

Tópicos nas ciências da saúde

Volume X

Aris Verdecia Peña

Organizadora



Pantanal Editora

2022

Aris Verdecia Peña
Organizadora

Tópicos nas ciências da saúde
Volume X



Pantanal Editora

2022

Copyright© Pantanal Editora

Editor Chefe: Prof. Dr. Alan Mario Zuffo

Editores Executivos: Prof. Dr. Jorge González Aguilera e Prof. Dr. Bruno Rodrigues de Oliveira

Diagramação: A editora. **Diagramação e Arte:** A editora. **Imagens de capa e contracapa:** Canva.com. **Revisão:** O(s) autor(es), organizador(es) e a editora.

Conselho Editorial

Grau acadêmico e Nome

Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos
Profª. MSc. Adriana Flávia Neu
Profª. Dra. Allys Ferrer Dubois
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior
Profª. MSc. Aris Verdecia Peña
Profª. Arisleidis Chapman Verdecia
Prof. Dr. Arinaldo Pereira da Silva
Prof. Dr. Bruno Gomes de Araújo
Prof. Dr. Caio Cesar Enside de Abreu
Prof. Dr. Carlos Nick
Prof. Dr. Claudio Silveira Maia
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos
Prof. Dr. Cristiano Pereira da Silva
Profª. Ma. Dayse Rodrigues dos Santos
Prof. MSc. David Chacon Alvarez
Prof. Dr. Denis Silva Nogueira
Profª. Dra. Denise Silva Nogueira
Profª. Dra. Dennyura Oliveira Galvão
Prof. Dr. Elias Rocha Gonçalves
Prof. Me. Ernane Rosa Martins
Prof. Dr. Fábio Steiner
Prof. Dr. Fabiano dos Santos Souza
Prof. Dr. Gabriel Andres Tafur Gomez
Prof. Dr. Hebert Hernán Soto Gonzáles
Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira
Prof. MSc. Javier Revilla Armesto
Prof. MSc. João Camilo Sevilla
Prof. Dr. José Luis Soto Gonzales
Prof. Dr. Julio Cezar Uzinski
Prof. MSc. Lucas R. Oliveira
Profª. Dra. Keyla Christina Almeida Portela
Prof. Dr. Leandro Argentel-Martínez
Profª. MSc. Lidiene Jaqueline de Souza Costa Marchesan
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann
Prof. MSc. Marcos Pisarski Júnior
Prof. Dr. Marcos Pereira dos Santos
Prof. Dr. Mario Rodrigo Esparza Mantilla
Profª. MSc. Mary Jose Almeida Pereira
Profª. MSc. Núbia Flávia Oliveira Mendes
Profª. MSc. Nila Luciana Vilhena Madureira
Profª. Dra. Patrícia Maurer
Profª. Dra. Queila Pahim da Silva
Prof. Dr. Rafael Chapman Auty
Prof. Dr. Rafael Felipe Ratke
Prof. Dr. Raphael Reis da Silva
Prof. Dr. Renato Jaqueto Goes
Prof. Dr. Ricardo Alves de Araújo (*In Memoriam*)
Profª. Dra. Sylvana Karla da Silva de Lemos Santos
MSc. Tayronne de Almeida Rodrigues
Prof. Dr. Wéverson Lima Fonseca
Prof. MSc. Wesclen Vilar Nogueira
Profª. Dra. Yilan Fung Boix
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme

Instituição

OAB/PB
Mun. Faxinal Soturno e Tupanciretã
UO (Cuba)
IF SUDESTE MG
Facultad de Medicina (Cuba)
ISCM (Cuba)
UFESSPA
UEA
UNEMAT
UFV
AJES
UFGD
UEMS
IFPA
UNICENTRO
IFMT
UFMG
URCA
ISEPAM-FAETEC
IFG
UEMS
UFF
(Colômbia)
UNAM (Peru)
IFRR
UCG (México)
Mun. Rio de Janeiro
UNMSM (Peru)
UFMT
Mun. de Chap. do Sul
IFPR
Tec-NM (México)
Consultório em Santa Maria
UFJF
UEG
FAQ
UNAM (Peru)
SEDUC/PA
IFB
IFPA
UNIPAMPA
IFB
UO (Cuba)
UFMS
UFPI
UFG
UEMA
IFB
UFPI
FURG
UO (Cuba)
UFT

Conselho Técnico Científico
- Esp. Joacir Mário Zuffo Júnior
- Esp. Maurício Amormino Júnior
- Lda. Rosalina Eufrausino Lustosa Zuffo

Ficha Catalográfica

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
T674	Tópicos nas ciências da saúde [livro eletrônico] : volume X / Organizadora Aris Verdecia Peña. – Nova Xavantina, MT: Pantanal, 2022. 172p. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-81460-58-7 DOI https://doi.org/10.46420/9786581460587 1. Ciências da saúde – Pesquisa – Brasil. I. Peña, Aris Verdecia. CDD 610
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	



Nossos e-books são de acesso público e gratuito e seu download e compartilhamento são permitidos, mas solicitamos que sejam dados os devidos créditos à Pantanal Editora e também aos organizadores e autores. Entretanto, não é permitida a utilização dos e-books para fins comerciais, exceto com autorização expressa dos autores com a concordância da Pantanal Editora.

Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000.
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil.
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp).
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br

Apresentação

Neste novo E-book “Tópicos nas ciências da Saúde Volume X” vamos ter uma grande variedade de temas relacionados à saúde. Dentro desses temas vamos conhecer algumas das ações dos profissionais de saúde, começando pelo trabalho de saúde pessoal da EBS e seu papel fundamental na educação permanente da população. Também a educação direcionada à campanha de vacinação especificamente em um grupo de gestantes, bem como o comportamento do sistema de saúde de acordo com as raças da população do Brasil. Os aspectos bioéticos no uso de anticoncepcionais e sobre a saúde de mulheres mastectomizadas um estudo quantitativo, assim como, o uso de tecnologia no cuidador da paciente obstétrica será abordado em nosso E-book.

Faremos também uma revisão bibliográfica de uma das doenças emergentes que é a Leishmaniose visceral, muito frequente em algumas áreas rurais do Brasil. Outro tema de grande interesse para uma população cada vez mais dominante: Etiopatogenia e recuperação clínica da anemia do idoso. E quase terminando uma das vitaminas mais utilizadas em toda a população mundial, a Vitamina C, neste tópico um capítulo sobre seu papel modulador em nosso organismo.

Esperamos que neste E-book você encontre uma resposta para muitas de suas preocupações e que possamos aplicá-las para resolver muitos dos problemas básicos de saúde. Agradecemos aos autores pelas excelentes contribuições, e convidamos a que continuem a contribuir com todas estas obras de grande utilidade para todos os profissionais de saúde e para a população como uma cultura geral abrangente.

A organizadora


Sumário


Apresentação	4
Capítulo 1	6
O papel da educação permanente em saúde na ESF	6
Capítulo 2	10
Etiopatogenia e repercussões clínicas da anemia nos idosos: revisão de literatura	10
Capítulo 3	46
Atuação do profissional farmacêutico na gestão da vacinação contra a Covid-19: relato de experiência	46
Capítulo 4	67
Estudos quantitativos de enfermagem na saúde da mulher mastectomizada	67
Capítulo 5	78
Aspectos bioéticos acerca do uso de métodos contraceptivos: uma revisão integrativa	78
Capítulo 6	86
Psicologia e religiosidade: um estudo com base na abordagem centrada na pessoa	86
Capítulo 7	98
Leishmaniose Visceral: Histórico, Agente etiológico, Ciclo biológico, Vetor, Diagnóstico e Tratamento	98
Capítulo 8	108
A relação do uso das tecnologias não invasivas do cuidado de enfermagem obstétrica com a experiência da parturição	108
Capítulo 9	135
Os desafios do trabalho na estratégia saúde da família	135
Capítulo 10	162
Atividade antimicrobiana e imunomoduladora da vitamina C: uma revisão integrativa da literatura	162
Índice Remissivo	171
Sobre a organizadora	172

Etiopatogenia e repercussões clínicas da anemia nos idosos: revisão de literatura


Recebido em: 06/07/2022

Aceito em: 27/07/2022

 10.46420/9786581460587cap2

Isabelle Lima Mendes^{1*} 

Maria Fernanda Rorigues Duarte² 

Fernando Gomes Figueredo³ 

INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo; no ano 2000 havia 600 milhões de pessoas com idade maior ou igual a 60 anos, e estima-se que este cenário possa duplicar em 2025, podendo atingir 2 bilhões em 2050 (Gaskell et al., 2008). De acordo com dados do Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais da Organização das Nações Unidas, em 2015, cerca de 12% da população mundial, em torno de 876 milhões, seria constituída por idosos. Dentre eles, foram identificados 125 milhões de pessoas com idade superior a 80 anos, com projeções de crescimento para 216 milhões em 2030 (Devens, 2016).

No Brasil, o envelhecimento populacional ocorreu de maneira vertiginosa a partir dos anos 60, percebendo-se, no período entre 1960 a 2002, um aumento do número de indivíduos com mais de 60 anos em 500%, passando de 3 para 14 milhões e com estimativas de alcançar 32 milhões em 2020 (Gualandro et al., 2010).

Essa mudança no perfil demográfico da população, também conhecida como transição demográfica, caracterizada pela diminuição das taxas de fecundidade e de mortalidade, trouxe como consequências a transição epidemiológica. Isso significa que o perfil de doenças da população muda radicalmente, principalmente nos idosos, com predomínio de doenças crônicas (Nasri, 2008). Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, ainda persistem taxas elevadas de doenças infecto-parasitárias, ao lado das condições crônicas em ascensão (Gualandro et al., 2010).

De maneira geral, a presença de pelo menos uma condição crônica ocorre em 45% da população e em mais de 80 % dos idosos, e metade de todos estes indivíduos apresenta a ocorrência simultânea de múltiplas doenças ou condições médicas, definida como multimorbidade (Cançado, 2013). Dessa maneira, torna-se difícil estabelecer se a anemia pode ser considerada um marcador de carga de doença ou um mediador na via causal de eventos adversos (Corona, 2014)

¹ Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE

² Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE

³ Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte-CE

* Autor correspondente: fgfigueredo@gmail.com

Nesse contexto, a anemia é uma condição comum na população idosa e cuja prevalência aumenta com a idade avançada. Mais de 10% dos indivíduos acima de 65 anos têm anemia (Laudicina, 2008). Após os 50 anos de idade, vai ocorrendo aumento da sua prevalência, excedendo 20% naqueles com 85 anos ou mais. Dentre os idosos institucionalizados, 48 a 63% possuem anemia (Patel, 2008). Foi revelado através do Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), entre 1988-1994, que 11% dos homens e 10,2% das mulheres não-institucionalizados acima de 65 anos apresentavam anemia, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Laudicina, 2008).

Dados do relatório de 2008 da OMS sobre anemia indicaram que a anemia afetava 1,62 bilhão da população global (24,8%) e destes, 23% eram idosos, sendo, portanto, considerada um problema de saúde pública de moderada importância (Devens, 2016).

