram selecionadas as mais atuais e adequadas ao tema desta tese, envolvendo revisões bibliográficas e artigos originais de revistas de várias áreas científicas da Medicina, nomeadamente Hematologia, Geriatria, Medicina Interna e Neurologia.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DA ANEMIA

O envelhecimento é um parâmetro fundamental no diagnóstico de anemia, dado que a sua prevalência aumenta proporcionalmente à idade, particularmente após os 65 anos de idade e exponencialmente para idades superiores a 80 anos (**Gráfico 2 e Tabela 1**).<sup>(1, 4, 15)</sup> Entre os 65 e os 69 a incidência de anemia situa-se nos 6% para os homens e 4% para as mulheres. Já em pessoas com idade igual ou superior a 85 anos estes valores aumentam respetivamente para 14 e 13%. Em doentes crónicos a viver em lares ou hospitalizados, estudos apontam para incidência a rondar os 40-50%.<sup>(6)</sup>

A prevalência deste diagnóstico após os 65 anos situa-se nos 10-21% para mulheres e 11- 16% para homens, com uma prevalência média geral de 12-17%.<sup>(4, 6, 12, 16, 17)</sup> Um estudo realizado no *Innsbruck Medical University Hospital* demonstrou que a prevalência de anemia surge associada a idade avançada, ao sexo masculino, a uma taxa de filtração glomerular <30mL/min, a estados de hiper inflamação e a défices nutricionais de ferro ou folatos. Em muitas situações assiste-se a uma etiologia multifatorial.<sup>(4, 5, 18, 19)</sup>



**Gráfico 2:** Prevalência de anemia de acordo com a idade (adaptado de Veríssimo 2014 proveniente de NHANES III).<sup>(1)</sup>

Faixa etária	Distribuição pelas faixas etárias %	Prevalência de anemia %	Prevalência de anemia severa %
Total	100,0%	21,1%	3,7%
64-69	31,8%	15,1%	2,5%
70-74	23,1%	18,3%	3,0%
75-79	20,5%	22,3%	3,6%
80-84	14,9%	28,4%	5,0%
85-89	5,8%	32,8%	6,6%
>=90	3,9%	37,0%	8,1%

**Tabela 1:** Prevalência de anemia na população idosa de acordo com subgrupos etários (adaptado de Bach 2014).<sup>(4)</sup>

O NHANES III (*Third National Health and Nutritional Examination Study*) demonstrou que 3 milhões de norte-americanos com idade superior a 65 anos tinham valores de hemoglobina compatíveis com anemia e que essa condição tinha consequências ao nível do desempenho físico e do risco de mortalidade. Neste estudo estimou-se uma prevalência de 11% para os homens e 10,2% para as mulheres, outros estudos revelam dados mais ou menos concordantes. Outra conclusão importante a reter refere-se à elevada percentagem de doentes residentes em lares que apresentam anemia - 48%, podendo ser a institucionalização em lares fator de risco (**Tabela 2**).<sup>(7, 20)</sup>

Citação	População de estudo	Crítérios de anemia	Prevalência de anemia
Guralnik	5252 indivíduos da comunidade => 65 anos	Hb <13 g/dl para homens e <12g/dl para mulheres	11% para homens e 10,2% para mulheres
Fleming	1016 indivíduos entre os 67 e os 96 anos	Hb <12,4 g/dl para homens e <11,8g/dl para mulheres	6,1% para homens e 10,5% para mulheres
Izaks	1016 indivíduos da comunidade => 85 anos	Hb <13 g/dl para homens e <12g/dl para mulheres	17% para homens e 28% para mulheres
Penninx	1156 indivíduos da comunidade => 65 anos	Hb <13 g/dl para homens e <12g/dl para mulheres	5,4% para homens e 4,4% para mulheres
Artz	900 indivíduos residentes em lares entre os 49 e os 94 anos	Hb <13 g/dl para homens e <12g/dl para mulheres	48%
Cesari	950 indivíduos da comunidade com idade média de 75 anos	Hb <13 g/dl para homens e <12g/dl para mulheres	10,60%

**Tabela 2:** Prevalência de anemia segundo diferentes estudos científicos (adaptado de Eisenstaedt 2006).<sup>(20)</sup>

Embora com uma elevada prevalência na população geriátrica, a anemia não deve ser analisada como uma simples consequência do processo de envelhecimento, devendo ser investigada de forma a chegar um diagnóstico que explique os respectivos valores de hemoglobina.<sup>(3, 4, 17, 21)</sup>

### 3. DIAGNÓSTICO DE ANEMIA

A literatura cita de modo sistemático a definição de anemia da OMS, cujo conceito se prende com valores de hemoglobina inferiores a 13g/dl em homens e a 12g/dl em mulheres.<sup>(7, 16, 17, 22, 23)</sup> Estes valores foram obtidos tendo por base médias de valores de hemoglobina da população em indivíduos sem doença, no entanto, são alvo de críticas dado que não incluíram indivíduos com idades superiores a 65 anos e não tiveram em atenção diferenças raciais e étnicas, condições que comprovadamente influenciam estes parâmetros. Grupos populacionais tão abrangentes como a pediatria ou a geriatria permanecem sem valores de referência.<sup>(5, 7, 19, 23)</sup>

De forma geral, existem quatro grandes vias pelas quais pode surgir uma anemia: por défice de produção de eritrócitos, por aumento da destruição dos mesmos, por perda hemorrágica ou por uma eritropoiese deficitária. Estas vias não se excluem mutuamente no mesmo doente, tendo cada uma delas exames laboratoriais de referência aconselhados e patologias que poderão explicar a sua génese (**Tabela 3**).<sup>(7)</sup>

<b>Categoria da anemia</b>	<b>Testes laboratoriais</b>	<b>Patologias associadas</b>
Défice de produção de glóbulos vermelhos	Contagem de reticulócitos e celularidade medular reduzidas	Défice de ferro da anemia inflamatória, anemias megaloblásticas, malnutrição calórica ou proteica, doenças endócrinas, défice de EPO, doenças infiltrativas da medula, anemia aplásica, anemia secundária a quimioterapia
Aumento da destruição glóbulos vermelhos	Bilirrubina não conjugada e LDH aumentadas	Anemias hemolíticas, hemorragias internas em cavidades, hemoglobinúria paroxística noturna
Perda de glóbulos vermelhos	Historial de hemorragia, pesquisa positiva de sangue oculto nas fezes	Hemorragia gastro intestinal, hemorragia pós cirúrgica
Eritropoiese deficiente	Bilirrubina não conjugada, LDH e rácio medular mielóide/eritróide aumentado	Síndromes mielodisplásicas, anemia megaloblástica

**Tabela 3:** Classificação genérica da causa de anemia e respetivos exames laboratoriais e patologias associadas (adaptado de Kheir 2010).<sup>(7)</sup>

Na população idosa, o grau de anemia é ligeiro, situando-se acima de 10g/dl de hemoglobina em 90% dos casos.<sup>(20)</sup> Embora por princípio se recomende a investigação da etiologia em todos os casos de idosos anémicos, deve existir a sensibilidade quanto à necessidade de submeter o doente a diversos procedimentos diagnósticos, principalmente em situações de baixa relação risco/benefício.<sup>(19)</sup>

Abaixo dos referidos valores analíticos estabelecidos pela OMS, devem ser tomadas decisões clínicas de forma a investigar e tratar estes indivíduos, porque embora possam não ter repercussão semiológica, estes doentes apresentam logo à partida, por exemplo, um risco aumentado de complicações cirúrgicas. No entanto, é importante referir que mesmo para valores acima dos referidos limites já são identificados níveis acrescidos de morbilidade e mortalidade. Num estudo de 2004 foi comprovado que nas mulheres por cada 1g/dl de aumento dos níveis de hemoglobina entre 8 e 13,9 g/dl, o risco de mortalidade decresce 0,76.<sup>(3)</sup> Os valores apontados como ótimos para evitar hospitalizações situam-se nos 13-15 g/dl para mulheres e 14-17 g/dl nos homens, o que faz ponderar relativamente à necessidade de revisão dos limites analíticos atuais.<sup>(6)</sup>

### **3.1. Quadro Semiológico**

O primeiro passo de um diagnóstico, como em qualquer outra situação médica, passa por uma entrevista clínica adequada e racional. Informações relativamente a investigações laboratoriais anteriores, historial de transfusões, antecedentes de neoplasia, doença renal ou reumatológica, cirurgias realizadas, quimio ou radioterapia bem como hábitos alimentares, alcoólicos, tabágicos e medicamentosos podem ser fundamentais no encaminhamento da investigação.<sup>(5, 7, 17)</sup>

A semiologia desta condição instala-se geralmente de forma insidiosa, existindo um período em que o organismo se pode adaptar, quando é ultrapassado este limite

adaptativo com o agravamento progressivo da anemia, o quadro clínico torna-se evidente. Quadros que incluem fadiga, palidez, mudanças no cabelo, unhas, mucosas e língua, prurido, exacerbação anormal de doença concomitante cardíaca, fotodermatite, entre outros, podem ocultar uma anemia.<sup>(17, 19, 24)</sup>

Sinais/Sintomas como perda de peso, anorexia, suores noturnos e dores localizadas devem ser pesquisados de forma sistemática por serem considerados fatores de alarme e indicadores de doença grave.<sup>(17, 24)</sup>

A semiologia de anemia é frequentemente ignorada, fator que pode comprometer o seu diagnóstico, tratamento e futuras complicações. Esta falha médica acontece por se sobreporem sintomas de outras comorbidades, pela pouca sensibilidade relativamente ao decréscimo funcional da reserva hematopoiética e pelo conceito incorreto de que a anemia é normal na população idosa.<sup>(3)</sup> Nesta linha de pensamento, alguns autores insistem fortemente na chamada de atenção de que a anemia não é um diagnóstico mas sim uma anormalidade laboratorial, e como tal, requer uma explicação subjacente e uma intervenção terapêutica adequada.<sup>(7)</sup>

Na população geriátrica o diagnóstico é realizado de forma semelhante a faixas etárias mais jovens. No entanto, deve prestar-se particular atenção a alguns detalhes laboratoriais: ao défice de ferro por poder ser sugestivo de doença maligna nos sistemas gastrointestinal ou génito urinário; ao défice de EPO por estar potencialmente associado a insuficiência renal; a situações de mielodisplasia; e ao défice de vitamina B12 por incapacidade de captação digestiva da mesma. Esta multiplicidade de situações podem sobrepor-se confundindo o quadro clínico.<sup>(3, 16, 24)</sup>

### 3.2. Exames Laboratoriais

No diagnóstico é aconselhada uma primeira avaliação laboratorial com esfregaço de sangue periférico, hematócrito, contagem de reticulócitos, hemograma com índices eritrocitários e leucograma (**Tabela 4**).<sup>(17)</sup>

Avaliação inicial na anemia	
1	História clínica orientada e exame físico com ênfase nas comorbidades associadas e medicação habitual
2	Hemograma com leucograma, plaquetas, contagem de reticulócitos, VCM e esfregaço sanguíneo periférico
3	Testes de marcadores do ferro - Ferro, capacidade de ligação ao ferro, ferritina, recetor da transferrina
4	Testes para vit. B12 - cobalamina sérica, ácido metilmalónico, homocisteína sérica
5	Painel bioquímico
6	Testes para dosear folatos
7	EPO sérica

**Tabela 4:** Avaliação inicial da anemia na população idosa (adaptado de Kheir 2010).<sup>(7)</sup>

O esfregaço sanguíneo pode dar informação relativamente à forma e tamanho dos elementos figurados do sangue, nomeadamente as características morfológicas de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Por exemplo, a observação de anomalias estruturais típicas de situações de esferocitose pode esclarecer situações de hemólise. Este exame simples permite ainda a pesquisa de parasitas. A contagem de reticulócitos discrimina entre situações de perda hemorrágica com contagens altas e situações de défice de produção com contagens baixas. Os índices eritrocitários podem fazer suspeitar da etiologia da anemia, por exemplo pelo decréscimo de produção de hemoglobina – VCM <80, anemia microcítica – ou por diminuição da síntese de ADN nos precursores eritróides – VCM > 100, anemia macrocítica (**Tabela 5**).<sup>(7)</sup>

<b>Categoria Morfológica</b>	<b>Doenças</b>
Microcítica	Défice de ferro Anemia inflamatória
Macrocítica	Talassémia Anemia megaloblástica (B12, folatos) Doença hepática Grande aumento de reticulócitos
Normocítica	Insuficiência renal Défice de EPO Doenças endócrinas Anemia inflamatória Malnutrição calórica ou proteica Doenças infiltrativas medulares ou aplasia Anemia secundária a quimioterapia Polimialgia reumática

**Tabela 5:** Patologias associadas a anemia de acordo com o seu VCM (adaptado de Kheir 2010).<sup>(7)</sup>

Os níveis de creatinina e BUN são mandatórios para excluir doença renal dado que pode existir uma situação de insuficiência renal em contexto de níveis baixos de EPO. Situações destas podem fazer suspeitar de condições neoplásicas ou infecciosas. Secundariamente podem ser necessários realizar outros estudos para avaliar níveis séricos de ferro, ferritina, capacidade de ligação ao ferro e saturação de ferro. Quando todos os testes falham na identificação da etiologia deve proceder-se a um aspirado de medula óssea com biópsia – técnica *gold standard* – com posterior estudo citogenético em situações que eventualmente envolvam neoplasias hematológicas.<sup>(3, 7, 13, 16, 24)</sup>

Existem uma série de outras investigações diagnósticas que eventualmente poderão ser úteis na descoberta da causa de uma anemia. Alguns exemplos disso mesmo são o doseamento da LDH (inespecífico), haptoglobina e teste de Coomb's (anemias hemolíticas), níveis de EPO (insuficiência renal), testosterona sérica, função tiroideia, taxa de sedimentação eritrocitária (estado inflamatório não específico), proteinograma eletroforético (investigar discrasias sanguíneas), análise da urina, pesquisa de sangue nas

fezes e exames endoscópicos (anemia ferropénica por perdas hemorrágicas), doseamentos de vitamina B12 e folatos, homocisteína e ácido metilmalónico (anemias megaloblásticas).<sup>(5, 7, 13, 16)</sup>

## 4. ETIOLOGIAS DE ANEMIA EM GERIATRIA

Existem diversas causas de anemia na população idosa, não sendo a literatura exata relativamente à sua prevalência (**Tabela 6**).<sup>(7, 25)</sup> Os grandes grupos etiológicos são a anemia da doença crónica/inflamação (30-40%), défice de ferro (15-30%), pós-hemorragia (5-10%), défice de vitamina B12 e folatos (5-15%), leucemia linfocítica crónica e síndromes mielodisplásicas (10%) e idiopática (15-30%).<sup>(7, 13, 16, 18, 21, 26, 27)</sup> Como já referido, existem situações em que várias etiologias se sobrepõem, não sendo os valores laboratoriais exatos para aferir o respetivo diagnóstico (**Tabela 7**).

Causa da anemia	%
Inflamação	62,1%
Défice de ferro	30,5%
Défice de ácido fólico	21,0%
Insuficiência renal crónica	17,9%
Défice de cobalamina	11,6%
Neoplasia hematológica	6,3%
Quimioterapia	2,1%
Hipotireoidismo	2,1%
Inexplicada	8,4%

**Tabela 6:** Perfil etiológico de anemia em 95 doentes idosos hospitalizados (adaptado de Petrosyan 2012).<sup>(18)</sup>

Parâmetro analítico	Valores médios e distribuição
Hemoglobina (g/dl)	10,3
Hb >10 g/dl	61,1%
Hb 8-10 g/dl	33,7%
Hb <8 g/dl	5,2%
VCM (fL)	90,2
Microcítica <80 fL	9,5%
Macroscítica >100 fL	8,4%
Normocítica 80-100 fL	82,1%
Reticulócitos <120000/mm <sup>3</sup>	96,8%

**Tabela 7:** Perfil laboratorial de anemia em 95 doentes idosos hospitalizados (adaptado de Andrés 2013).<sup>(19)</sup>

De uma forma mais genérica, são entendidos 3 grandes grupos de anemia na população geriátrica: défices nutricionais mais associados à deficiência em ferro, anemia da doença crónica e anemia inexplicada.<sup>(6, 16, 19, 20, 28)</sup> No entanto, entende-se que 65% dos doentes anémicos possuem duas de quatro causas potenciais de anemia. Num estudo de 2012 realizado em França, verificou-se que em 43,5% dos doentes, a anemia era causada por mais de um fator etiológico.<sup>(12, 18)</sup>

#### **4.1.1. Anemia por défice nutricional**

Segundo o NHANES III, a anemia por défice nutricional é responsável por 35% dos casos de anemia na população idosa dos Estados Unidos. Inclui deficiência em ferro, vitamina B12 e folatos, sendo o défice de ferro responsável por cerca de 20%. Geralmente não é causada objetivamente por uma alimentação incorreta ou insuficiente mas sim como resultado de perdas hemáticas gastro intestinais provocadas por situações clínicas associadas a esofagite, gastrite, úlceras, cancro do cólon, pólipos pré-malignos e angiodisplasia. A pesquisa destas lesões deve ser precoce nestes indivíduos, sendo encontrada a sua origem na maioria dos casos investigados.<sup>(12, 15, 20, 29, 30)</sup> Em relação à deficiência em folatos esta atribui-se quase sempre a dietas pobres em legumes e frutas ou a terapêutica farmacológica associada a medicamentos como o metotrexato, a fenitoína, a sulfassalazina, o trimetropim, entre outros.<sup>(5, 24)</sup>

#### **4.1.2. Anemia da doença crónica**

A anemia da doença crónica ou anemia inflamatória é muito frequente nesta população sendo por alguns autores considerada como a principal.<sup>(29)</sup> Está presente em 20% da população idosa e em mais 4% em sobreposição com doença renal. Embora existam alguns critérios para classificar este tipo de anemia, os mesmos não são utilizados, acabando este por ser um diagnóstico de exclusão. Está geralmente associada

a condições inflamatórias, infecciosas, malignas ou autoimunes, condições também elas mais prevalentes na população idosa e que também dificultam o diagnóstico. A sua gravidade é proporcional à da doença subjacente, no entanto, existindo esta associação, frequentemente não é tratada por se relacionar com a respetiva doença.<sup>(5,20)</sup>

Recentemente esta anemia surge associada a um maior risco quando relacionada com situações de doença renal, Diabetes *Mellitus* e insuficiência cardíaca, além de outras patologias que serão abordadas noutra capítulo.<sup>(5)</sup>

### **4.1.3. Anemia inexplicada**

A anemia de causa desconhecida ou inexplicada afeta cerca de 35% das pessoas com mais de 65 anos.<sup>(18, 20, 31)</sup> Embora se constitua ainda como um diagnóstico de exclusão, existem algumas teorias que especulam que a etiologia desta anemia pode ser explicada por fatores como decréscimo da reserva de células hematopoiéticas pluripotentes, diminuição de fatores de crescimento hematopoiéticos, diminuição da sensibilidade dos respetivos recetores, alterações do microambiente medular, deficiência androgénica, mielodisplasia não diagnosticada e anemia da doença crónica em fase inicial.<sup>(5, 20, 31)</sup> Alguns estudos apontam para que a anemia inflamatória (ou da doença crónica) tenha um papel fundamental na génese desta anemia inexplicada, estado inflamatório este determinado por fatores genéticos com níveis de citocinas pró-inflamatórias e de TNF- $\alpha$ .<sup>(28)</sup> Contrapondo esta tendência, Waalen *et al.* investigou níveis de EPO, GDF15 (fator de crescimento da família TGF- $\beta$ ), IL-6, hepcidina e testosterona em mais de 11 mil anémicos e verificou que nem a hepcidina nem a IL-6 se correlacionavam positivamente com esta anemia, especulando simultaneamente que inflamação e défice de ferro não estão implicados na mesma. Foi identificada sim uma

relação positiva do GDF15 nestes indivíduos, particularmente naqueles com doença renal, e uma relação negativa relativamente aos valores de testosterona.<sup>(32)</sup>

Com o objetivo de comparar o risco de mortalidade entre doentes idosos com anemia face às várias etiologias, Shavelle *et al.* foi analisar a base de dados do NHANES III, incluindo 7171 indivíduos e agrupando-os de acordo com a respetiva causa. Deste estudo retira-se a noção de que os doentes com anemias por défice nutricional e associadas a doença renal crónica têm taxas de mortalidade superiores.<sup>(15)</sup>

## 5. COMPLICAÇÕES DA ANEMIA EM GERIATRIA

Como já referido, a anemia constitui-se como um fator preditivo de risco de comorbidade e mortalidade (**Tabela 8**).<sup>(5, 6)</sup> De facto vários estudos concluem que o risco de morte é significativamente maior em doentes com anemia, independentemente das comorbidades concomitantes, aumentando proporcionalmente à diminuição dos valores de hemoglobina. Paralelamente é importante também referir que se verifica uma perda multidimensional de função (**Diagrama 1**).<sup>(1-3, 20, 31, 33, 34)</sup>

Aumento da morbilidade	Aumento da mortalidade
Diminuição da mobilidade	Idosos da comunidade
Diminuição da qualidade de vida	Idosos em lares
Aumento do risco de fadiga, depressão, demência, <i>delirium</i> e quedas	Idosos com doença renal ou cardíaca
	Idosos sujeitos a cirurgia não cardíaca