Por conta das várias definições utilizadas, que contribuem para uma ampla variação na prevalência, a OMS estabeleceu pontos de corte para a definição de anemia na população geral, qual seja hemoglobina (Hb) < 12g/dl nas mulheres e 13g/dl nos homens. Essa é a classificação mais aceita mundialmente (adamson; Longo, 2008) e a mais frequentemente utilizada nos estudos epidemiológicos em idosos (Patel, 2008). Na maioria dos casos, o declínio nos níveis de Hb apresenta-se em torno de 1g/dl abaixo do limite proposto (Corona et al., 2014).

Embora a presença de anemia possa refletir uma condição médica subjacente ou indetectável, é considerada um fator de risco independente para morbidade e mortalidade, interferindo no desempenho físico e mental e na condução das atividades de vida diárias, afetando, desse modo, a qualidade de vida (Laudicina, 2008). Além disso, aumenta o risco de síndrome de fragilidade, de declínio funcional (fraqueza muscular e queda) e cognitivo (diminuição do estado de alerta, déficit de memória, atenção e concentração) e do número de hospitalizações. Associa-se, mesmo de forma leve, a resultados adversos na doença renal em estágio moderado a grave, isquemia miocárdica e disfunção diastólica (Devens, 2016)

Define-se anemia como uma síndrome clínica caracterizada pela redução da capacidade de o sangue transportar oxigênio (O₂) para os tecidos. Qualquer condição que prejudique a produção ou que aumente a taxa de destruição ou perda de eritrócitos pode resultar em anemia, se a medula óssea não conseguir equilibrar a taxa de perda de hemácias (Zuckerman, 2009).

Observa-se durante o envelhecimento uma mudança no perfil hematológico, sugerindo uma exaustão das células-tronco hematológicas pluripotenciais, além de um aumento da produção de radicais livres, os quais alteram as funções celulares e a integridade de suas membranas, retirando as hemácias da circulação, o que torna os idosos mais susceptíveis à anemia. Ocorre frequentemente a diminuição dos níveis de Hb, hematócrito (Ht) e do número de hemácias, e da resposta eritropoética após administração de eritropoietina (EPO) (Pereira, 2016).

As causas de anemia podem ser divididas em três grandes grupos: um terço com deficiência nutricional (deficiência de ferro, folato e vitamina B12), um terço com anemia das doenças crônicas (em

especial as doenças renais), também chamada de anemia da inflamação crônica, e o terço restante com anemia inexplicada.

A deficiência de ferro é responsável por quase metade dos casos de anemias causadas por deficiências nutricionais (Gualandro et al., 2010) A deficiência de ferro nos idosos decorre mais provavelmente de sangramento do trato gastrointestinal ou genitourinário, do que de dieta ou absorção inadequada de ferro, justificando-se, portanto, uma avaliação endoscópica, com a finalidade de se encontrar anormalidades (Guralnik et al., 2004). Pode existir concomitantemente com anemia de doença crônica (ADC) ou anemia megaloblástica em alguns pacientes (Laudicina, 2008). Deficiência de folato pode sinalizar desnutrição ou abuso de álcool subjacente, e complicações neurológicas catastróficas podem ser decorrentes de deficiência de vitamina B12, a despeito de modesta anemia (Guralnik et al., 2004)

A ativação imune crônica e a inflamação resultante de infecções ou condições crônicas podem causar anemia, conhecida como ADC, ocorrendo em até um quinto (19,7%) dos idosos (PATEL, 2008). É a forma mais comum de anemia neste grupo etário, já que a ocorrência de anemia com doenças, incluindo câncer, distúrbios auto-ímmunes, doença renal, infecções agudas e crônicas aumentam com a idade avançada (Laudicina, 2008). Ocorre devido à ativação dos sistemas imune e inflamatório, levando a uma liberação excessiva de citocinas e proteínas de fase aguda. As principais citocinas envolvidas são interferon- γ (IFN γ), fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL), IL-1, IL-6 e IL-10 (Grotto, 2008).

Entende-se por anemia inexplicada aquela que não reúne critérios específicos de classificação, também chamada de anemia idiopática do idoso. Ocorre em aproximadamente de 20% a 30% dos idosos da comunidade, em 17% dos hospitalizados e em mais da metade dos institucionalizados. Estudos mostraram que de 5% a 15 % dos idosos com este diagnóstico evoluíram para a síndrome mielodisplásica (SMD) (Devens, 2016)

As SMD representam um grupo heterogêneo de doenças hematológicas que se caracterizam por hematopoese ineficaz, ocorrendo principalmente em indivíduos mais velhos, com uma incidência de 2 - 12/100.000 habitantes/ano na faixa etária acima dos 70 anos de idade (Vassallo, Magalhães, 2009).

O maior impacto das condições crônicas, incluindo a anemia, na saúde do idoso é o prejuízo funcional para a realização de suas atividades cotidianas de vida. Nesse sentido, a saúde não deve ou não pode mais ser medida pela presença ou não de doenças, mas sim pelo grau de preservação de sua capacidade funcional, determinando então um envelhecimento bem ou malsucedido (Cançado, 2013)

Considerando-se que a prevalência de anemia aumenta com o envelhecimento, esta revisão bibliográfica tem como objetivos a caracterização das principais causas de anemia na população geriátrica, elucidando a sua fisiopatologia e discutir o impacto das repercussões clínicas, físicas e cognitivas da anemia nos pacientes idosos.

É importante que a anemia em idosos receba atenção adequada na prática clínica e não seja considerada apenas como consequência inevitável da idade avançada, devendo ser realizado o diagnóstico precoce e investigação etiológica, já que pode ser potencialmente reversível com o tratamento adequado, podendo, dessa forma, retardar ou prevenir morbidades relacionadas ao envelhecimento, melhorando, com isso, a qualidade de vida do idoso.

É, portanto, com a intenção de contribuir para um melhor manejo terapêutico, visando à diminuição do impacto negativo desta condição mórbida, através do reconhecimento da etiologia e fisiopatologia da anemia nos idosos, que se justifica esta revisão de literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, baseado na proposta realizada por Gil, que cita os seguintes passos para atingir os objetivos neste tipo de pesquisa: escolha do tema, levantamento bibliográfico preliminar, busca das fontes, leitura do material, fichamento, organização lógica do assunto e redação do texto (Gil, 2002).

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ARTIGOS

A identificação dos artigos foi realizada através de pesquisa eletrônica nas principais bases de dados da área da saúde (PORTAL DE PERIÓDICOS- CAPES, BIREME, Pubmed e Scielo). “Esta busca foi realizada a partir da combinação dos descritores “anemia no idoso”, “etiologia da anemia no idoso”, “deficiência de ferro no idoso”, “fisiopatologia da anemia no idoso”, “anemia da doença crônica”, “síndrome mielodisplásica”, “anemia e fragilidade” bem como seus correspondentes na língua inglesa.

Os limites disponíveis nas bases de dados (busca por palavras do título, resumo, ano e etc.) não foram utilizados. Além dos artigos, buscou-se a literatura de Clínica Médica, Geriatria e Gerontologia, de autores renomados no meio acadêmico, sendo estes adotados na formação de médicos e especialistas. As dissertações e teses foram encontradas no site “domínio público” do Governo Federal.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS

Selecionaram-se artigos originais, publicados em inglês e português, relacionados à Anemia no idoso. Artigos de revisão, teses e dissertações também fizeram parte da seleção. Foram mantidos todos os estudos que tratavam exclusivamente do manejo de pacientes idosos com anemia

COLETA E ANÁLISE DE DADOS

A coleta de material bibliográfico, bem como a leitura e seleção foram realizadas entre os meses de Maio a Junho de 2016

ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS

Trata-se de um trabalho de revisão de literatura que não envolve pesquisa nem experimentos científicos em seres humanos ou animais.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para um melhor entendimento, inicialmente serão abordados a formação das células sanguíneas (hematopoiese); a estrutura da Hb e o metabolismo do ferro.

HEMATOPOIESE

A hematopoiese refere-se ao processo de produção dos elementos Figurados do sangue, que, em adultos, ocorre na medula óssea dos ossos esponjosos, tais como o íliaco, o esterno, os ossos do crânio, os arcos costais e as vértebras. Até os cinco anos de idade, a medula óssea de todos os ossos do corpo participa do processo (Adamson; Longo, 2008). Contudo, por volta dos 70 anos de idade a celularidade da medula óssea no osso íliaco é 30% menor que no adulto jovem, mas, apesar desta modificação, a contagem celular no sangue periférico é mantida (Pereira, 2016).

Este processo origina-se a partir de uma única célula progenitora, denominada célula-tronco (stem cell) ou célula pluripotente, a qual tem a capacidade de se diferenciar em múltiplas linhagens celulares hematológicas. Inicialmente, a célula-tronco se diferencia em duas linhagens, a mielóide e a linfóide, que, por intermédio de sucessivas divisões e maturação, originam os elementos sanguíneos maduros que são liberados na corrente sanguínea (Adamson; Longo, 2008).

Após a consignação em determinada linhagem, as células progenitoras e precursoras hematopoiéticas ficam cada vez mais sob a influência reguladora dos fatores de crescimento, hormônios e citocinas, tais como fator de crescimento granulocítico, EPO, trombopoietina, ILs e TNF, entre outros, que agem de forma independente, de acordo com as necessidades fisiológicas do organismo (Adamson; Longo, 2008).

A partir da linhagem mielóide, surgem a linhagem eritróide-megacariocítica, que origina as hemácias e plaquetas, e a linhagem granulocítica- monocítica, responsável pela formação dos granulócitos e monócitos (Adamson; Longo, 2008).

O potencial proliferativo da maioria das células-tronco hematopoiéticas diminui com o envelhecimento. Uma vez que a célula entre no ciclo de divisão torna-se mais suscetível a mutações devido à redução e reparo no DNA.

Muitos estudos têm sugerido que as stem-cells hematopoiéticas sofrem alterações drásticas na sua função e no seu fenótipo com o envelhecimento, nomeadamente a nível da linhagem linfóide, diminuindo a sua função imune (Andrade, 2012).

Os telômeros são combinações de DNA e proteínas que se localizam na porção final dos cromossomos, ajudando-os a se manterem estáveis, impedindo que os mesmos sejam danificados ao

longo das divisões celulares. À medida que se tornam mais curtos e, como sua integridade estrutural enfraquece, as células envelhecem e morrem mais rapidamente (Den Elzen; Gussekloo, 2011). A perda sequencial do DNA telomérico da parte final do cromossomo a cada divisão celular poderia alcançar um ponto crítico que serviria de gatilho para o envelhecimento e para influenciar o equilíbrio entre renovação e multiplicação das células-tronco (Pereira, 2016).

ERITROPOIESE

A eritropoiese corresponde ao processo de produção de eritrócitos, sendo regulada por um mecanismo de retroalimentação, influenciada pela disponibilidade de O₂ para as necessidades metabólicas dos tecidos. Uma oferta deficiente de O₂ ao rim pode ser decorrente da diminuição da massa eritrocitária (anemia), da ligação deficiente de O₂ à molécula de Hb ou de Hb mutante de alta afinidade com O₂ (hipoxemia), ou raramente do fluxo sanguíneo deficiente para o rim (estenose da artéria renal) (Adamson; Longo, 2008). Consequentemente, ocorre aumento na produção de EPO, que é um hormônio glicoprotéico, sintetizado e liberado por fibroblastos peritubulares especializados do córtex renal em 90 % dos casos, sendo também, sintetizada, em menor parte, cerca de 10%, pelo fígado (Shah; Agarwal, 2013).

A primeira célula no interior da medula óssea identificada como pertencente da linhagem eritróide é o pró-eritroblasto, o qual, uma vez formado, divide-se várias vezes. Durante seu processo de maturação, dois importantes fenômenos ocorrem: condensação da cromatina nuclear e hemoglobinação do citoplasma, à medida que a Hb vai sendo sintetizada. Na ordem da maturação na eritropoiese, tem-se: 1- pró-eritroblasto; 2-eritroblasto basofílico; 3-eritroblasto policromatofílico; 4-eritroblasto ortocromático ou hemácia nucleada; 5-reticulócito; 6-hemácia ou eritrócito. Na geração de reticulócito, o conteúdo nuclear é expulso da célula, que ainda preserva os ribossomos no citoplasma, ricos em RNA. Neste estágio, os reticulócitos após 3 dias de permanência na medula óssea, penetra os capilares sanguíneos por diapedese e ganha a circulação; o material basofílico restante desaparece em dois dias, transformando-se em hemácia. Durante o envelhecimento ocorre mudança no perfil hematológico, sugerindo uma exaustão das células-tronco hematopoiéticas pluripotenciais, o que faz com o que os idosos sejam mais suscetíveis à anemia. Há também aumento da produção de radicais livres, os quais causam alterações nas funções celulares e na integridade de suas membranas. Desta forma, as hemácias deformadas são retiradas de circulação e a medula óssea acelera a produção para tentar reparar o dano. Entretanto, a aceleração desse processo pode alterar a composição das membranas das hemácias, não conseguindo o equilíbrio da renovação dessas células, podendo surgir anemia e agregação das hemácias (Pereira,2016).

Os principais moduladores hormonais da eritropoiese são a EPO, a testosterona e IL-3. Com o avançar da idade, ocorre o aumento das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, reduzindo a resposta das células-tronco (Pereira, 2016), levando ao aumento da resistência à EPO.

As mudanças na eritropoiese relacionadas à idade podem ser classificadas em duas categorias:

Alterações intrínsecas dos progenitores eritroides ou células-tronco hematopoiéticas e/ou do microambiente hematopoiético;

Alterações nos mecanismos de controle hormonal, principalmente relacionados à secreção de EPO e possível deterioração dos mecanismos de detecção da hipóxia e mudanças no meio (Macciò; Madeddu, 2012).

Ensaio de colônias *in vitro* que ocorre também uma alteração celular intrínseca em células-tronco hematopoiéticas com a idade, caracterizada por diminuição da atividade formadora de colônias eritroides e um aumento da expressão dos genes relacionados com a linhagem mieloide (Berliner, 2013).

PAPEL DA ERITROPOETINA E DO FERRO NA ERITROPOIESE

A EPO e o ferro são elementos vitais para a eritropoiese, porém estão envolvidos em diferentes estágios do processo de diferenciação e maturação a partir da stem cell pluripotente até o eritrócito.

A EPO é crucial em um período de aproximadamente 10 a 13 dias, sendo responsável pela manutenção e produção de precursores precoces hematopoiéticos ou mesmo as células progenitoras eritróides detectáveis, conhecidas como unidades formadoras por explosão-eritróide (BFU-E). No entanto, a EPO é essencial para a maturação da BFU-E em células progenitoras eritróides posteriores, conhecidas como unidades formadoras de colônia eritróide (CFU-E), e em pró-eritroblastos na medula óssea. O mecanismo de ação principal da EPO é evitar a apoptose, também chamada morte celular programada, das células precursoras eritróides, e permitir sua proliferação e maturação. Após células precursoras eritróides atingirem o nível de pró-eritroblasto, a maturação posterior para eritroblastos, reticulócitos e eritrócitos maduros não exige mais a presença de EPO. Durante esse longo período, muito pouco ferro é incorporado na Hb dentro da célula (Zuckerman, 2009).

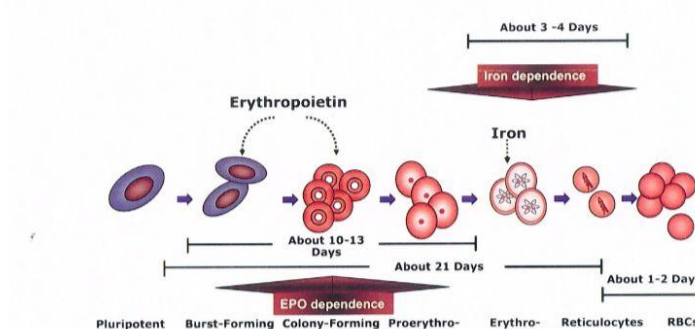


Figure 2. Erythropoietin (EPO) and iron are both important in erythropoiesis [21–23].

Fonte: BERASAB, A.; HÖRI, W.H.; SILVERBERG, D.; Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome; THE ONCOLOGIST 2009; 14 (SUPL 1): 22-33

Figura 1. A importância da eritropoietina e do ferro na eritropoiese.

Em contraste, a incorporação de ferro na síntese de Hb é evidente durante o segundo, mais tardio e curto estágio, que dura em torno de 3 a 4 dias, em que os eritroblastos se desenvolvem em reticulócitos. Neste momento, a falta de ferro pode prejudicar a hemoglobinizacão completa do eritrócito, levando à verdadeira, e menos grave, deficiência funcional de ferro (Besarab et al., 2009).

Os níveis de EPO podem ser dosados no plasma por meio de imunoenaios sensíveis, cujo valor normal é de 10 a 25U / l. Sua concentraçao aumenta proporcionalmente à gravidade da anemia, principalmente quando a Hb atinge valores abaixo de 10 a 12 g/ dl. A EPO possui uma meia-vida de depuracão de 6 a 9 horas na circulaçao e exerce seu mecanismo de açao, mediante sua ligacão a receptores específicos na superfície de precursores eritróides na medula óssea (Adamson; Longo, 2008).

Sob estímulo da EPO, a produçao de eritrócitos pode aumentar em quatro a cinco vezes em um período de uma semana, todavia, para que tal fato ocorra adequadamente é necessária uma produçao normal de EPO pelo rim, uma medula eritróide funcionante e um suprimento de substratos à síntese de Hb, tais como ferro, ácido fólico e vitamina B12. O defeito em qualquer uma dessas etapas pode ocasionar anemia (Adamson; Longo, 2008)

A produçao normal dos eritrócitos permite a reposiçao diária de 0,8 a 1% das hemácias circulantes no corpo, pois a sobrevivência média dos eritrócitos é de 100 a 120 dias. Estes, no entanto, após este período, são removidos da circulaçao pelo sistema reticuloendotelial (SRE), mais notadamente pelo baço. A massa eritróide total é resultado do equilíbrio entre produçao e destruiçao diárias (Adamson; Longo, 2008).

Os níveis de EPO aumentam significativamente à medida que os indivíduos envelhecem e são maiores naqueles que desenvolvem doenças crônicas, como hipertensao arterial sistêmica (HAS) ou diabetes mellitus (DM). No entanto, nos idosos anêmicos, são descritos como inadequadamente baixos ou “insensíveis” quando interpretados no contexto de sua Hb. As explicaçoes precisas para a diminuicão da eritropoiese não estão bem determinadas, mas uma possibilidade é a alteraçao dos níveis de citocinas, notadamente a IL6, cuja elevaçao pode contribuir para aumentar a apoptose na medula óssea e piora da eritropoiese (Eisenstaedt,2006).

HEMOGLOBINA

ESTRUTURA DA HEMOGLOBINA: A Hb é uma macromolécula encontrada no interior dos eritrócitos, responsável tanto pela pigmentaçao dos mesmos quanto pelo transporte de O₂ para os tecidos. Consiste em um tetrâmero de cadeias polipeptídicas de globina. Cada cadeia de globina engloba um único grupo heme, que é formado por um anel de protoporfirina IX em complexo com um único átomo de ferro no estado ferroso (Fe²⁺), capaz de ligar-se a uma molécula de O₂. Por conseguinte, cada molécula de Hb tem a capacidade de transportar até quatro moléculas de O₂ (Benz, 2008).

FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA

Para que ocorra o transporte de O₂, a Hb deve ligar-se eficientemente ao O₂ dos alvéolos, retê-lo e liberá-lo para os tecidos.

Em baixas tensões de O₂, o tetrâmero de Hb mostra-se totalmente desoxigenado. À medida que vai aumentando a tensão de O₂, ocorre lentamente a ligação da Hb ao O₂, até um ponto em que ocorre um aumento abrupto da afinidade, com aceleração da sua capacidade de combinação ao O₂ (BENZ, 2008).

No entanto, a afinidade pelo O₂ é modulada por diversos fatores. Um deles é o efeito Bohr, em que a Hb é capaz de liberar mais O₂ aos tecidos em pH ácido, pela diminuição de sua afinidade. A principal molécula que altera a afinidade pelo O₂ nos seres humanos é a 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG), que diminui a afinidade pelo O₂ quando ligado à Hb. Então, à medida que o O₂ se liga à Hb, são expelidos o 2,3-BPG e o gás carbônico (CO₂). Pontes de sal se rompem, e cada molécula de globina muda sua conformação para facilitar a ligação com o O₂. O processo de liberação de O₂ para os tecidos é inverso, com a formação de pontes de sal e ligação de 2,3 –BPG e CO₂ (Benz, 2008).

O METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um mineral essencial para a homeostase celular, pois participa no transporte de O₂, na síntese de DNA e metabolismo energético. Nos mamíferos é utilizado principalmente na síntese da Hb nos eritroblastos, da mioglobina nos músculos e dos citocromos no fígado. Um indivíduo adulto tem no seu organismo de 4 a 5 g de ferro, sendo que cerca de 2,5g encontra-se na forma de Hb (Grotto, 2008).

A mioglobina do músculo contém cerca de 300 mg de ferro elementar, enquanto que 600 mg encontram-se estocados dentro dos macrófagos reticuloendoteliais (Besarab et al., 2009).

A deficiência deste elemento trará consequências para todo o organismo, sendo a anemia a manifestação mais relevante. Já o excesso de ferro livre, por promove a síntese de espécies reativas de oxigênio, causa toxicidade tecidual, através da lesão de proteínas, lipídios e DNA. Neste caso, é fundamental que haja um equilíbrio no metabolismo do ferro, a fim de evitar danos ao organismo (Grotto, 2008).