**Tabela 8:** Riscos de mobilidade e mortalidade em idosos anémicos (adaptado de Bross 2010).<sup>(17)</sup>

### 5.1. Mortalidade

A mortalidade tem taxas superiores nestes indivíduos como já demonstrado em vários estudos.<sup>(1, 22, 30, 35)</sup> Num estudo de comunidade a 10 anos com 1016 pessoas com idades superiores a 85 anos de idade, verificou-se que o risco de mortalidade era 1,6 vezes superior nas mulheres e 2,29 nos homens.<sup>(20)</sup> Um outro estudo realizado com 5888 indivíduos idosos com *follow-up* a 11 anos demonstrou claramente uma relação de proporcionalidade inversa entre valores de hemoglobina e risco de morte.<sup>(20)</sup> O risco de mortalidade é significativamente superior para homens anémicos a partir de meia-idade, em todas as causas de morte, particularmente se existir neoplasia gastro intestinal, génito urinária ou prostática associada, sendo aconselhado assim uma investigação clínica cuidada para um diagnóstico precoce.<sup>(9)</sup> Silva *et al.* num estudo recente em 1441

indivíduos relacionou baixos níveis de hemoglobina com estado de desnutrição e com níveis superiores de utilização de cuidados de saúde.<sup>(14)</sup>

## **5.2. Doença cardiovascular**

A nível cardiovascular, na ausência de outras condições subjacentes, uma anemia grave pode originar um estado de insuficiência cardíaca congestiva; na presença de doença coronária pode levar a angina de peito e a complicações subsequentes. Tudo isto é explicado pelo simples facto de haver um defeito no transporte de oxigénio, originando uma compensação do organismo com o aumento de EPO e com alterações hemodinâmicas.<sup>(20-22, 36)</sup>

Clinicamente, os doentes apresentam taquipneia, taquicardia e palpitações. A redução do número de eritrócitos e a consequente diminuição de viscosidade do sangue, origina uma diminuição da resistência vascular periférica e aumentos ao nível do retorno venoso e atividade simpática que, a longo prazo, podem causar hipertrofia ventricular esquerda. Um estudo longitudinal sugere que por cada decréscimo de 1g/dL de hemoglobina aumenta em 6% o risco de hipertrofia ventricular esquerda.<sup>(3,36,37)</sup> Um outro estudo retrospectivo em mais de 75 mil indivíduos com enfarte agudo do miocárdio detetou uma taxa de mortalidade superior a 30 dias em doentes com anemia, mesmo de grau ligeiro.<sup>(20)</sup>

## **5.3. Doença Neurológica**

A nível neurológico tem potenciais implicações graves, tendo mesmo sido sugerido que seria um fator de risco para a doença de Alzheimer.<sup>(3)</sup> Um estudo realizado em Itália com mais de 13300 indivíduos com idade média de 72 anos, concluiu que o risco de anemia era superior (47% vs. 35%) em doentes com disfunção cognitiva.<sup>(20)</sup>

Clinicamente, diversos estudos afirmam que cefaleias, défice cognitivo, alterações de

humor, redução da condição física com maior risco de queda, défice de concentração e atenção, depressão, perda de memória e até *delirium* são mais prevalentes em doentes anémicos.<sup>(20, 25, 35, 38-41)</sup>

Os mecanismos fisiopatológicos da anemia no processo da patologia neurológica não são ainda bem percebidos, no entanto, especula-se que o aumento do fluxo sanguíneo e o decréscimo de aporte de oxigénio tenham consequências negativas em vários processos metabólicos, por um lado pela privação de oxigénio, por outro, pelo aumento de acumulação de toxinas.<sup>(3, 15)</sup> De facto, um aumento dos níveis de hemoglobina aumenta a oxigenação cerebral diminuindo assim o risco de pequenas quedas, aquelas devidas ao défice de oxigénio.<sup>(36, 42)</sup> Um estudo realizado em 2013 estabeleceu a associação entre anemia e incidência de demência em idosos, investigando 2552 indivíduos com *follow-up* de 11 anos verificando um risco 1,64 vezes de demência superior em doentes anémicos.<sup>(25)</sup> Andro *et al.* estudou também este parâmetro concluindo que a prevalência de anemia se associava de forma determinante a demência e à perda de funções executivas.<sup>(41)</sup>

Como já referido, alguns dos sintomas mais observados nos doentes com anemia são sobreponíveis aos da semiologia depressiva, no entanto, a bibliografia é escassa neste ponto, não existindo associações cientificamente comprovadas. Umegaki *et al.* propôs-se a estudar este fenómeno recorrendo a cerca de 3800 idosos. Identificou um diagnóstico de anemia em cerca de 31% desta população, aferindo simultaneamente que nas mulheres depressivas, o seu score de depressão era tanto mais alto quanto mais baixos os seus valores de hemoglobina, concluindo assim sobre uma associação estatisticamente significativa.<sup>(15)</sup>

## 5.4. Capacidade física

O declínio da capacidade física é também uma característica associada à anemia na população mais idosa, tendo como principal preocupação o risco de queda e fraturas, importantes causas de mortalidade e morbidade em geriatria. Existe uma correlação direta entre níveis de hemoglobina e estado de funcionalidade, pelo que sintomas como fadiga, dispneia, fraqueza e tonturas surgem associados a anemia e como fatores de risco para queda. Um estudo retrospectivo que analisou doentes com idades compreendidas entre os 60 e 97 anos, com fratura do colo do fêmur, verificou que este incidente era mais comum em doentes com anemia (30% vs. 13%).<sup>(20, 35)</sup>

Está comprovado que baixos níveis de hemoglobina estão relacionados limitações de mobilidade e locomoção, nomeadamente em atividades como caminhar ou subir escadas, com queixas aumentadas de dispneia e perda de massa e força muscular.<sup>(35)</sup> Todo este contexto gera uma diminuição da qualidade de vida do doente, com limitação da sua autonomia, da sensação de bem-estar, capacidade de trabalho e interação social (**Tabela 9**). Esta situação implica inclusivamente maiores custos sociais e emocionais por parte dos cuidadores.<sup>(3, 15, 20, 21, 33, 36)</sup>

Atividade	Nível de dependência	Total	Anémicos	Não anémicos
Banho	dependente	28%	40%	22%
	independente	72%	59%	78%
Vestir	dependente	31%	44%	25%
	independente	69%	55%	75%
Higiene	dependente	25%	37%	20%
	independente	75%	63%	80%
Transferências	dependente	39%	84%	20%
	independente	61%	16%	80%
Continência	dependente	36%	45%	32%
	independente	64%	55%	68%
Alimentação	dependente	42%	47%	40%
	independente	58%	53%	60%

**Tabela 9:** Dependência nas atividades da vida diária e sua associação com a presença de anemia (adaptado de Terekeci 2010).<sup>(40)</sup>

## 5.5. Hospitalizações e Iatrogenia

As hospitalizações e o maior tempo de permanência no hospital são também mais frequentes em doentes idosos anémicos.<sup>(30)</sup> Associado à permanência em cuidados de saúde, é importante também aqui abordar as complicações iatrogénicas, uma vez que também têm uma incidência maior nesta população. Num estudo em 225 doentes sujeitos a cirurgia a fratura do cólo do fémur verificou-se uma maior incidência de infeções, transfusões sanguíneas e um maior tempo de recuperação em doentes com anemia.<sup>(20)</sup>

Valores de hemoglobina inferiores a 10g/dl estão associados a uma maior ocorrência de *delirium* pós-operatório. Em situações neoplásicas, existe um impacto significativo desta condição uma vez que vai afetar diretamente o sucesso terapêutico da quimioterapia. Tem influência direta na capacidade dos eritrócitos se ligarem aos medicamentos utilizados, capacidade esta que vai estar diminuída pela anemia constituída previamente, contribuindo para o declínio de funções, associado à neoplasia.<sup>(3)</sup>

## 5.6. Qualidade de vida

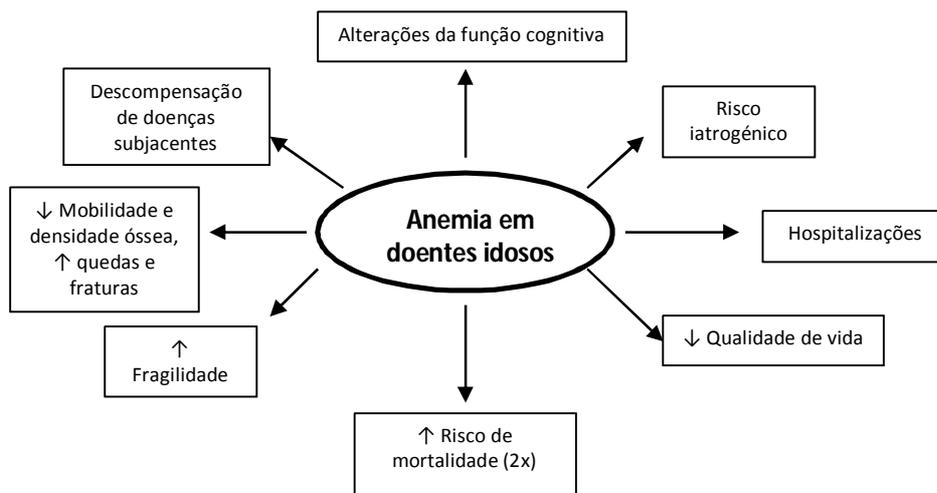
A qualidade de vida destes doentes sofre um decréscimo significativo quando em contexto de sobreposição com outra doença subjacente. Uma revisão bibliográfica de estudos prospetivos identificou 2253 doentes renais e 10695 doentes oncológicos nos quais a correção da anemia trouxe benefícios ao nível da qualidade de vida, independentemente do estado ou progressão da doença base.<sup>(20, 43)</sup> Esta conclusão é fundamental uma vez que com a esperança média de vida a aumentar continuamente deve emergir a preocupação e obrigação sociais de controlar o estado de saúde dos mais idosos.

Num estudo realizado em 2010, foi comprovado que existe uma relação entre o diagnóstico de anemia e o défice de função cognitiva, situação que tem repercussão nas atividades da vida diária. Estes idosos são mais dependentes para atividades que

impliquem esforço físico e têm um score inferior no *Mini-Mental State Examination*.<sup>(33,</sup>

40)

As estratégias de prevenção e de terapia de indicadores de riscos como a anemia podem levar à redução de custos económicos e aumento da qualidade de vida.<sup>(3, 20, 40, 43)</sup>



**Diagrama 1:** Espectro de complicações da anemia em doentes idosos (adaptado de Andrés 2013).<sup>(19)</sup>

## 6. ANEMIA INFLAMATÓRIA

### 6.1. O estado pró-inflamatório

Na população geriátrica é transversalmente aceite a presença de um estado inflamatório mínimo, demonstrado pelo aumento de citocinas e marcadores inflamatórios em indivíduos saudáveis, condição esta associada ao conceito de *inflammaging*. Desconhecendo-se a causa exata deste aumento de marcadores inflamatórios e em que medida estará relacionada com as morbilidades existentes, especulam-se mecanismos que envolvem o *stress* crónico por exposição repetida a antígenos, as lesões oxidativas, o aumento do tecido adiposo e o défice de hormonas sexuais. As consequências deste estado pró-inflamatório estão bem estudadas e refletem-se no aumento do risco de morbilidade e mortalidade, maioritariamente relacionando-se com patologia cardiovascular, metabólica, músculo-esquelética e neuro degenerativa.<sup>(1, 5, 36)</sup>

Embora cientificamente estes mecanismos inflamatórios não sejam ainda completamente compreendidos, e admitindo que o envelhecimento é o resultado da interação de múltiplos fatores como a acumulação de espécies reativas de oxigénio ou o aumento da massa gorda, existe uma via de transcrição génica recorrentemente abordada neste contexto, a via que modula a ativação do gene *NFkB*, um gene que potencia a resposta imune, induzindo a crescente expressão de citocinas inflamatórias.<sup>(1, 5)</sup>

De facto, estudos realizados nesta área apontam para que, independentemente do género, a IL-6, IL-18, IL-1, o TNF- $\alpha$  e o fibrinogénio aumentem com o avançar da idade. Tal conclusão foi relacionada com os processos oportunos ao envelhecimento mas também com a presença de as morbilidades e por diversos fatores de risco, inclusive

cardiovasculares que, quando tratados, levam a um significativo decréscimo desses sinalizadores inflamatórios.<sup>(1, 36, 44)</sup>

## 6.2. A anemia inflamatória

A anemia inflamatória, tradicionalmente abordada como anemia da doença crónica, é bastante comum na população geriátrica reportando-se a cerca de 20-35% dos casos, sendo uma importante contribuidora para o aumento de risco de morbilidade de mortalidade.<sup>(3, 45-47)</sup> Está demonstrada a relação entre anemia inflamatória e uma síndrome de fragilidade caracterizada por perda de peso, fadiga, défice de mobilidade e coordenação.<sup>(10, 36)</sup>

É uma situação que envolve a ativação do sistema imunológico, tipicamente de início insidioso, que surge associada e agrava um conjunto de patologias tais como infeções agudas ou crónicas, doenças inflamatórias intestinais, doenças do colagénio, insuficiência cardíaca, doença renal crónica, doenças reumatológicas como a artrite reumatóide, doenças autoimunes como o Lupus Eritematoso Sistémico, Diabetes *Mellitus* e neoplasias tais como cancro do ovário e mieloma múltiplo (**Tabelas 10 e 11**).<sup>(21, 45, 47-53)</sup> Mais raramente surge de forma aguda sendo denominada como anemia da doença crítica, com instalação em dias e relacionada com perdas hemorrágicas e destruição eritrocitária, agravando um estado pré-existente geralmente em doentes internados em Cuidados Intensivos.<sup>(48-50)</sup>

<b>Doença</b>	<b>Prevalência %</b>
Infeções (agudas e crónicas)	18-95%
Cancro (hematológicos e sólidos)	30-77%
Doenças autoimunes	8-71%
Doenças renais crónicas	23-50%
Pós transplantação	8-70%

**Tabela 10:** Causas mais comuns de anemia inflamatória e correspondente prevalência estimada (adaptado de Poggiali 2014, proveniente de Weiss 2005).<sup>(45, 52)</sup>

<b>Anemia inflamatória - condições associadas</b>
Infeção
Condições autoimunes
Cancro
Doença renal crónica
Diabetes <i>Mellitus</i>
Envelhecimento
Insuficiência cardíaca congestiva
Doença hepática alcoólica
Trauma e Doença Crítica
Pós cirurgia
Rejeição crónica pós transplante

**Tabela 11:** Patologias clínicas com maior associação à anemia inflamatória (adaptado de Stein 2012).<sup>(53)</sup>

Trata-se de uma anemia maioritariamente normocrómica, normocítica, hipoproliferativa, associada a uma baixa contagem de reticulócitos e de gravidade moderada (com valores extremos raros de Hb 7-12g/dl), dado que só raramente se apresenta com valores de hemoglobina inferiores a 10g/dl.<sup>(19, 45, 49)</sup> Geralmente a sua importância clínica surge associada à gravidade da doença subjacente.<sup>(3, 7, 16, 21)</sup> Pode ter uma apresentação ligeiramente hipocrómica e microcítica, geralmente em casos de doença de longa duração ou em crianças, situações em que o défice de ferro se torna severo e as respetivas reservas começam a ser angariadas.<sup>(48)</sup>

É caracterizada pela produção inadequada de eritrócitos na presença de baixas concentrações de ferro sérico acompanhada por uma baixa capacidade de ligação ao ferro, apesar de quantidades de ferro normais ou aumentadas no sistema reticuloendotelial e na medula óssea. Enquanto nas anemias por défice de ferro a ferritina se encontra com níveis baixos, na anemia inflamatória está normal ou elevada, ou seja, existem reservas de ferro mas não estão disponíveis; o estado inflamatório e a sobrecarga de ferro nos macrófagos são assim os responsáveis pelo aumento das reservas de ferro, embora o mesmo não possa

ser utilizado no processo eritropoiético.<sup>(47, 48)</sup> Na restante avaliação laboratorial, temos concordantemente um decréscimo dos níveis séricos de ferro, com uma capacidade normal ou diminuída de ligação ao ferro, e níveis normais ou aumentados de ferritina.<sup>(16)</sup>

A fisiopatologia da anemia inflamatória está relacionada com os seguintes grandes mecanismos causais: aumento das citocinas inflamatórias, aumento da hepcidina, insuficiência ou resistência à EPO, diminuição da eritropoiese na medula óssea e diminuição da vida média dos eritrócitos (**Tabela 12**).<sup>(47, 50)</sup>

<b>Alterações na eritropoiese</b>	↓ produção EPO
	↓ resposta da medula à EPO
	↓ mobilização de ferro
<b>Aumento das necessidades de produção de eritrócitos</b>	↓ sobrevida eritrocitária

**Tabela 12:** Mecanismos fisiopatológicos da anemia inflamatória (adaptado de Means 2013).<sup>(47)</sup>

### 6.3. Mecanismos Fisiopatológicos da Anemia Inflamatória

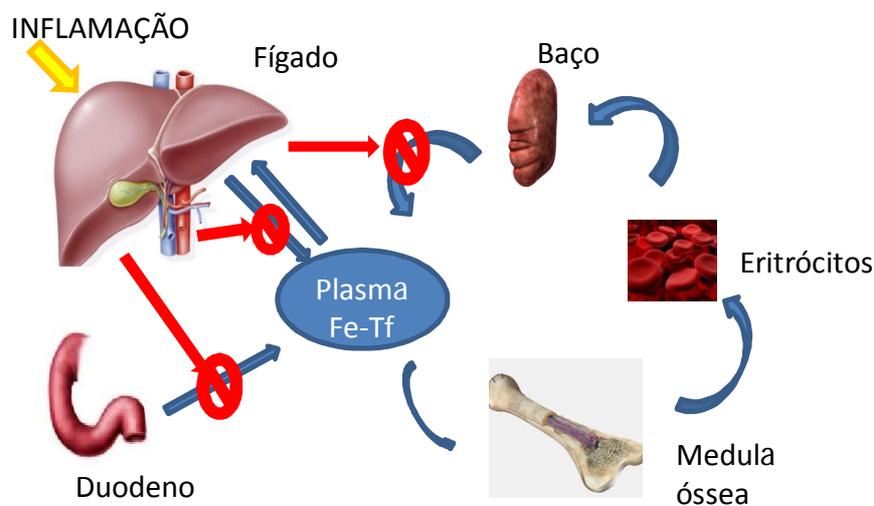
Os mecanismos patológicos deste tipo de anemia são múltiplos e complexos, relacionando-se com uma diminuição de produção de EPO e com um aumento generalizado das citocinas inflamatórias que interferem tanto com a produção e atividade da EPO como com a disponibilidade de ferro e crescimento dos precursores eritróides.<sup>(50)</sup> O fator major deste tipo de anemia é a limitação na disponibilidade de ferro, parâmetro comprovado cientificamente em estudos que observaram um aumento de zinco ligado à protoporfirina (alternativa ao ferro na síntese do heme), uma diminuição do número de sideroblastos nos precursores eritróides e uma resistência à terapia com EPO só ultrapassada com ferro endovenoso. Outras etiologias implicadas nesta anemia podem estar relacionadas com flebotomias diagnósticas e outras perdas hemorrágicas.<sup>(21, 22, 46-48)</sup>

### 6.3.1. Sequestro de ferro

A maior parte do ferro disponível para utilização pelo organismo humano é proveniente dos macrófagos envolvidos na reciclagem de eritrócitos, a absorção duodenal é de apenas 1-2mg/ dia, sendo a reserva hepática variável. A hipoferritinemia surge como uma resposta adaptativa do organismo durante uma qualquer agressão, constituindo-se como uma defesa durante um estado de infecção ou inflamação que reduz a disponibilidade de ferro para microrganismos patogênicos.<sup>(45, 47-49, 53)</sup>

### 6.3.2. Hepcidina

A hepcidina, um peptídeo produzido no fígado e excretado na urina, é o grande regulador do metabolismo do ferro.<sup>(7, 31, 53)</sup> Esta molécula tem como função ligar-se à ferroportina (proteína transmembranar de transporte de ferro), induzindo a sua destruição por fenómenos de endocitose e proteólise; uma vez que a ferroportina presente nos enterócitos do duodeno, nos macrófagos do sistema reticuloendotelial e nos hepatócitos, é o único transportador de ferro para a corrente sanguínea, a sua inibição vai resultar numa diminuição do ferro disponível, aumentando no citoplasma sob a forma de ferritina **(Diagrama 2)**.<sup>(16, 24, 45-48)</sup>



**Diagrama 2:** Vias pelas quais a hepcidina, induzida pela inflamação, causa hipoferritinemia. A longo prazo vai limitar a disponibilidade de ferro e afetar a eritropoiese, resultando em anemia inflamatória (adaptado de Ganz 2009).<sup>(48)</sup>

O aumento da produção de hepcidina pode ser determinado geneticamente ou por doenças não inflamatórias. No entanto, neste contexto, interessa explicar por que vias se assiste a um aumento deste peptídeo.<sup>(46, 49)</sup> O principal promotor desta sobreprodução é comprovadamente a IL-6, no entanto, outras citocinas inflamatórias poderão contribuir para este fenómeno. A IL-6 regula a síntese de hepcidina através da transcrição da via JAK-STAT, ativada por fenómenos sistémicos inflamatórios mas também por doenças como a artrite crónica juvenil, a síndrome de *Castleman* ou o cancro do ovário. Em modelos animais, tratamentos com um anticorpo anti recetor de IL-6 provocou uma diminuição dos níveis de hepcidina e uma remissão da anemia. Este contexto ajuda também a relacionar este diagnóstico de anemia com o aumento de citocinas característico do processo de envelhecimento.<sup>(28, 45, 48, 50, 53)</sup>

A regulação da expressão da hepcidina é também influenciada pelas *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), provocando o aumento da sua síntese através da via transcricional SMAD. Outra proteína suspeita neste contexto é a hemojuvelina, cuja ausência parece originar baixos níveis de hepcidina, no entanto, e inesperadamente, esta proteína é inibida por fenómenos inflamatórios via TNF- $\alpha$ . Quanto a estes dois últimos mecanismos descritos, ainda não se percebeu se esta ativação tem efeito relevante nas anemias inflamatórias.<sup>(48, 50)</sup>

Relativamente à ferroportina, embora o seu principal regulador seja a hepcidina, pensa-se que poderá ser controlada por outros mecanismos, uma vez que está provado que a sua expressão é afetada por estados infecciosos e por fenómenos inflamatórios e de *stress* oxidativo.<sup>(48)</sup>