O CICLO DO FERRO

ABSORÇÃO

O ferro do nosso organismo é proveniente de duas fontes principais: da dieta e da reciclagem das hemácias senescentes (Grotto, 2008). Uma dieta equilibrada provê diariamente cerca de 10 a 20 mg/dia de ferro elementar, porém apenas 10 a 20% do ferro ingerido é normalmente absorvido através de sistemas de transporte específicos, principalmente pelos enterócitos duodenais (Jankoswka et al., 2013). O ferro da dieta, por suas diferentes características absorptivas, pode ser dividido em dois grupos: ferro hemínico e ferro não-hemínico. O ferro hemínico corresponde a um terço do total e é proveniente

da quebra de Hb e mioglobina contidas na carne vermelha e de outras fontes animais; já o ferro não-hemínico encontra-se presente em vegetais e grãos, principalmente na forma férrica, correspondendo a maior fração da dieta. No entanto, a biodisponibilidade do ferro hemínico é cerca de oito vezes maior que a do ferro não-hemínico (Grotto, 2010).

Alguns fatores favorecem a absorção intestinal, como a acidez e a presença de agentes solubilizantes, como açúcares. A quantidade de ferro absorvida é regulada pela necessidade do organismo. Assim, em situações em que há falta de ferro ou aumento da necessidade (gravidez, puberdade ou hemólise, por exemplo), ocorre uma maior absorção de ferro. Para responder a esse aumento na demanda, há uma maior expressão das proteínas envolvidas neste processo, como a proteína transportadora de metal divalente (DMT-1) e a ferroportina (FPT) (Grotto, 2008).

A DMT-1 é uma proteína transmembrana transportadora do ferro, presente na membrana do enterócito. Para exercer sua função, é necessário que o ferro seja convertido do estado férrico para ferroso, o que é mediado pela redutase citocromo b duodenal ou Dcytb. (Grotto, 2008).

A proteína transportadora do heme-1 (HCP1), localizada na membrana apical das células do duodeno, é responsável pela internalização do ferro heme da dieta. Esta proteína também é expressa em outros locais como o fígado e rins, tendo sua regulação feita de acordo com o nível de ferro intracelular: havendo deficiência de ferro, a HCP1 se redistribui do citoplasma para a membrana plasmática das células duodenais, enquanto em condições de excesso de ferro a redistribuição se dá a partir da borda em escova da célula para o seu 29 citoplasma. A hipóxia também induz a síntese de HCP1, facilitando a captação de heme quando há maior necessidade do organismo (Grotto, 2008).

Estando no interior da célula, o ferro é liberado da protoporfirina pela enzima heme oxigenase, podendo ter dois destinos, a depender da demanda de ferro. Pode ficar armazenado no enterócito na forma de ferritina ou ser liberado da célula intestinal, no seu estado ferroso, para a corrente sanguínea (Grotto, 2008).

Esta liberação do ferro celular para o plasma é realizada principalmente pela FPT, que se localiza na extremidade basolateral de vários tipos celulares, tais como sinciciotrofoblastos placentários, enterócitos duodenais, hepatócitos e macrófagos. A FPT é crucial para a exportação do ferro celular e é o único mecanismo de efluxo do ferro. Também é o receptor da hepcidina (HPN). A expressão do RNAm da FPT encontra-se aumentada na presença de hipóxia e deficiência de ferro (Grotto, 2010).

Como a DMT-1, a FPT também é seletiva para o ferro no estado ferroso. Porém, como a transferrina (Tf) plasmática tem grande afinidade pelo ferro na forma férrica, deve haver a oxidação do íon ferroso, mediada pela hefaestina. Mutações que inativam a FPT ou a hefaestina levam ao prejuízo na absorção e acúmulo de ferro no enterócito e nos macrófagos (Grotto, 2008).

A proteína da hemocromatose (HFE) está fortemente relacionada com a regulação da absorção intestinal do ferro. Interage com o receptor da Tf e detecta o seu grau de saturação, sinalizando para o enterócito se há maior ou menor necessidade de absorção do ferro na luz intestinal (Grotto, 2008).

TRANSPORTE

O ferro absorvido da dieta ou liberado das reservas circula no plasma ligado à Tf, que é uma glicoproteína bilobulada sintetizada e secretada pelo fígado, responsável pelo transporte deste elemento, capaz de ligar até 12 mg de ferro. Porém, geralmente 3mg de ferro circulam junto com a Tf (Grotto, 2008)

Como quase todo o ferro transportado pela Tf é fornecido à medula óssea eritróide, o tempo de depuração de ferro ligado à Tf da circulação é afetado principalmente pelo nível plasmático de ferro e pela atividade da medula eritróide. Quando a eritropoiese é acentuadamente estimulada, o reservatório de células eritróides que necessita de ferro aumenta e o tempo de depuração do ferro da circulação diminui (Adamson, 2008).

O complexo ferro-transferrina circula no plasma até interagir com receptores de Tf específicos, presentes na superfície das células eritróides da medula óssea. Após a interação da Tf com seu receptor, o complexo é interiorizado e transportado até um endossoma ácido, no qual o ferro é liberado em pH baixo. A seguir, o ferro torna-se disponível para a síntese do heme. No interior da célula eritróide, o ferro a mais que a quantidade necessária para a síntese de Hb liga-se a uma proteína de armazenamento, a apoferritina, formando a ferritina. O ferro incorporado na Hb penetra na circulação com a liberação de novos eritrócitos da medula óssea (Adamson, 2008).

UTILIZAÇÃO DO FERRO DAS HEMÁCIAS SENESCENTES

Normalmente, o tempo médio de sobrevivência das hemácias é de cento e vinte dias. No final de seu tempo de sobrevivência, o eritrócito é reconhecido pelas células do SRE como senescente e sofre fagocitose (Adamson, 2008).

A Hb contém grande parte do ferro presente no organismo, sendo a degradação das hemácias senescentes uma importante fonte deste mineral, liberando aproximadamente 25 a 30 mg por dia, quantidade suficiente para manter a necessidade diária de ferro para a eritropoiese (Grotto, 2008). Macrófagos do baço e da medula óssea e, em menor extensão, das células de Kúpffer no fígado reconhecem modificações bioquímicas na membrana da hemácia senescente, sinalizando para o macrófago que a mesma deve ser eliminada. Após a interação dos receptores específicos nos macrófagos com as hemácias, inicia-se o processo de fagocitose, seguido da degradação dos componentes da hemácia. O catabolismo intracelular do heme envolve várias enzimas, tais como a NADPH-citocromo C redutase, a HO e a biliverdina redutase, resultando em CO, ferro e bilirrubina, enquanto que a cadeia globínica da Hb terá seus aminoácidos reciclados e aproveitados para a síntese de novas proteínas. O Fe^{2+} pode ser estocado na forma de ferritina no próprio macrófago ou exportado pela FPT, sendo convertido pela ceruloplasmina em Fe^{3+} , o qual será transportado pela Tf até os locais onde vai ser

reutilizado, predominantemente na medula óssea, onde participará da hemoglobinizacão de novos eritrócitos (Grotto, 2008).

HOMEOSTASE DO FERRO

Normalmente, o ferro é eliminado do organismo pelas secreções corpóreas, descamação das células intestinais e epidermais e sangramento menstrual. Como o organismo não possui um mecanismo específico para eliminaçao do excesso de ferro absorvido, a homeostase do mesmo requer uma comunicaçao entre os locais de absorçao, utilizaçao e estoque. Esta comunicaçao é feita pela HPN, considerada um regulador negativo do metabolismo do ferro (Grotto, 2008).

O PAPEL DA HEPCIDINA NA HOMEOSTASE DO FERRO

A HPN, um pequeno peptídeo que é sintetizado pelo fígado, liberado no plasma e excretado pela urina, desempenha um papel fundamental no metabolismo do ferro, além de apresentar atividade antimicrobiana intrínseca (Shah; Agarwal, 2013).

É considerada o regulador homeostático do ferro, atuando na sua absorçao intestinal, através da supressao da capturaçao duodenal de ferro, e na mobilizaçao dos estoques hepáticos e dos macrófagos. Sua transcriçao é marcadamente induzida por processos inflamatórios, especialmente pelas citocinas como a IL-6 (Silverberg et al., 2009b)

O principal mecanismo da HPN é a inibiçao do efluxo celular do ferro, bloqueando o efeito da proteína de transporte, FPT; sob estas condiçoes, macrófagos, hepatócitos e enterócitos retêm ferro, provavelmente como um mecanismo de defesa contra microorganismos. Como o ferro não é liberado para a circulaçao, a disponibilidade para os precursores eritróides está reduzida, prejudicando a eritropoiese e causando sobrecarga dos estoques de ferro. Consequentemente, contribuem para o padrão típico de ADC (Silverberg et al., 2009b)

A FPT é o receptor da HPN e a interaçao HPN-FPT controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos. O complexo HPN-FPT é internalizado nos domínios da membrana basolateral dos macrófagos e FPT é degradada, bloqueando a liberaçao de ferro dessas células, ficando o mesmo estocado como ferritina. Consequentemente, ocorre o acúmulo de ferro nos hepatócitos e macrófagos. A reduçao da passagem do ferro para o plasma resulta na baixa saturaçao da transferrina (TSAT) e menos ferro é liberado para o desenvolvimento do eritroblasto (Grotto, 2008).

Regulam a expressao da HPN o estado do ferro (a sobrecarga de ferro aumenta sua expressao, enquanto a anemia e hipoxemia reduzem-na) e o estado inflamatório, em que IL-6 tem papel fundamental, agindo diretamente nos hepatócitos, estimulando a produçao de HPN. (Grotto, 2008)

Os níveis de HPN parecem não aumentar com a idade na populaçao geral, ocorrendo mudançoes em determinadas condiçoes comorbidas, como diminuicão na anemia ferropriva e aumento nos casos de

processos inflamatórios. Contudo, na anemia inexplicada, sem comorbidades identificáveis, seus níveis permanecem no intervalo normal (Goodnough; Schrier, 2014).

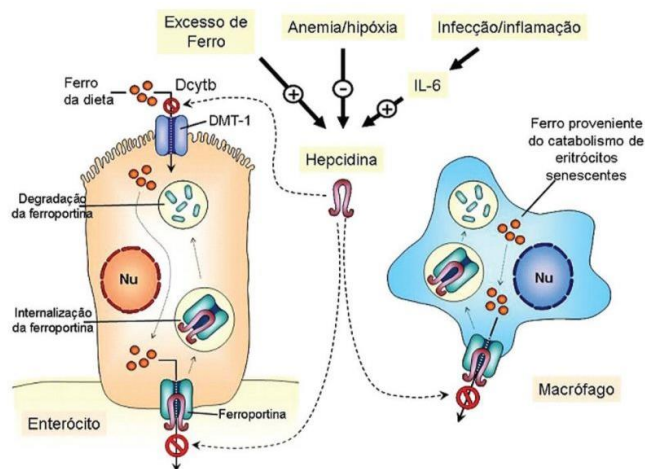


Figura 2. Ação da HPN no metabolismo do ferro. Ao formar um complexo com a FPN leva à sua degradação. No enterócito, o ferro não é transportado para o exterior da célula e a absorção é inibida (Figura à esquerda). Nos macrófagos, o ferro fica acumulado no seu interior, diminuindo o ferro disponível para a eritropoese (Figura à direita). Fonte: Fisiologia e Metabolismo do ferro, Helena Z. W. Grotto, Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 2):8-17

ANEMIA

A anemia é uma síndrome clínica caracterizada pela redução da capacidade do sangue transportar O₂ para os tecidos. Qualquer condição que prejudique a produção ou que aumente a taxa de destruição ou perda de eritrócitos pode resultar em anemia, se a medula óssea não conseguir equilibrar a taxa de perda de hemácias (Zuckerman, 2009).