### 6.3.3. Diminuição da vida dos eritrócitos

De todas as causas identificadas de anemia inflamatória, esta é a mais difícil de esclarecer, sendo a menos estudada e aquela cujo mecanismo menos se compreende – somente alguns estudos em modelos animais comprovam um aumento do turnover de glóbulos vermelhos.<sup>(51)</sup> Está demonstrada uma redução do tempo de vida dos eritrócitos não explicada por nenhum defeito estrutural do glóbulo vermelho, sendo genericamente atribuída ao aumento das citocinas inflamatórias, nomeadamente a IL-1 e a IL-6, que vão induzir um aumento de atividade dos macrófagos na eritrofagocitose.<sup>(45-47, 49)</sup>

### 6.3.4. Défice de proliferação dos progenitores eritróides

O envelhecimento, por si só, determina uma diminuição de capacidade de produção de elementos celulares sanguíneos. Neste caso da anemia inflamatória existem alterações ao nível do crescimento e diferenciação dos precursores eritróides, que se devem essencialmente a duas razões: à diminuição da produção de EPO e ao efeito inibitório das citocinas inflamatórias na medula óssea.<sup>(2, 45, 47)</sup> A EPO vê diminuída a sua produção em estados inflamatórios, que determinam a sua menor afinidade para órgãos-alvo e são potenciais causadores de dano nas células que a produzem. Por sua vez, uma EPO reduzida vai originar a retenção de ferro no sistema reticuloendotelial e regular os níveis de hepcidina.<sup>(45)</sup>

Está também definido que o aumento da produção de sinalizadores inflamatórios como o TNF- $\alpha$ , o IFN- $\delta$ , a interleucina-1 e a interleucina-6 influenciam as células formadoras de colónias eritróides.<sup>(7, 31, 47)</sup> Ou seja, nestes doentes existe uma elevação destas moléculas inflamatórias, observando-se um valor de EPO moderadamente elevado que ainda assim não compensa as necessidades do organismo.<sup>(54)</sup> Neste contexto, a IL-6 inibe a eritropoiese por potenciar fenómenos de apoptose nos precursores eritróides, o

TNF- $\alpha$  parece ser capaz de provocar um dano direto nessas células, no entanto, o maior responsável parece ser o interferon gama que reduz a resposta destas células à EPO e regula a expressão do respetivo recetor nas membranas das células eritróides progenitoras.<sup>(20, 28, 45, 53, 55)</sup>

### 6.3.5. Insuficiência e resistência à EPO

Na população mais idosa assiste-se a um fenómeno de resistência à EPO por parte da célula progenitora hematopoética.<sup>(5, 46, 47)</sup> Este facto é consequência da inflamação e de situações de doença renal, tendo importância quando relacionado com as terapêuticas para a anemia. Alguns estudos dizem que também o aumento de expressão de hepcidina e a limitação de disponibilidade em ferro contribuem para esta resistência.<sup>(48)</sup>

O *Baltimore Longitudinal study* afirma que em doentes saudáveis o envelhecimento por si só determina um aumento dos níveis de EPO, dada a sua progressiva resistência, maior em pessoas saudáveis<sup>(3, 5, 16)</sup> Este processo é sugestivo de que a anemia inflamatória é o resultado de uma falha de compensação por parte da EPO.<sup>(20, 28)</sup> Duas vias foram propostas para explicar o seu aumento com a idade: por um lado, o aumento da expressão de citocinas inflamatórias com a idade que induzem a sua resistência, por outro ponto de vista, as próprias células hematopoéticas formadoras de colónias apresentam um decréscimo de atividade.<sup>(16, 28, 51)</sup>

O TNF- $\alpha$  e a IL-1 têm um papel de destaque na produção de EPO, provocando a supressão direta da sua produção, através de elementos celulares como monócitos e macrófagos.<sup>(46, 53)</sup> Outra eventual causa deste decréscimo é a inibição por parte de medicamentos como por exemplo os inibidores da enzima de conversão da angiotensina. A polimedicação é muito comum no idoso podendo ser um fator causador ou agravante de anemia, tendo uma ação tóxica direta na medula óssea.<sup>(3, 5, 36)</sup>

## 6.4. Diagnóstico da anemia inflamatória

O diagnóstico de anemia inflamatória é clínico e laboratorial e implica a exclusão de outras causas, tarefa complicada devido às comorbidades frequentemente associadas.<sup>(45, 53, 54)</sup> O estado inflamatório é primariamente avaliado por marcadores inflamatórios como a proteína C reativa e a velocidade de sedimentação, marcadores inespecíficos mas validados cientificamente para uma avaliação inicial. Existe no entanto a possibilidade de afetarem a análise do doseamento dos biomarcadores do metabolismo férico. Nestas situações é importante perceber também que pode existir sobreposição de patologias e/ou etiologias, ocorrendo também sobreposição da semiologia.<sup>(54, 56)</sup> Neste contexto, a obesidade tem sido associada a anemia inflamatória dado que se associa a níveis aumentados de hepcidina e a hipoferritinemia, condicionando a libertação de ferro e a resposta imunológica; assim, alguns estudos já demonstraram o impacto da perda de peso e da restrição calórica tanto na disponibilidade do ferro como no sistema imunitário.<sup>(5, 45, 57)</sup>

Em termos laboratoriais recorreremos ao hemograma e aos índices eritrocitários Volume Corpuscular Médio e Hemoglobina Corpuscular Média e obtemos resultados compatíveis com uma anemia geralmente moderada, normocrômica e normocítica (**Diagrama 3 - diagnóstico diferencial de anemia normocítica**), com contagem de reticulócitos baixa que portanto, resulta de um défice de produção, estando associada uma qualquer doença inflamatória crónica.<sup>(45, 49, 51, 53)</sup> Como já referido, o arrastar desta situação pode resultar numa anemia mais grave, microcítica e hipocrômica (**Diagrama 4 - diagnóstico diferencial de anemia microcítica**).<sup>(45, 50)</sup> Os diagramas 3 e 4 referem-se aos passos fundamentais de um diagnóstico do tipo de anemia, excluindo-se neste particular os múltiplos diagnósticos diferenciais que poderão envolver os mesmos passos

na investigação clínica do doente. O RDW pode estar aumentado indicando heterogeneidade da população eritrocitária, valores relacionáveis com o *stress* inflamatório e com a indisponibilidade de ferro.<sup>(51)</sup> Observa-se geralmente uma hipoferritinemia na presença de reservas de ferro normais ou elevadas. Assim, os parâmetros clínicos e ferro sérico são os grandes pilares do diagnóstico de anemia da doença crónica (**Tabela 13**). Nesta, analiticamente vai existir uma saturação da hemoglobina em ferro baixa com altos níveis de ferritina e uma capacidade de ligação ao ferro baixa.<sup>(3, 20, 21, 45, 49, 51)</sup>

Teste laboratorial	Valores normais	Défice de ferro	Anemia inflamatória
Ferro Sérico ug/dl	60-100	<60	<60
Capacidade de ligação ao ferro ug/dl	250-400	>400	<250
Saturação da transferrina %	20-60	>16	<20
Ferritina sérica ng/dl	100-300	<100	>100

**Tabela 13:** Diferencial de resultados laboratoriais entre anemia por défice de ferro e anemia inflamatória (adaptado de Gabrilove 2005).<sup>(21)</sup>

Podem também observar-se aumento dos níveis de plaquetas, neutrófilos, monócitos e fibrinogénio, evidenciando um estado inflamatório ou infeccioso.<sup>(51, 53)</sup> Neste contexto de inflamação existem também testes individuais *ELISA* para dosear as diferentes interleucinas, o que pode servir para atestar o diagnóstico e compreender os mecanismos fisiopatológicos do mesmo mas sempre com baixa especificidade.<sup>(51, 54)</sup>

Pensou-se que o doseamento sérico de hepcidina poderia ser a chave deste diagnóstico, evidenciando pequenas alterações do estado inflamatório e da sua consequente maior ação, no entanto, tal utilidade ainda não foi comprovada, existindo estudos contraditórios. Na generalidade aceita-se que não existe correlação clínica entre os níveis de hepcidina, outros parâmetros laboratoriais avaliados e correspondência com o tipo de anemia.<sup>(16, 46, 50, 56)</sup> Atualmente tentam medir-se as suas concentrações na urina,

no entanto são métodos dispendiosos e ainda com validade discutível.<sup>(45, 51)</sup> Przybyszewska *et al.* num estudo em 65 indivíduos tentou ainda verificar a utilidade da prohepcidina no diagnóstico diferencial entre anemia do déficit de ferro e anemia inflamatória, no entanto, os valores séricos desta substância eram idênticos nos doentes com as duas formas de anemia, concluindo acerca da sua inutilidade para a prática clínica.<sup>(56)</sup>

Os vários exames laboratoriais realizados para diagnosticar este tipo de anemia encontram-se estratificados nos diagramas 3 e 4, que evidenciam estratégias diagnósticas para anemias micro e normocíticas, as duas apresentações mais prováveis na anemia inflamatória.<sup>(17)</sup>

O recetor da transferrina (sTfR) tem sido utilizado em combinação com a ferritina (sFt) de forma a distinguir entre anemia inflamatória e anemia por déficit de ferro. A literatura diverge nos valores de *cut-off* deste parâmetro, a evidência mais recente sugere que  $sTfR/\log sFt < 1$  indica anemia inflamatória e  $sTfR/\log sFt > 2$  pode indicar uma associação das duas etiologias. Valores mais elevados podem indicar somente anemia por déficit de ferro.<sup>(45, 46, 51)</sup>