The National Kidney Foundation, no ano 2000, definiu anemia como Hb < 12 g/dl em homens e mulheres na pós –menopausa com doença renal crônica (DRC) (Tang; Katz, 2008). No entanto, nas diretrizes de 2006 modificou esta definição para Hb < 13,5 g/dl em homens e menor que 12 g/dl em mulheres (Caramelo et al., 2007).

The European Best Practice Guidelines na anemia de DRC sugerem o diagnóstico de anemia em homens, se a Hb < 12 g/dl (se idade > 70 anos) ou 13,5 g/dl (se idade ≤ 70 anos). De acordo com essas diretrizes, anemia em mulheres com DRC poderia ser diagnosticada se Hb < 11,5 g/dl, independentemente da idade (Haehling et al., 2012).

A anemia associada ao câncer e à quimioterapia é definida pelo National Comprehensive Cancer Network por níveis de Hb < 11g/dl (Thein et al., 2009).

Por conta das várias definições utilizadas, que contribuem para uma ampla variação na prevalência, a OMS estabeleceu pontos de corte para a definição de anemia na população geral, qual seja Hb < 12g/dl nas mulheres e 13g/dl nos homens. Esta é a classificação mais aceita mundialmente (Adamson; Longo, 2008) e a mais utilizada na população idosa.

PREVALÊNCIA

A anemia é comum em idosos e sua prevalência aumenta com o avançar da idade, cuja variação nos resultados pode ser justificada pelo tipo de estudo, estado de saúde dos idosos, circunstâncias de moradia e os critérios de definição conceitual, refletindo a heterogeneidade desta população.

Aos 65 anos de idade, a média estimada de Hb foi de 15,1 g/dl para homens e 13,7g/dl para mulheres, havendo declínio a cada década de 0,75g/dl e 0,5g/dl, respectivamente (Eisenstaedt et al. 2006).

A maioria dos casos de anemia é leve, com apenas 2,8% das mulheres e 1,6 % dos homens com níveis de Hb < 11g/dl. (Bross et al., 2010). Porém, em relação à anemia severa (Hb < 3% em idosos saudáveis acima dos 65 anos de idade a 61% nos idosos hospitalizados (Den elzen, Gussekloo,2011). Resultados do NHANES III mostraram que 11% dos homens e 10,2% das mulheres acima dos 65 anos são anêmicos, sendo maior que 20% nos idosos acima dos 85 anos (Semba et al., 2007; Eisenstaedt et al. 2006). Este estudo também mostrou uma prevalência de anemia três vezes maior em negros em relação aos brancos, mesmo após considerar o estado de saúde, fatores de risco comportamentais e ingestão nutricional (DONG et al., 2008). Em um estudo longitudinal recente, foi evidenciado uma prevalência de anemia de 5% a 7% aos 65 anos, excedendo 40% em indivíduos acima de 80 anos (Berliner, 2013).

ETIOPATOGENIA

De acordo com o resultado do NHANES III, que avaliou idosos acima de 65 anos, cerca de 1/3 da anemia foi causada por deficiências nutricionais (ferro, vitamina B12 ou folato), 1/3 devido à anemia de inflamação crônica ou doença renal crônica e o restante por conta de anemia inexplicada (Semba et al.,2007).

No entanto, pode-se considerar que em um mesmo idoso podem estar presentes mais de um fator desencadeante de anemia, visto que neste grupo etário é muito comum a ocorrência de multimorbidade, carência nutricional, uso de medicamentos, entre outros (Buffon et al 2015).

As taxas de anemia aumentam entre 2,5% a 5,5% em pessoas com mais de uma condição patológica, como, por exemplo, HAS, DM, insuficiência cardíaca (IC) e câncer, atingindo 6% naqueles com 4 ou mais comorbidades (Zhang et al., 2016).

Ocasionalmente, a anemia pode ser causada por condições menos comuns, mas potencialmente tratáveis, tais como anemia hemolítica auto-imune, malignidade ou SMD (Bross et al., 2010).

A deficiência de 25-OH-vitamina D também foi correlacionada com a anemia, o que pode ser explicada por múltiplos fatores contribuintes, como baixo estado nutricional, diminuição da atividade externa, encontrada em muitos idosos; além da sua associação com anemia da inflamação, visto que, foi postulado que a vitamina D exerce papel na supressão de vias inflamatórias específicas, por inibir a sinalização da IL-6 (Perlstein et al., 2011).

A anemia pode estar presente em mais de 60 % dos pacientes com câncer, cujos mecanismos mais comuns são a inflamação crônica e o tratamento mielotóxico, como a quimioterapia e radioterapia

(Ferrucci; Balducci, 2008). Em cerca de 40% dos portadores de câncer anêmicos, a homeostase do ferro encontra-se alterada, podendo atingir até 90 % dos casos naqueles que estão sob tratamento quimioterápico (Gozzelino; Arosio, 2016).

A anamnese detalhada e achados do exame físico frequentemente esclarecem a etiologia da anemia, onde devem-se abordar sinais e sintomas de sangramento, tais como fezes escurecidas, hematúria; antecedente de cirurgias recentes; história dietética; consumo de álcool; uso de medicamentos, por exemplo, AINEs, warfarina. Deve-se atentar também para a identificação de sinais alarmantes, como imobilidade recente, anorexia e suor noturno, bem como perda ponderal, linfadenopatia e dor óssea localizada, que sugerem malignidade subjacente (Bross et al., 2010).

Algumas drogas podem causar anemia, tais como quimioterápicos, imunossupressores, metotrexato, anti-retrovirais. Nestas situações, deve-se tentar estabelecer uma relação causal e temporal entre estas medicações e o surgimento de anemia, através da história clínica (Merchant; Roy, 2012).

ANEMIA POR DEFICIÊNCIAS NUTRICIONAIS

Má-nutrição é uma das condições mais relevantes que influenciam negativamente a saúde dos idosos, correlacionando-se com deterioração progressiva da performance física, o que leva à diminuição das habilidades funcionais, dependência nas atividades de vida diária e baixa qualidade de vida. Foi relatada também como um preditor de morte prematura (Rémond et al., 2015).

O estudo Chianti evidenciou que 16,7% e 10% de todas as causas de anemia foram atribuídas à deficiência de ferro e vitamina B12/folato, respectivamente (Merchant; Roy, 2012).

Durante o processo de envelhecimento, ocorrem modificações fisiológicas no sistema digestório que podem contribuir para o estado nutricional dos idosos. O edentulismo, uso de próteses dentárias mal ajustadas, cáries ou outros processos periodontais, bem como a perda das papilas gustativas e xerostomia interferem na dinâmica da mastigação e deglutição. A nível gástrico, há diminuição das células parietais e aumento dos leucócitos intersticiais, com consequente redução da secreção de ácido clorídrico e de pepsina, o que dificulta a digestão de alimentos, principalmente os ricos em proteínas. Além disto, cerca de 50% dos idosos estão infectados pelo *Helicobacter pylori*. Estes fatores tornam o estômago mais suscetível a lesões, como gastrite e úlcera péptica. Com o avançar da idade, há diminuição da altura das vilosidades do intestino delgado, reduzindo, com isto a absorção de muitas substâncias, como cálcio e ferro. Observa-se também maior frequência de malformações vasculares no intestino delgado, o que pode provocar sangramentos. As alterações no intestino grosso mais relevantes são a atrofia da mucosa, peristaltismo alterado e presença de divertículos (Pereira, 2016).

As alterações relacionadas acima, associadas à polimedicação, depressão ou o isolamento social são fatores de risco para desnutrição em pacientes idosos, com carência significativa de micronutrientes, como o ferro, vitamina B12, ácido fólico, zinco e cobre (Röhrig, 2016).

DEFICIÊNCIA DE FERRO

A deficiência de ferro afeta mais de 2 bilhões de pessoas no mundo, sendo a principal causa de anemia em crianças, mulheres na pré-menopausa e idosos, com registros de 48,3% no NHANES III (Devens, 2016). De acordo com a OMS, cerca de 30% a 48% população dos países em desenvolvimento é acometida por anemia ferropriva, constituindo um grave problema de saúde pública (Vicari; Figueiredo, 2010).

É o tipo mais comum de anemia nutricional entre os idosos (Semba et al., 2007), ocorrendo em aproximadamente 15 % dos hospitalizados (Puyvelde et al., 2009).

O ferro além de desempenhar um papel crucial no transporte de O₂, por ser utilizado pelos eritroblastos e reticulócitos na síntese de Hb, também é importante para o metabolismo celular, funcionando como cofator de enzimas, com destaque das proteínas da cadeia respiratória, e participando da síntese de DNA. Também é indispensável para a manutenção da energia celular. Células com alto potencial mitogênico (neoplásicas, hematopoéticas e imunes) e com alta demanda energética (hepatócitos, adipócitos, esqueléticas, miócitos cardíaco, células renais) são particularmente sensíveis à depleção dos estoques de ferro e /ou utilização anormal deste elemento (Jankowska et al., 2013).

Geralmente resulta de perda sanguínea crônica do trato gastrointestinal (TGI), causada por gastrite ou úlcera péptica induzida por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), câncer de cólon, divertículo, angiodisplasia, sendo a hemoptise crônica, câncer de trato genitourinário e distúrbios hemorrágicos causas menos comuns. Vale ressaltar que idosos também podem ter deficiência de ferro por ingestão ou absorção inadequadas (Smith, 2000), que podem ser decorrentes de doença celíaca (raramente) ou por conta da hipocloridria devida ao envelhecimento (puyvelde et al., 2009) ou pelo uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (Busti et al., 2014).

Anemia ferropriva em idosos quase sempre leva a uma avaliação do TGI, como possível fonte do sangramento, já que em 20% a 40% dos casos foi decorrente de úlcera péptica, câncer gástrico; e em 15% a 30% a origem do sangramento nos cólons foi devido à angiodisplasia, divertículos, câncer ou colite. Pode ser decorrente também do comprometimento simultâneo do TGI superior e inferior em até 15 % dos casos (Smith, 2000)

A presença de anemia ferropriva em idosos acima dos 65 anos aumenta acentuadamente a probabilidade de malignidade, podendo ser complementada a investigação com exames endoscópicos, como a esofagogastroduodenoscopia e colonoscopia, os quais foram capazes de detectar lesão em 62% dos casos, além de pólipos pré-malignos ou câncer de cólon em 16% dos gerontes (Gualandro et al., 2010). No entanto, considerando que os riscos de perfuração com a colonoscopia aumentam com a idade, comorbidade significativa, obstrução; esta intervenção diagnóstica invasiva é mais utilizada quando é capaz de afetar o manejo da doença, melhorando seu prognóstico (Bross et al., 2010)

TIPOS DE FERROPENIA

A anemia ferropênica pode ser de dois tipos, absoluta e funcional, que precisam ser distinguidos.