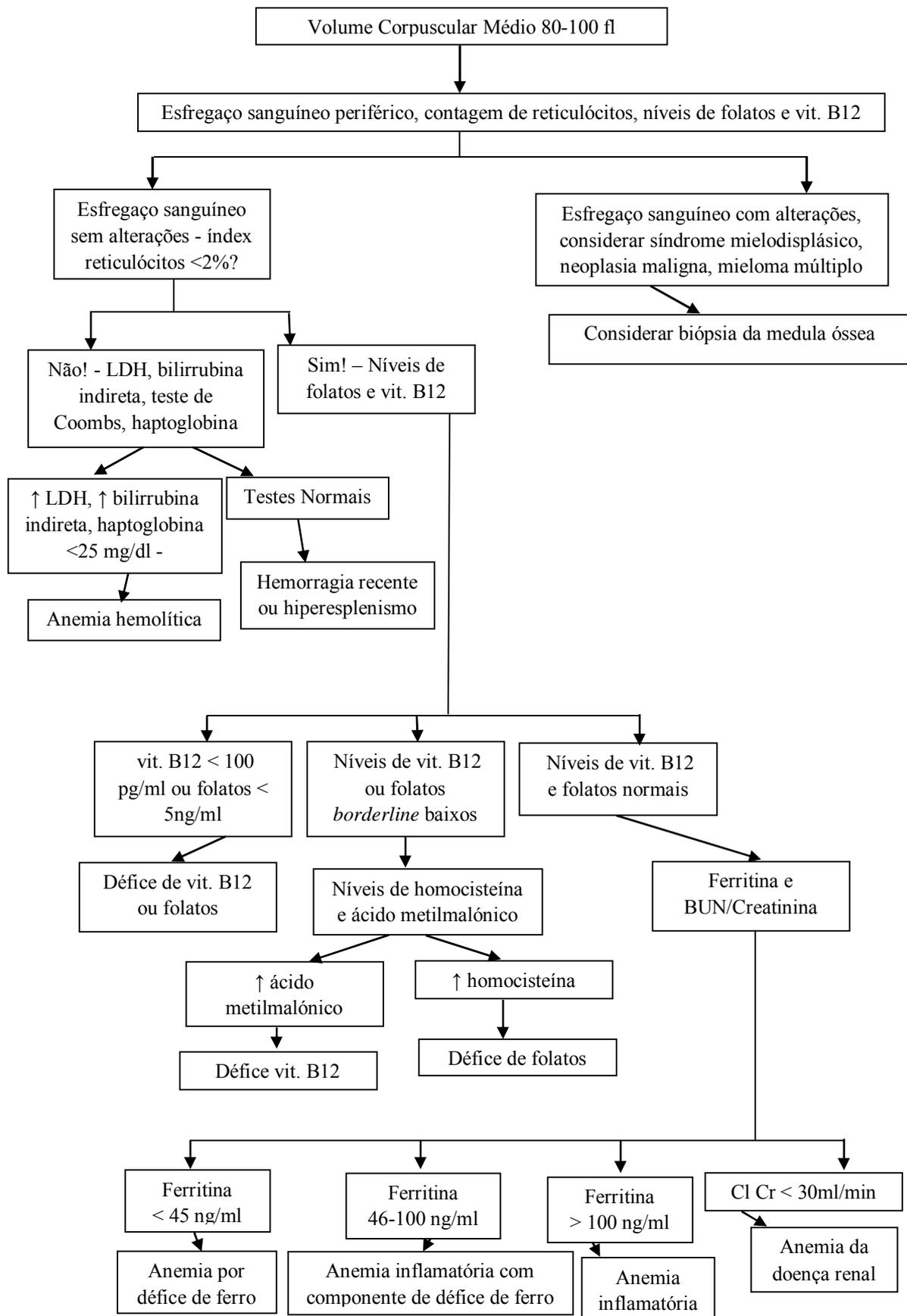
O aspirado de medula óssea continua a ser considerado *gold standard* na abordagem geral ao diagnóstico de anemia complexa. Esta técnica permite claramente distinguir anemia inflamatória de anemia por déficit de ferro. No déficit de ferro, as reservas de ferro estão esgotadas tanto nos progenitores eritróides como nos macrófagos. Na anemia inflamatória observam-se reservas aumentadas de ferro nos macrófagos, contrariamente ao que se observa nos precursores eritróides onde o ferro se encontra diminuído ou ausente. Esta técnica vai ainda permitir a investigação de outras patologias, nomeadamente mielodisplásicas, avaliando a população celular da medula óssea

quantitativamente, qualitativamente e em termos de proporção e ambiente de crescimento.<sup>(23, 24, 46, 54)</sup>

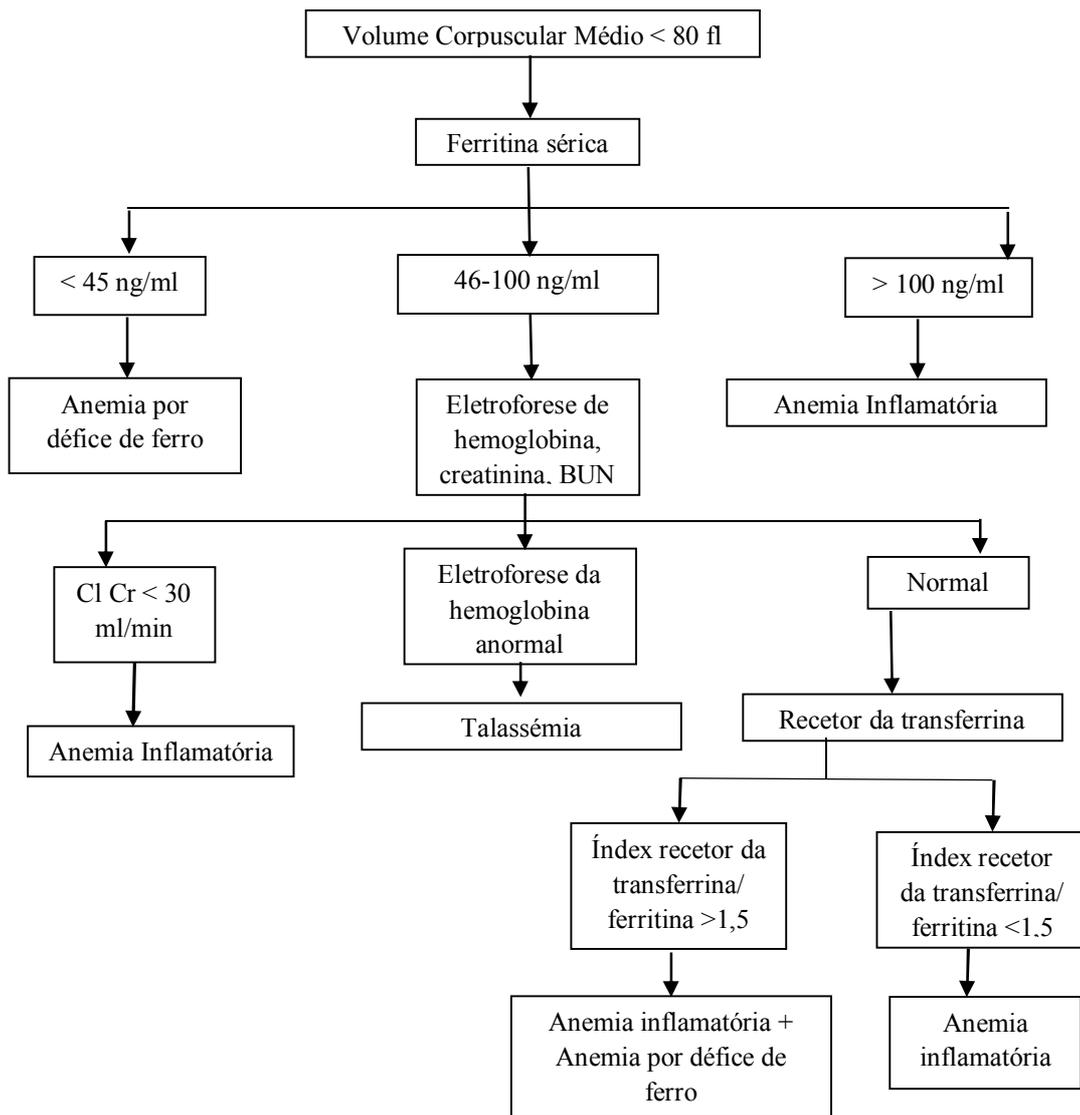
Em resumo, os exames mais adequados para diagnosticar anemia inflamatória são os marcadores do ferro, com baixo ferro sérico, baixa percentagem de saturação da transferrina e ferritina aumentada (**Tabela 14**). A biópsia da medula óssea só deve ser realizada se existirem sinais de alarme ou suspeita de patologia primária da medula.<sup>(24, 53)</sup>

	<b>Anemia inflamatória</b>	<b>Anemia défice de ferro</b>	<b>AI com ADF</b>
Ferro	↓	↓	↓
Transferrina	↓/N	↑	↓
Saturação da transferrina	↓	↓	↓
Ferritina	N/↑	↓	↓/N
sTR	N	↑	N/↑
sTR/log ferritina	↓ (<1)	↑ (>2)	↑ (>2)
níveis de citocinas (IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ ; IFN- $\delta$ )	↑	N	↑
Hepcidina	↑	↓	N/↓

**Tabela 14:** Diferencial de resultados laboratoriais genérico entre anemia por défice de ferro e anemia inflamatória (adaptado de Poggiali 2014).<sup>(45)</sup>



**Diagrama 3:** Esquema do diagnóstico diferencial de anemia normocítica e respetivos exames laboratoriais (adaptado de Bross 2010).<sup>(17)</sup>



**Diagrama 4:** Esquema do diagnóstico diferencial de anemia microcítica e respetivos exames laboratoriais (adaptado de Bross 2010).<sup>(17)</sup>

## 7. TRATAMENTO

A literatura relativa a *guidelines* para o tratamento desta condição na população idosa é escassa. A indicação primária é que o tratamento desta condição implica um grande discernimento clínico no que se refere à identificação da sua etiologia e posterior correção da causa, este será o passo terapêutico fundamental.<sup>(5, 8, 19, 46)</sup> No entanto, algumas doenças crônicas não têm um tratamento específico e portanto pode ser complicado intervir, particularmente em doentes com polipatologia. Existem ainda assim várias modalidades terapêuticas disponíveis com investimento considerável em novas formas de tratamento para este tipo de anemia (**Tabela 16**).<sup>(19, 20, 50, 54)</sup>

De um modo geral ainda não existem estudos concordantes e conseqüentemente verifica-se a ausência de critérios para orientar o tipo de tratamento consoante avaliações laboratoriais ou doenças identificadas.<sup>(7)</sup> Sugerem-se níveis de hemoglobina não inferiores a 11g/dl, no entanto, se a anemia for moderada ou assintomática não é obrigatório qualquer tratamento.<sup>(21, 46, 54)</sup>

### 7.1. Terapias de substituição

Terapias de substituição com ferro, vitamina B12 e folatos podem ser opção em alguns casos dependendo da investigação laboratorial, como forma de disponibilizar substrato ao processo de eritropoiese.<sup>(29, 34)</sup> O ferro oral ou endovenoso está indicado em várias situações sendo das terapias mais utilizadas e úteis (**Tabela 16**).<sup>(50, 53)</sup> O ferro endovenoso potencia a ação da EPO mas embora possa ter indicações específicas e ação mais eficaz, pode originar para sobrecarga de ferro e contribuir para a supressão de produção de EPO, promover infeções, o processo de aterosclerose e a carcinogénese.<sup>(5, 19, 45, 46, 48, 49, 53)</sup>

## 7.2. Agentes estimulantes eritropoiéticos

Agentes eritropoiéticos como a Epoietina e Darbopoiatina além de estimularem a eritropoiese pensa-se que poderão ter uma ação direta na inibição da hepcidina (**Tabela 15**).<sup>(3, 21, 34, 45, 53, 55)</sup> Existem alguns estudos nos quais já se demonstrou o benefício da utilização destes agentes no tratamento de anemia associada a doenças como artrite reumatóide, VIH, insuficiência renal, colite ulcerosa e neoplasias, no entanto, nenhum destes estudos foi realizado apenas em indivíduos com mais de 65 anos.<sup>(45, 46, 55)</sup> É também recomendada a utilização destes agentes em anemias graves e em doentes de cirurgia eletiva.<sup>(34)</sup> Outros estudos apontam já para uma eficácia no aumento dos níveis de hemoglobina associando-se a melhorias na qualidade de vida.<sup>(3, 11, 20, 21, 43)</sup>