A ferropenia absoluta reflete a depleção dos estoques de ferro, tendo os seguintes mecanismos presumidamente envolvidos no seu desenvolvimento: baixa ingestão de ferro, má-absorção gastrointestinal, interações farmacológicas (p.ex. omeprazol), perdas sanguíneas gastrointestinais e menorragia (Gil; Ferreira, 2014).

Seu diagnóstico é baseado na medida da ferritina sérica, um marcador confiável da quantidade de ferro estocado, tendo como ponto de corte atualmente aceito o valor menor que 30 µg /l, associada à TSAT < 20 % (Jankowska et al., 2013).

O acúmulo de ferro intracelular e a inflamação estimulam a expressão tecidual de ferritina, aumentando seu nível sanguíneo. Nestes casos, para o diagnóstico de deficiência absoluta de ferro, utiliza-se um ponto de corte mais alto (ferritina < 100 µg /l) (Jankowska et al., 2013).

A anemia ferropriva funcional reflete a oferta inadequada de ferro para atender à demanda do organismo, apesar de seus estoques normais ou abundantes. Isto ocorre devido à ação da HPN, que aprisiona o ferro dentro das células do SRE, deixando-o indisponível para o metabolismo celular e para a eritropoiese (Gil; Ferreira, 2014).

Quando a ferritina sérica fica entre 100 e 300 µg /l (frequente nas doenças crônicas com ativação pró-inflamatória), o diagnóstico de ferropenia é mais complexo. Tais valores são geralmente associados com estoques normais ou discretamente aumentados de ferro e o diagnóstico de ferropenia absoluta não pode ser feito. Se houver restrição na entrega de ferro às células-alvo, com TSAT < 20 %, diagnostica-se deficiência funcional (Gil; Ferreira, 2014).

A deficiência funcional e a absoluta de ferro reduzem sua disponibilidade para os precursores eritroides, levando a uma eritropoiese restrita de ferro e finalmente anemia (Busti et al., 2014). Caracteriza-se por ser microcítica ou normocítica, com baixos níveis séricos de ferro e ferritina, e capacidade total de ligação do ferro elevada (Puyvelde et al., 2009).

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E ÁCIDO FÓLICO

A vitamina B12, que também pode ser denominada como hidroxicobalamina ou cianocobalamina, se ligada ao radical hidroxila ou cianeto, respectivamente, é uma vitamina hidrossolúvel, sintetizada exclusivamente por microorganismos, sendo encontrada em todos os tecidos animais e estocada primariamente no fígado. Sua fonte na dieta humana é de produtos de origem animais, como carnes, leites e ovos, que, na presença de pepsina, é liberada da proteína e liga-se a uma proteína R (transcobalamina) produzida na saliva e no estômago. Esse complexo é degradado posteriormente pelas proteases pancreáticas e a vitamina B12 se liga ao fator intrínseco, onde vai ser absorvida, a nível de íleo terminal. Após a absorção, a vitamina B12 se liga a transportadores plasmáticos (transcobalamina II) e é

lançada na circulação. Devido á alta capacidade de armazenamento (2 a 5 mg) e baixa necessidade (2mcg/dia), sua deficiência se desenvolve ao longo de anos (Devens, 2016)

O folato e o ácido fólico, geralmente são utilizados com sinônimos, porém o primeiro se refere ao poliglutamato, encontrado naturalmente nos alimentos, e o segundo, o monoglutamato, uma forma sintética. Está presente nos produtos animais (vísceras) e vegetais folhosos verde-escuros. É absorvido no intestino delgado, circulando no plasma como metil tetraidrofolato (MTHF) sob a forma de monoglutamato, ligado a proteínas. Seu grupamento metil é retirado por uma enzima dependente de vitamina B12, a metionina sintase, ao penetrar nas células, liberando no citoplasma o tetraidrofolato (THF), na forma de poliglutamato, que é a forma ativa da vitamina. É armazenado principalmente no fígado e secretado na bile, onde a circulação êntero-hepática o reabsorverá e reutilizará, reduzindo a perda orgânica. A recomendação da ingestão diária é de 400 mcg/dia (Devens, 2016).

A vitamina B12 e o ácido fólico são indispensáveis para a manutenção do metabolismo dos monocarbonos, que envolve a transferência de grupos destas unidades, como os radicais metil, formil, metileno, forminil e formimino, em reações essenciais à síntese de pirimidina e purina, incluindo a produção de três dos quatro nucleotídeos do DNA. Desta maneira, a deficiência destas vitaminas leva a um defeito na síntese de DNA, com menor alteração na produção de RNA ou proteínas, com conseqüente desequilíbrio no estado de crescimento celular e prejuízo da divisão celular (Antony, 2009), principalmente nas células hematopoiéticas e do tubo digestivo.

A conversão do MTHF monoglutamato em THF poliglutamato ocorre no meio intra-celular, através da enzima metionina sintase, utilizando a vitamina B12 como cofator. Durante esta reação enzimática, há transferência do grupamento metil do MTHF para a homocisteína, formando a metionina. Esta, por sua vez, é metabolizada formando a Sadenosilmetionina, substância necessária para metilação dos fosfolípides da bainha de mielina e de outras reações biológicas, envolvendo mais de 80 proteínas, neurotransmissores, RNA e DNA (Cançado, 2013; Antony, 2009).

Outra reação que requer a participação da cobalamina é a conversão do metilmalonil CoA em succinil CoA. Na deficiência isolada de vitamina B12, observam-se níveis aumentados de ácido metilmalônico. Enquanto na deficiência combinada de ácido fólico e vitamina B12, observa-se elevação dos níveis plasmáticos e celulares de homocisteína.

O aumento da prevalência de homocisteína sérica total está relacionado à idade, e, de fato, a hiperhomocisteinemia é comum em idosos, correlacionando-se negativamente com função cognitiva prejudicada, depressão, demência, além de ser um fator de risco para doença cardiovascular (Khodabandehloo et al., 2015). Desta forma, o diagnóstico precoce de deficiência de vitamina B12 é de extrema importância para evitar danos patológicos irreversíveis.

A carência de vitamina B12 e ácido fólico pode ocasionar uma variedade de anormalidades hematológicas, tais como anemia megaloblástica, que se caracteriza pelo retardo da maturação do núcleo das células hematopoiéticas por conta da síntese insuficiente de DNA, devido ao bloqueio da conversão

de monofosfato de uridina para monofosfato de timidina. Conseqüentemente, ocorre a eritropoiese ineficaz, ou seja a destruição intramedular dos precursores eritropoiéticos (Cançado, 2013). Caracteriza-se por macrocitose, leucopenia, plaquetopenia, e pela presença de hiper-segmentação dos neutrófilos e macroovalócitos no esfregaço de sangue periférico, bem como níveis aumentados de bilirrubina indireta e de desidrogenase láctica. Classicamente causa anemia macrocítica, porém 25% dos pacientes idosos se apresentam com anemia normocítica (Smith, 2000).

A deficiência de vitamina B12 é difícil de ser detectada nos idosos, uma vez que seus sinais e sintomas não estão presentes de forma confiável, e, além disso, apenas cerca de 60% dos pacientes têm anemia. (Smith, 2000). A prevalência de carência de vitamina B12 em idosos varia entre 10% e 14% e tende a aumentar com o envelhecimento (Devens, 2016), comprometendo cerca de 5% dos idosos aos 65 anos e 20 % daqueles acima dos 85 anos de idade (Hin et al., 2006).

Clarke et al demonstraram que acima dos 65 anos de idade, a prevalência de deficiência de vitamina B12 é de 5% a 10%, podendo estar combinada com deficiência de folato em 10% dos pacientes (Puyvelde et al., 2009).

Pode ser ocasionada por baixa ingestão na dieta (vegetarianos e veganos); máabsorção ou deficiência de fator intrínseco (anemia perniciosa ou gastrite atrófica).

A maioria dos casos de deficiência de vitamina B12 no idoso é por conta de má absorção (cerca de 60 a 70 %) conseqüente a distúrbios gástricos ou intestinais que impedem a digestão adequada de vitamina B12, seja pela redução de sua dissociação do alimento digerido, levando a quantidades insuficientes de cobalamina livre, ou pela sua absorção no TGI (Devens, 2016). Em pacientes que se submeteram à gastrectomia parcial, a absorção inadequada ocorre em 10% a 30 % dos casos (Smith, 2000).

A gastrite atrófica, que afeta em torno de 30 % dos idosos, podendo estar associada ou não a outras causas de hipocloridria, como uso prolongado de medicações que interferem na absorção da vitamina B12, como inibidores da bomba de prótons, antagonista de receptores H2 e biguanidas, e infecção por *Helicobacter pylori* (Puyvelde et al., 2009)

Os baixos níveis séricos de vitamina B12 não refletem precisamente suas concentrações intracelulares, sendo a dosagem de homocisteína ou ácido metilmalônico mais confiável (Hin et al., 2006).

A deficiência isolada de folato é menos comum, com dados próximos a 0,5%. Geralmente se desenvolve como resultado de dieta inadequada, visto que o corpo armazena pouco folato, apenas o suficiente para durar 4 ou 6 meses (Smith,2000) e/ou alcoolismo, bem como por interferência com algumas drogas, por exemplo, o metotrexato, fenitoína, sulfassalazina, triantereno (Merchant; Roy, 2012).

ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA

A anemia de doença crônica (ADC) ou anemia da inflamação é uma síndrome clínica caracterizada pelo desenvolvimento de anemia hipoproliferativa em pacientes com doença infecciosa,

inflamatória ou neoplásica (Figueiredo, 2010; Gorzoni, Fabbri, 2013), porém, em muitos casos, uma doença subjacente não pode ser identificada.

É a forma mais frequente de anemia em idosos hospitalizados. (Cançado, 2002; Figueiredo, 2010), sendo responsável por 30% a 45% dos casos (Puyvelde et al., 2009).

Pode coexistir com anemia ferropriva, deficiência de folato e/ou vitamina B12, hemólise, insuficiência renal, mielofitose induzida por drogas ou toxinas (Cançado, 2002).

É ocasionada pela ativação dos sistemas imune e inflamatório, levando a uma liberação excessiva de proteínas de fase aguda e citocinas, como o IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-10 (Grotto, 2008).

Citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6 e TNF- α , contribuem para o surgimento de anemia por vários mecanismos porque inibem a produção renal de EPO e, em níveis altos, têm a tendência a inibir a proliferação e diferenciação das células progenitoras eritróides na medula óssea (devido à diminuição da resposta destas células à EPO). Ocasionalmente também diminuem a biodisponibilidade do ferro para a produção de Hb, por conta do aumento da produção hepática de HPN, que é considerado o principal mediador da ADC, e redução da sobrevivência das hemácias. Foi evidenciado que as citocinas mantêm relação inversa com os níveis de Hb em pacientes anêmicos (Stamos; Silver, 2010; Palazzuoli et al., 2011; Shah; Agarwal, 2013)

Os níveis elevados das citocinas, mais notadamente a IL-6 e TNF- α , ainda levam a uma desregulação no metabolismo do ferro, através do bloqueio da absorção intestinal e da liberação deste elemento dos estoques reticuloendoteliais, ocasionado pela ação da HPN. Isto resulta em baixo nível sérico de ferro, mesmo na presença de reservas adequadas deste metal, com anemia ferropriva funcional subsequente (Palazzuoli et al., 2014).