<b>Indicações da FDA</b>	Doentes com anemia da doença renal com níveis de hemoglobina de 10-12 g/dl Doentes com níveis de hemoglobina <10g/dl que estão em tratamentos de quimioterapia
	Doentes com anemia secundária a VIH secundária a Zidovudina Doentes com cirurgia eletiva que correm o risco de necessitar de transfusões sanguíneas
<b>Indicações Medicare</b>	Doentes com síndromes mielodisplásicas Doentes em tratamento para a hepatite C Doença inflamatória intestinal Artrite Reumatóide Lupus Eritematoso Sistémico

**Tabela 15:** *Guidelines* para a utilização de agentes estimulantes eritropoiéticos em doentes com anemia (adaptado de Bross 2010).<sup>(17)</sup>

No entanto, estes agentes não são desprovidos de riscos não sendo alguns deles aprovados pela FDA.<sup>(53)</sup> Um estudo randomizado que durou 32 semanas e que questionava alterações após administração de eritropoietina relativamente a um grupo de controlo, concluiu que as elevações da hemoglobina eram estatisticamente significativas no grupo experimental com benefícios ao nível da fadiga e sem aumento de toxicidade ou eventos trombóticos.<sup>(20, 55)</sup> Por sua vez, Barbera e Thomas 2010, relatam a sua

preocupação com a utilização destes agentes, afirmando que podem aumentar o risco de eventos trombóticos e também acelerar a progressão de cancro, originando uma diminuição da sobrevida.<sup>(5, 45, 58)</sup>

### **7.3. Vitamina D**

Foi investigado o eventual papel da vitamina D na modulação das vias inflamatórias relacionadas com a anemia inflamatória dado que estes dois parâmetros surgiam estatisticamente associados. Tal relação prende-se com a via do TNF- $\alpha$ , tendo a vit. D a capacidade de a reverter parcialmente através da modulação do *NFkB*, estimulando a célula hematopoética.<sup>(50)</sup> De momento investiga-se o potencial terapêutico da vit. D e também dos ácidos gordos  $\Omega 3$  na anemia inflamatória e seu efeito profilático em patologias neoplásicas e cardiovasculares.<sup>(36, 45)</sup>

### **7.4. Transfusão sanguínea**

Os critérios para recorrer a uma transfusão sanguínea são ainda limitados e fortemente contestados.<sup>(34)</sup> Para anemias ligeiras, não existe um valor de hemoglobina para o qual esteja aconselhada inequivocamente a transfusão. Valores de hemoglobina <10g/dL podem ser incapacitantes para determinados doentes e não o ser para outros; observa-se uma grande variedade individual, e é em função desta que se toma uma decisão clínica. Os principais fatores nesta decisão são a existência de patologia cardíaca, pulmonar ou renal subjacente ou o aparecimento de sintomatologia aguda.<sup>(7, 34, 49)</sup> Um estudo mais recente aponta para a necessidade de transfusão de forma a manter valores estáveis de hemoglobina 9-10 g/dl com indicação terapêutica em doentes crónicos sintomáticos com hemoglobina inferior a 6-8g/dl, dependendo da bibliografia consultada.<sup>(19, 34, 50)</sup>

## 7.5. Novas terapias em estudo

Os novos desenvolvimentos científicos nesta área focam-se na modulação dos recetores da EPO, interferindo na sinalização desta via de forma a estimular a sua produção.<sup>(55)</sup> Segundo alguns autores pode ser mais benéfico modular estes recetores que basear a terapia em EPO. O peptídeo peguilado Peginasatide é um potente estimulante da eritropoiese já utilizado no tratamento na anemia associada à doença renal, no entanto, foi retirado do mercado por provocar reações de anafilaxia.<sup>(55)</sup>

Sendo a produção de EPO estimulada por hipoxia detetada nas células do rim, poder-se-á estimular outros órgãos como o fígado a desenvolver a sua produção pela modulação da transcrição de genes que regulam vias de resposta à hipoxia. Esta alternativa pode ser conseguida através de inibidores da propil-hidroxilase, cujos testes iniciais são promissores, no entanto, terão outras consequências uma vez que os genes envolvidos regulam outras funções fisiológicas que poderão ter consequências ao nível do estado geral inflamatório e da progressão de cancro.<sup>(55)</sup>

Uma outra opção para estimular a eritropoiese é a inibição do grupo de proteínas GDF11. Esta ação é eficaz com o Sotatercept, um medicamento desenvolvido para a osteoporose, que provoca um aumento da hemoglobina e de eritrócitos, sendo, no entanto, necessários mais estudos para perceber a sua eficácia e segurança.<sup>(55)</sup>

Ainda nesta linha de raciocínio, a IgA1 humana tem a capacidade de interagir com o recetor 1 da transferrina e aumentar a expressão do recetor da EPO. Outra potencial terapia refere-se à administração de isocitrato que consegue reduzir as vias de sinalização inflamatória associadas à restrição de ferro causada pela hepcidina.<sup>(55)</sup>

Reconhecendo que a IL-6 tem um papel fundamental na gênese desta anemia, anticorpos anti IL-6 estão já a ser estudados para tratamento de estados inflamatórios, com bons resultados em modelos animais anêmicos. Um exemplo é o Tocilizumab, um medicamento utilizado na artrite reumatóide que demonstrou ter a capacidade de rapidamente aumentar os níveis de hemoglobina nestes doentes.<sup>(53)</sup> Neste contexto, pensa-se também em criar terapias com antagonistas da hepcidina, da hemojuvelina e da BMP6. Existem já alguns estudos a decorrer para o desenvolvimento de medicamentos que possam alterar a ação da hepcidina dado o seu papel fulcral na gênese da anemia em idade geriátrica.<sup>(6, 45, 48, 50)</sup>

<b>Tipos de terapia</b>	<b>Descrição</b>	<b>Dosagem</b>
Convencional	Transfusão sanguínea	1-2 U, de acordo com o senso clínico
	Ferro EV com agentes estimulantes eritropoiéticos	Ferro 100mg/dose
		Teste de dextrano de ferro 25mg seguido de 500-2000mg
	Agentes estimulantes eritropoiéticos	Epoietina- alfa, beta 20000 a 60000U semanalmente
		Darbopoietina 300ug a cada 3 semanas se Hb<11g. Dose de manutenção se Hb>12g/dl
Experimental	Anticorpos Monoclonais	mAb2.7 e Ab12B9m
	Antagonistas diretos da hepcidina	
	Inibidores BMP-HJV-SMAD	LDN-193189
	Antagonistas IL6	Tocilizumab e Siltuximab
	Inibidores JAK-STAT	AG490 e PpYLKTK
	Estabilizadores/Agonistas da ferroportina	Anticorpo monoclonal anti-ferroportina

**Tabela 16:** Opções de tratamento na anemia inflamatória (adaptado de Gangat 2013).<sup>(50)</sup>

Alguns autores especulam ainda sobre o eventual papel das Estatinas nesta patologia, enquanto medicamento com propriedades anti inflamatórias com o objetivo de reduzir eventos cardiovasculares. Outra incógnita reside no Salsalato, um salicilato não acetilado que induz uma potente inibição da via do gene *NFkB*, e quem tem sido já utilizado para reduzir inflamação em doentes obesos com alterações glicémicas.<sup>(5)</sup> O ponto de unanimidade comum a vários autores reside na necessidade de melhorar

algoritmos diagnósticos de modo a posteriormente aplicar terapêuticas indicadas para cada um deles.<sup>(13)</sup>

Sendo a anemia em idade geriátrica uma condição tratável, torna-se imperativo tratar a doença dado que pode em muito ajudar os doentes a melhorar as suas condições de vida. Desta forma torna-se desejável que tanto os clínicos como a indústria farmacêutica estejam despertos para esta situação.<sup>(11)</sup>

## **7.6. Follow-up**

A eficácia do tratamento deve ser avaliada não só pelos exames laboratoriais correspondentes mas também através da avaliação da capacidade física recorrendo a testes que possam aferir força muscular, equilíbrio, tempos de marcha e atividades da vida diária. Adicionalmente podem também utilizar-se instrumentos que meçam qualidade de vida (*Short Form-36 Health Survey e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Anaemia*), para que possamos verificar o impacto da terapia na vida do doente.<sup>(5)</sup>

## 8. CONCLUSÃO

Após a revisão da literatura pertinente nesta área podemos agora ter uma ideia mais fundamentada e abrangente relativamente ao diagnóstico de anemia na população idosa. A anemia é uma condição de saúde cuja prevalência aumenta com a idade, situação que relacionada com o progressivo envelhecimento da população, trará novos desafios à Medicina num futuro próximo. Alguns fatores de risco como o envelhecimento, doença renal, doenças cardiovasculares, doenças imunológicas e reumatológicas encontram-se intimamente ligadas ao diagnóstico de anemia, podendo apresentar-se como causa. O género masculino embora referido com mais apetência para esta condição, parece não ter uma predominância assim tão comprovada quando analisados vários estudos epidemiológicos desta área. Os próprios valores limite de hemoglobina para classificação de anemia parecem não ser adequados à população geriátrica, dado que os valores ótimos são estabelecidos num limite superior, condição definida como a ausência de risco aumentado de desenvolver doença.

A sobreposição de múltiplas entidades patológicas é o fator primordial de dificuldade diagnóstica, ainda assim, relativamente a 1/3 dos doentes não é conhecida causa para a sua anemia, situação que faz ponderar acerca da adequação dos protocolos existentes.

A anemia inflamatória, dependendo de fenómenos sistémicos e ativação de múltiplas vias de sinalização, é de difícil definição dado que múltiplas entidades patológicas podem estar presentes. Neste particular, de notar que nem todas as vias de modulação são compreendidas, que se desconhece a interação entre as múltiplas doenças e essas vias, que a medicação e alimentação são fatores ainda não completamente esclarecidos e estudados.

A inflamação sistémica e a sua ação potenciadora da hepcidina ocupam um papel central da génese da anemia inflamatória promovendo o sequestro de ferro, a diminuição da atividade da medula óssea e dos eritrócitos e a resistência à EPO.

A anemia inflamatória é uma condição subvalorizada clinicamente mas que surge associada de forma estatisticamente significativa a um aumento de mortalidade e ao risco de doenças cardiovasculares e neurológicas. Contribui ainda para o aumento de hospitalizações, do risco de queda e fratura, para a diminuição da capacidade funcional e qualidade de vida, tendo assim custos económicos associados aos cuidados de saúde, custos sociais e psicológicos tanto para o doente idoso como para os seus cuidadores.

A terapêutica da anemia inflamatória foca-se primordialmente no tratamento da causa subjacente, no entanto, frequentemente se assiste a um desconhecimento da causa ou à não existência de tratamento. O tratamento secundário é ainda demasiado empírico nestes doentes, verificando-se a existência de um número reduzido de linhas orientadoras. Embora existam terapias eficazes, por um lado não está definido quando devem ser utilizadas, por outro são tratamentos que nem sempre atingem a causa do problema.