Durante uma resposta inflamatória aguda, a concentração plasmática de HPN aumenta em um curto período de tempo, levando a um rápido declínio dos níveis séricos de ferro. Isto resulta em privação do ferro para as células progenitoras eritróides, necessário para a eritropoiese. Se o estímulo para a produção de HPN continuar, como numa condição inflamatória crônica, a eritropoiese anormal pode resultar em anemia crônica (Divakaran et al., 2011).

Outra característica fisiopatológica da anemia da inflamação crônica é a inibição da expansão do pool de células progenitoras da linhagem eritróide. O IFN - γ é o fator inibidor de eritropoiese mais potente, mas acredita-se que uma inibição similar seja mediada pela IL-1, pelo TNF- α , pelo INF- α e INF- β . Esses mediadores da inflamação aumentam a apoptose das células progenitoras da linhagem eritróide, ineficazmente regulam os receptores da EPO e agem como antagonistas dos fatores pró-hematopoiéticos. A ação da EPO parece ser antagonizada diretamente por essas citocinas pró-inflamatórias, fato que explicaria por que a responsividade à EPO parece estar inversamente relacionada à gravidade da inflamação crônica subjacente e aos níveis de INF- γ e TNF- α . Ocorre também o aumento da eritrofagocitose, levando a um encurtamento da meia-vida das hemácias (Ginder, 2009b).

Há maior prevalência das doenças inflamatórias crônicas com a idade avançada, associando-se a níveis elevados das citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-6, IL-1, fator inibidor da migração de macrófagos (MIF). Estas, por sua vez, têm relação linear com a mudança na composição corporal, com maior acúmulo de gordura, que ocorre na senescência (Makipour et al., 2008).

O MIF é uma citocina secretada pelos macrófagos e linfócitos T, atuando como ativador imunológico, induzindo a liberação de muitos mediadores inflamatórios (como a IL6) e a regulação do TNF- α . Foi demonstrado que tanto o MIF quanto o TNF- α prejudicam a formação de colônia eritróide durante a eritropoiese (Vanasse; Berliner, 2010).

Ainda não está esclarecida a origem da inflamação inespecífica no idoso, sendo plausível que ocorra devido ao estresse oxidativo que acompanha o processo do envelhecimento, limitando a longevidade, como postulado na teoria dos radicais livres (Macciò; Madeddu, 2012).

Caracteriza-se com anemia leve a moderada, normocítica/normocrômica, com resposta reticulocitária inapropriadamente baixa, consistente com anemia de baixa produção, estando relacionada com a severidade da doença subjacente (Eisenstaedt et al. 2006). Apresenta-se com dosagens reduzidas de: ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, transferrina e índice de saturação de transferrina; em combinação com ferritina sérica normal ou alta (Puyvelde et al., 2009).

A anemia ferropriva é a principal anormalidade hematológica a ser considerada no diagnóstico diferencial. Como ambas entidades cursam com baixos níveis séricos, a dosagem de ferritina sérica, que se encontra elevada na ADC, constitui um teste útil para esta diferenciação em 70 % dos pacientes (Smith, 2000);

ANEMIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

O termo DRC engloba um espectro de processos fisiopatológicos diferentes associados à função renal anormal e ao declínio progressivo da TFG. Segundo a classificação amplamente aceita, baseada nas recentes diretrizes da National Kidney Foundation (Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative – KDOQI), os estágios da DRC são definidos com base na TFG estimada (Bargman; Skorecki, 2008):

A anemia da DRC surge primariamente de uma falência progressiva da função endócrina renal. Células peritubulares do córtex renal funcionam como sensores de O₂ controlando a massa de eritrócitos. A hipóxia tissular renal provoca sinalização do fator induzido pela hipóxia, que, em parte, aumenta a regulação da produção de EPO para estimular a divisão e diferenciação dos precursores eritróides. Nos pacientes anêmicos, sem outra comorbidade, este sistema de retroalimentação restaura a massa de eritrócitos e a oxigenação tissular; no entanto, em pacientes com DRC, um ou mais desses processos encontra-se prejudicado. Com o avanço da DRC, as células peritubulares diminuem progressivamente em número e função, produzindo EPO insuficiente para restaurar e manter a massa apropriada de eritrócitos (Schmidt; Dalton, 2007). A injúria parenquimatosa renal é ocasionada por fibrose tubulointersticial, peritubular e glomeruloesclerose (Palazzuoli et al., 2014).

A eritropoiese encontra-se diminuída na DRC consequente aos efeitos das toxinas retidas sobre a medula óssea, à diminuição da síntese de EPO pelos rins lesados ou à presença de inibidores de EPO. A supressão da eritropoiese na medula óssea é provavelmente o mecanismo mais importante para anemia induzida por citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-1, TNF- α e INF- γ (Miranda et al., 2009). Adicionalmente, a anemia pode ser decorrente da redução da sobrevivência das hemácias, perda sanguínea e resistência à EPO (O' Meara et al., 2004).

Ocorre também na DRC de grau avançado uma diminuição na eliminação de fosfatos e aumento na excreção de cálcio, levando à hiperfosfatemia e hipocalcemia, o que estimula a produção de paratormônio (PTH), com consequente hiperparatireoidismo secundário. Todo esse processo aumenta a reabsorção de cálcio ósseo, com aumento da concentração deste íon no sangue. O acúmulo de cálcio e de fosfatos no sangue forma vários tipos de sais, como os fosfatos cálcicos que se depositam em órgãos como a medula óssea, podendo causar anemia; promover calcificação intravascular e aterosclerose acelerada, possíveis causas de HAS, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, além de alterações da ultra-estrutura do miocárdio, estimulando o remodelamento do miócito e IC (Tello et al., 2007).

As células produtoras de EPO nos rins podem ser danificadas precocemente pela glicosilação, o que pode explicar por que, para o mesmo grau de função renal, diabéticos tem uma Hb menor que os não-diabéticos (Silverberg et al., 2009).

A ferropenia também é comum na DRC, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes, tendo etiologia multifatorial, incluindo ingestão alimentar de ferro reduzida consequente a dietas hipoprotéicas e à anorexia; sangramento gastrointestinal devido à uremia, gastrite, tumores, inibidores plaquetários e anticoagulantes; quelantes do fosfato que também podem quelar o ferro; e aumento das citocinas, já que a DRC também é considerada uma condição inflamatória (Silverberg et al., 2011). Visto que a HPN é filtrada e removida pelos rins, seus níveis aumentam na DRC, o que também pode parcialmente explicar a deficiência de ferro na DRC (Silverberg et al., 2009).

Durante o envelhecimento, a quantidade total de néfrons diminui em 30 a 40 % entre os 25 e 85 anos. Ocorre também redução de 30 % do peso dos rins, consequentemente há declínio entre 35% a 50% da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo plasmático renal em 53% (Fontes, 2014).

Após a segunda década de vida, ocorre declínio progressivo, em média de 8 a 9 ml/minuto/1,73 m²/ década, na TFG (Devens, 2016), sendo esta considerada o melhor indicador da função renal.

Em um estudo de prevalência de anemia em insuficiência renal precoce, 47,7% dos pacientes com DRC não-dialítica tinham Hb < 12g /dl. Sexo feminino, especialmente antes da menopausa, afroamericanos e DM são fatores de risco independentes para anemia em cada estágio da DRC (Schmidt; Dalton, 2007).

A doença renal crônica é uma entidade muito comum nos idosos, principalmente por conta da idade avançada e da associação com outras comorbidades crônica, como a HAS e DM.

Sabe-se que durante o envelhecimento, a quantidade total de néfrons diminui em 30 a 40 % entre os 25 e 85 anos; havendo, aditivamente, redução de 30 % do peso dos rins. Como consequência ocorre declínio entre 35% a 50% da taxa de filtração glomerular (TFG) e do fluxo plasmático renal em 53% (Fontes, 2014).

É observado após a segunda década de vida, queda progressiva, em média de 8 a 9 ml/minuto/1,73 m²/ década, na TFG (Devens, 2016), sendo esta considerada o melhor indicador da função renal.

Sua prevalência aumenta com a idade, tendo Cummings et al evidenciado que, após os 65 anos de idade, o risco relativo de ter anemia foi 5,3 vezes maior em homens e 3,3 em mulheres, quando o clearance de creatinina foi abaixo de 50ml/min. (Puyvelde et al., 2009)

De fato, os primeiros sinais de anemia na DRC tornam-se mais evidentes quando a TFG cai para abaixo de 50 ml/min/1.73 m². Concentrações de Hb são 2,5 mg/dl menores em pacientes com TFG de 50 a 25 ml/min/1.73 m² (Miranda et al., 2009).

Em um estudo de prevalência de anemia em insuficiência renal precoce, 47,7% dos pacientes com DRC não-dialítica tinham Hb < 12g /dl. Sexo feminino, especialmente antes da menopausa, afroamericanos e DM são fatores de risco independentes para anemia em cada estágio da DRC (Schmidt; Dalton, 2007).

Segundo dados do estudo Chianti, a prevalência total de anemia em idosos ≥ 65 anos foi de 11,5% em homens e 12,5% em mulheres. Dentre estes, 20% dos homens e 37,8% das mulheres apresentaram valores de clearance de creatinina entre 30 a 60 ml/minuto/1,73 m² (Eisenstaedt et al., 2006).

Em um ensaio realizado em 6220 idosos institucionalizados, 43% deles apresentaram uma TFG < 60 ml/min/1,73 m², reforçando a noção de que a insuficiência renal é o principal fator contribuinte de anemia neste cenário (Makipour et al., 2008).

A presença de anemia está associada à piora da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Pode ser agravada por deficiência de ferro (ocasionada por perdas gastrointestinais imperceptíveis, desnutrição, perdas na dialise, múltiplas intervenções cirúrgicas e exames laboratoriais frequentes), como exposto anteriormente (Devens, 2016).

ANEMIA INEXPLICADA

Apesar de diferentes metodologias e populações, muitos estudos evidenciaram que um terço das causas de anemia não pode ser detectada, sendo a anemia inexplicada considerada um diagnóstico de exclusão.

Ocorre em aproximadamente 20% a 30% dos idosos que vivem na comunidade, em 17% dos hospitalizados, e em mais da metade daqueles institucionalizados (Devens, 2016), porém sua prevalência varia muito, conforme a população estudada, tendo sido relatada entre 14 a 50% dos idosos (Beghé et al., 2004).

SMD e outras causas incomuns de anemia, tais como talassemia menor, mieloma múltiplo, esferocitose hereditária, anemia hemolítica auto-imune e hipotireoidismo poderiam contribuir como diagnóstico de anemia inexplicada, mas estas condições têm prevalência relativamente baixa (Semba et al., 2007). Outras hipóteses aventadas foram de deficiência de hormônio sexual (baixos níveis de testosterona), deficiência endógena de EPO (Artz, Thirman, 2011), resposta inadequada da medula óssea à EPO e diminuição da sobrevivência da hemácia (Devens, 2016); alterações nos progenitores eritroides das células-tronco hematopoiéticas (Roy, 2011); no entanto, sua fisiopatologia permanece obscura.