Na prática clínica é recomendável que sejam avaliados parâmetros físicos e cognitivos nestes doentes, para determinar se a anemia se constitui como um fator de risco individual e para posteriormente se perceber o impacto do tratamento na sua vida.

É recomendável o investimento sério em investigação futura nesta área, perceber os mecanismos fisiopatológicos relacionados com o envelhecimento e com os respetivos fenómenos inflamatórios e de que forma os mesmos interagem contribuindo para o decréscimo dos valores de hemoglobina, é o ponto de partida para a criação de terapias mais específicas e eficazes, capazes de trazer benefício ao doente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verissimo MT. Geriatria Fundamental: Lidel; 2014.
2. Tallis R, Fillit H. Brocklehurst's Textbook of Geriatric medicine and Gerontology. 6th ed: Marban; 2005.
3. Balducci L, Ershler WB, Krantz S. Anemia in the elderly-clinical findings and impact on health. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2006 May;58(2):156-65. PubMed PMID: 16387511.
4. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:1187-96. PubMed PMID: 25092968. Pubmed Central PMCID: 4113572.
5. Merchant AA, Roy CN. Not so benign haematology: anaemia of the elderly. *British journal of haematology*. 2012 Jan;156(2):173-85. PubMed PMID: 22050828. Pubmed Central PMCID: 3245355.
6. Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts. *Haematologica*. 2014 Jul;99(7):1127-30. PubMed PMID: 24986873. Pubmed Central PMCID: 4077071.
7. Kheir F, Haddad R. Anemia in the elderly. *Disease-a-month : DM*. 2010 Aug;56(8):456-67. PubMed PMID: 20800755.
8. Bhasin A, Rao MY. Characteristics of anemia in elderly: a hospital based study in South India. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2011 Mar;27(1):26-32. PubMed PMID: 22379291. Pubmed Central PMCID: 3102504.
9. Chalmers KA, Knuiman MW, Divitini ML, Bruce DG, Olynyk JK, Milward EA. Long-term mortality risks associated with mild anaemia in older persons: the Busselton Health Study. *Age and ageing*. 2012 Nov;41(6):759-64. PubMed PMID: 23019140.
10. Juarez-Cedillo T, Basurto-Acevedo L, Vega-Garcia S, Manuel-Apolinar L, Cruz-Tesoro E, Rodriguez-Perez JM, et al. Prevalence of anemia and its impact on the state of frailty in elderly people living in the community: SADEM study. *Annals of hematology*. 2014 Dec;93(12):2057-62. PubMed PMID: 25005679.
11. Paltiel O, Clarfield AM. Anemia in elderly people: Risk marker or risk factor? *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009 Aug 4;181(3-4):129-30. PubMed PMID: 19635750. Pubmed Central PMCID: 2717678.
12. Pautas E, Siguret V, Kim TM, Chaïbi P, Golmard JL, Gouronnec A, et al. Anemia in the elderly: usefulness of an easy and comprehensive laboratory screen. *Annales de biologie clinique*. 2012 Nov-Dec;70(6):643-7. PubMed PMID: 23207807.
13. den Elzen WP, Gussekloo J. Anaemia in older persons. *The Netherlands journal of medicine*. 2011 Jun;69(6):260-7. PubMed PMID: 21868809.
14. Silva CL, Lima-Costa MF, Firmo JO, Peixoto SV. [Hemoglobin level in older adults and the association with nutritional status and use of health services: the Bambui Project]. *Cadernos de saude publica*. 2012 Nov;28(11):2085-94. PubMed PMID: 23147950. Nivel de hemoglobina entre idosos e sua associacao com indicadores do estado nutricional e uso de servicos de saude: Projeto Bambui.
15. Umegaki H, Yanagawa M, Endo H. Association of lower hemoglobin level with depressive mood in elderly women at high risk of requiring care. *Geriatrics & gerontology international*. 2011 Jul;11(3):262-6. PubMed PMID: 21199233.

16. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood cells, molecules & diseases*. 2011 Feb 15;46(2):159-65. PubMed PMID: 21208814.
17. Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in older persons. *American family physician*. 2010 Sep 1;82(5):480-7. PubMed PMID: 20822082.
18. Petrosyan I, Blaison G, Andres E, Federici L. Anaemia in the elderly: an aetiological profile of a prospective cohort of 95 hospitalised patients. *European journal of internal medicine*. 2012 Sep;23(6):524-8. PubMed PMID: 22863429.
19. Andres E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder. *Geriatrics & gerontology international*. 2013 Jul;13(3):519-27. PubMed PMID: 23253055.
20. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood reviews*. 2006 Jul;20(4):213-26. PubMed PMID: 16472893.
21. Gabrilove J. Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best practice & research Clinical haematology*. 2005;18(3):417-22. PubMed PMID: 15792915.
22. Ershler WB. Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003 Mar;51(3 Suppl):S18-21. PubMed PMID: 12588568.
23. Lewis SM, Bain BJ, Bates I, Dacie JV, Dacie JV. *Dacie and Lewis practical haematology*. 10th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006. xiii, 722 p. p.
24. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Fundamentos em Hematologia*. 6<sup>a</sup>, editor: Artmed; 2013.
25. Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L, et al. Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study. *Neurology*. 2013 Aug 6;81(6):528-33. PubMed PMID: 23902706. Pubmed Central PMCID: 3775683.
26. Beghe C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *The American journal of medicine*. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:3S-10S. PubMed PMID: 15050882.
27. Smith DL. Anemia in the elderly. *American family physician*. 2000 Oct 1;62(7):1565-72. PubMed PMID: 11037074.
28. Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:271-5. PubMed PMID: 21239805.
29. Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT, Wegner D. Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *European journal of clinical nutrition*. 2000 Nov;54(11):834-9. PubMed PMID: 11114677.
30. Geisel T, Martin J, Schulze B, Schaefer R, Bach M, Virgin G, et al. An etiologic profile of anemia in 405 geriatric patients. *Anemia*. 2014;2014:932486. PubMed PMID: 24707396. Pubmed Central PMCID: 3953485.
31. Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Seminars in hematology*. 2008 Oct;45(4):250-4. PubMed PMID: 18809095. Pubmed Central PMCID: 2586804.
32. Waalen J, von Lohneysen K, Lee P, Xu X, Friedman JS. Erythropoietin, GDF15, IL6, hepcidin and testosterone levels in a large cohort of elderly individuals with anaemia of known and unknown cause. *European journal of haematology*. 2011 Aug;87(2):107-16. PubMed PMID: 21535154.
33. Zilinski J, Zillmann R, Becker I, Benzing T, Schulz RJ, Roehrig G. Prevalence of anemia among elderly inpatients and its association with multidimensional loss of function. *Annals of hematology*. 2014 Oct;93(10):1645-54. PubMed PMID: 24870940.

34. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *American journal of hematology*. 2014 Jan;89(1):88-96. PubMed PMID: 24122955. Pubmed Central PMCID: 4289144.
35. Patel KV, Guralnik JM. Prognostic implications of anemia in older adults. *Haematologica*. 2009 Jan;94(1):1-2. PubMed PMID: 19118372. Pubmed Central PMCID: 2625415.
36. Berliner N. Anemia in the elderly. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2013;124:230-7. PubMed PMID: 23874029. Pubmed Central PMCID: 3715932.
37. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1996 Mar;27(3):347-54. PubMed PMID: 8604703.
38. Evans WJ. Physical function in men and women with cancer. Effects of anemia and conditioning. *Oncology*. 2002 Sep;16(9 Suppl 10):109-15. PubMed PMID: 12380960.
39. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):871-7. PubMed PMID: 11964594.
40. Terekeci HM, Kucukardali Y, Onem Y, Erikci AA, Kucukardali B, Sahan B, et al. Relationship between anaemia and cognitive functions in elderly people. *European journal of internal medicine*. 2010 Apr;21(2):87-90. PubMed PMID: 20206877.
41. Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2013 Sep;20(9):1234-40. PubMed PMID: 23647493.
42. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Bac B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Critical care*. 2001 Oct;5(5):265-70. PubMed PMID: 11737901. Pubmed Central PMCID: 83853.
43. Hardin SR. Anemia of chronic disease, older adults, and medicare. *Journal of gerontological nursing*. 2010 Oct;36(10):3-4. PubMed PMID: 20954598.
44. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005 Mar 15;105(6):2294-9. PubMed PMID: 15572589. Epub 2004/12/02. eng.
45. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: a unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *European journal of internal medicine*. 2014 Jan;25(1):12-7. PubMed PMID: 23988263.
46. Agarwal N, Prchal JT. Anemia of chronic disease (anemia of inflammation). *Acta haematologica*. 2009;122(2-3):103-8. PubMed PMID: 19907147.
47. Means RT, Jr. Anemia of inflammation: clinical insights from mechanisms. [Rinsho ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2013 Oct;54(10):1596-602. PubMed PMID: 24064808.
48. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Seminars in hematology*. 2009 Oct;46(4):387-93. PubMed PMID: 19786207. Pubmed Central PMCID: 2755591.
49. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2014 Aug;28(4):671-81, vi. PubMed PMID: 25064707. Pubmed Central PMCID: 4115203.
50. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Seminars in hematology*. 2013 Jul;50(3):232-8. PubMed PMID: 23953340.
51. Roy CN. Anemia of inflammation. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2010;2010:276-80. PubMed PMID: 21239806.

52. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *The New England journal of medicine*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23. PubMed PMID: 15758012.
53. Stein BL. The anemia of inflammation. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2012 Dec;18(8):437-42. PubMed PMID: 23211586.
54. Jane A. Little EJB, Jr., and Lawrence B. Gardner. *Hematology - Basic Principles and Practice*. 2013.
55. Sankaran VG, Weiss MJ. Anemia: progress in molecular mechanisms and therapies. *Nature medicine*. 2015 Mar;21(3):221-30. PubMed PMID: 25742458. Pubmed Central PMCID: 4452951.
56. Przybyszewska J, Zekanowska E, Kedziora-Kornatowska K, Boinska J, Cichon R, Porzych K. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2013;123(3):105-11. PubMed PMID: 23299925.
57. Dao MC, Meydani SN. Iron biology, immunology, aging, and obesity: four fields connected by the small peptide hormone hepcidin. *Advances in nutrition*. 2013 Nov;4(6):602-17. PubMed PMID: 24228190. Pubmed Central PMCID: 3823507.
58. Barbera L, Thomas G. Erythropoiesis stimulating agents, thrombosis and cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2010 Jun;95(3):269-76. PubMed PMID: 20219259.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Senhor Professor Doutor Manuel Veríssimo, pela sua orientação ao longo deste trabalho, pela sua disponibilidade permanente e pelos conselhos e esclarecimentos imprescindíveis à realização do mesmo.

Ao Dr. José Pedro Carda, pela sua disponibilidade infindável na busca de um resultado incontestável, pela sua extraordinária qualidade enquanto professor e orientador e pela sua excecional competência enquanto médico.

A todos os meus amigos e colegas, pelas aprendizagens de corredor de todos os dias, académicas ou pessoais, pela presença e suporte nas batalhas de todos os dias, na vitória contra um sistema do aleatório.

Aos mais importantes, os meus pais, por terem feito de mim um verdadeiro privilegiado.