O sistema endócrino declina com a idade, havendo uma desregulação hormonal múltipla, que afeta os eixos gonadais, adrenais e somatotrópicos. Estudos experimentais sugerem que os hormônios anabólicos, como a testosterona, IGF-1 e hormônios tireoidianos são capazes de aumentar a massa eritróide, a síntese de EPO e biodisponibilidade do ferro; desse modo, evidencia-se o papel das mudanças hormonais na patogênese da anemia (Maggio et al., 2015)

A partir dos 35 anos de idade, as concentrações séricas de testosterona diminuem cerca de 1% ao ano. Conseqüentemente, aproximadamente 20 % dos homens acima dos 60 anos e 50 % daqueles com mais de 80 anos apresentam valores baixos de testosterona. Em relação às mulheres, seus níveis diminuem a partir dos 40 anos de idade (Maggio et al., 2015).

Sabe-se também que os estrogênios estimulam a atividade da telomerase, garantindo a integridade genômica ao proteger as extremidades cromossômicas durante as 52 divisões celulares sucessivas (Merchant; Roy, 2012). Além disto, o estradiol inibe a transcrição e síntese da HPN (Maggio et al., 2015).

A maioria das atividades mediadas pela testosterona parece ser mediada pelo estímulo da secreção de EPO e pela modulação da sensibilidade das células progenitoras eritróides à EPO, resultando no aumento da produção de hemácias (Maggio et al., 2015). Isto pode ser comprovado em pacientes com deficiência androgênica, tal como observado após orquiectomia ou ablação farmacológica para câncer de próstata, tipicamente apresentam redução de 1g/dl no nível da Hb, podendo chegar a 2,5g/dl naqueles com ablação hormonal completa ou radioterapia. Portanto, é provável que um declínio de androgênio associado à idade contribua para a diminuição da massa eritróide (Makipour et al., 2008).

Sugere-se que, em pacientes com anemia inexplicada, o nível relativamente diminuído de Hb seja parte do seu fenótipo normal, podendo ser causada por eritropoiese prejudicada devido à atenuação da capacidade proliferativa das células-tronco relacionada à idade ou por uma linhagem da SMD (apresentando-se com anemia, sem comprometimento leucocitário ou plaquetário) (Willems, 2012).

Caracteriza-se por ser uma anemia leve, com níveis de Hb 1g/dl menor que os pontos de corte da OMS (Makipour et al., 2008), normocítica, com parâmetros normais do ferro (Roy, 2011).

Os indivíduos com anemia explicada apresentam um risco de mortalidade quase duas vezes maior do que aqueles sem anemia ou com anemia inexplicada. Assim sendo, pode ser sugerido que uma causa subjacente de anemia está associada com resposta inflamatória crônica, que pode contribuir para tal desfecho desfavorável. Exemplificando, pacientes com anemia ferropriva podem ter um risco aumentado

de morte devido à presença de malignidade do TGI; ou os portadores de DRC podem falecer por conta de doença cardiovascular (Willems et al., 2012).

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

As SMD constituem um grupo diverso de doenças hematopoiéticas, com ampla variação de manifestações clínicas e patológicas, com origem em um defeito clonal nas células progenitoras hematopoiéticas, caracterizando-se por citopenia em uma ou mais linhagens sanguíneas (Vassalo; Magalhães, 2009). Com a evolução do quadro, pode sofrer transformação celular para leucemia mielóide aguda, que pode ser decorrente de alterações epigenéticas ou no microambiente da medula óssea, já que não foi identificada lesão recorrente no DNA. É diagnosticada por biópsia de medula óssea (Andrade, 2012).

A incidência é crescente com a idade, principalmente naqueles indivíduos expostos a agentes mutagênicos terapêuticos, ocupacionais e/ou ambientais (Vassalo; Magalhães, 2009).

Apresentam com maior incidência em idosos, variando de 4,1 a 12,6 novos casos/100.000 habitantes/ ano na população com idade superior a 80 anos (Ferreira Junior et al., 2013).

Observou-se igualmente uma ocorrência de 2-12/100.000 habitantes/ano na população geral, elevando-se a 50/100.000 habitantes/ano acima dos 70 anos de idade (Vassalo; Magalhães, 2009)

MECANISMOS COMPENSATÓRIOS FISIOLÓGICOS

O estado de oxigenação tecidual reduzida, conseqüente à anemia crônica, resulta em respostas compensatórias não- hemodinâmicas e hemodinâmicas para aumentar a capacidade de transportar O₂ (Anand, 2008).

A oferta de O₂ aos tecidos relaciona-se a três fatores principais: fatores hemodinâmicos, à capacidade de transporte de O₂ pelo sangue (concentração de Hb) e à extração de O₂ pelos tecidos (O'Meara et al., 2004).

A compensação fisiológica que se segue à hipóxia tecidual é o aumento na extração de O₂ pelos tecidos, conseqüente a mudanças na curva de dissociação de O₂ da Hb, devido ao nível aumentado de 2,3 BPG, diminuindo a afinidade da Hb para entrega de mais O₂ aos tecidos periféricos, e aumento da produção de EPO. Estes fatores, considerados como não- hemodinâmicos, compensarão a anemia na condição de repouso até quando um limiar de hipóxia tissular for atingido. Quando a Hb atinge valores inferiores a 10 g/dl, ou em condições de estresse ou doença, a hipóxia tecidual resultará em aumento no débito cardíaco, através de vasodilatação, que é fluxo mediada pelo endotélio e óxido nítrico, e na ativação do sistema nervoso simpático (O'Meara et al., 2004).

Resposta hemodinâmica inicial à anemia é uma diminuição na resistência vascular sistêmica, que é em parte devido à diminuição da viscosidade sanguínea como também à vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Conseqüentemente, ocorre redução da pressão sanguínea, com ativação neuro-hormonal

mediada por barorreceptores, levando ao aumento da atividade do sistema nervoso simpático, do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona e da vasopressina, resultando em taquicardia e vasoconstrição periférica, com diminuição do fluxo sanguíneo renal e da TFG. Com isso, ocorre retenção de sódio e água pelos rins, resultando numa expansão do volume plasmático e extra-celular e no aumento do peptídeo natriurético atrial (um sinal de aumento do alongamento do músculo cardíaco). O excesso de volume, pela lei de Frank Starling, aumenta o volume sistólico cronicamente, levando à dilatação e ao remodelamento e à produção de novos fatores pró-inflamatórios no coração que afetam novamente o rim. Os efeitos combinados de expansão de volume e vasodilatação levam a um aumento no débito cardíaco, que pode ajudar no aumento do transporte de O₂. Porém, isto pode levar à dilatação e hipertrofia ventricular esquerda (HVE), com piora da IC (Anand; Facc, 2008).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Embora a anemia seja uma condição de alta prevalência, muitas de suas características a tornam mais facilmente negligenciada, muitas vezes por ser considerada como consequência “normal” do envelhecimento ou então por conta da sua associação com múltiplas doenças crônicas.

Sua sintomatologia é ocasionada pela redução do transporte de O₂ aos tecidos e vai depender da gravidade da anemia, da velocidade de sua instalação (adaptação) e da capacidade compensatória dos sistemas cardiovascular e pulmonar (Cliquet, 2010).

O idoso, pela redução natural de suas reservas fisiológicas, sofre mais rapidamente as consequências da anemia, principalmente nas perdas sanguíneas agudas, pela menor capacidade de adaptação cardiovascular e respiratória (Gualandro et al., 2010).

O início mais lento de anemia é melhor tolerado, com os sintomas se desenvolvendo como falha do mecanismo de compensação. Idosos não podem aumentar a frequência cardíaca e débito cardíaco tão prontamente quanto em indivíduos mais jovens (Bross et al., 2010).

Sintomas típicos de anemia, como fadiga, fraqueza, taquicardia e dispneia são inespecíficos, podendo ser atribuídos, nos idosos, à idade avançada, ou, então, mascarados pelo uso de medicamentos, como por exemplo, beta-bloqueadores. A palidez conjuntival é um sinal que pode estar presente, porém de difícil detecção nos idosos, sendo geralmente notada quando a Hb está abaixo de 9g/dl (Smith, 2000; Bross et al., 2010).

A pré-existência de cardiopatias, como doença coronariana e insuficiência cardíaca congestiva, frequentemente torna-se mais sintomática com a diminuição dos níveis de Hb, sendo a dispneia, angina e desmaio mais intensos nos idosos (Cliquet, 2013).

Os pacientes poderão apresentar sinais e sintomas que variam de acordo com a etiologia da anemia, ou seja nas anemias carenciais ocorrem alterações de fâneros (queda de cabelos, unhas quebradiças, queilite angular, glossite etc.) Ademais, podem ser observadas manifestações que denotam insuficiência da medula óssea, como as alterações plaquetárias (equimoses, petéquias ou outros

sangramentos cutâneos e mucosos), neutropenia (febre e infecções) que ocorrem nas doenças onco-hematológicas, que podem estar associadas à adenomegalias e hepatomegalia (Cliquet, 2010).

Alguns sintomas podem estar presentes no caso de deficiência de ferro, mesmo na ausência de anemia, tais como glossodínia, xerostomia, atrofia de papilas gustativas da língua, síndrome das pernas inquietas, alopecia e perversão alimentar (Devens, 2016).

A deficiência de vitamina B12 caracteriza-se por manifestações neurológicas, que podem preceder o surgimento da anemia, com comprometimento inicial dos nervos periféricos, cursando com parestesias, redução da sensibilidade profunda, ataxia, espasticidade, fraqueza grave, clônus, paraplegia e, eventualmente, incontinência urinária e fecal. Nos casos mais avançados, há relatos de transtorno neurocognitivo e de humor (Devens, 2016). A deficiência de folato não causa alterações neuropsiquiátricas.

REPERCUSSÕES CLÍNICAS

Até pouco tempo, concentrações relativamente baixas de Hb eram consideradas achados laboratoriais comuns, sendo muitas vezes julgada como um sinal sem relevância clínica ou como um marcador de doença crônica subjacente sem influência na saúde. Recentemente, muitos estudos tem modificado essa percepção generalizada da anemia como um espectador inocente, relatando aumento da incapacidade, morbidade e mortalidade nos idosos anêmicos (Macciò; Madeddu, 2012).

A anemia tem sido associada a um amplo espectro de resultados adversos entre os idosos, incluindo piora na qualidade de vida, depressão, diminuição da força muscular e aumento da incapacidade, maior risco de doença de Alzheimer e aumento da mortalidade por 56 todas as causas. Além disto, foi vinculada à insuficiência cardíaca congestiva e prejuízo da função cognitiva (Semba et al., 2007). Associa-se também a hospitalizações mais prolongadas, diminuição da densidade óssea, risco de quedas e fraturas (Eisenstaedt et al., 2006).

Indivíduos afetados geralmente apresentam fadiga, o que os torna menos ativos, com um estilo de vida sedentário, resultando em perdas musculares (sarcopenia), quedas, diminuição da aptidão cardiovascular, reduzindo a tolerância ao esforço físico (Thein, 2009).

Observou-se em um estudo avaliando a relação de anemia com mobilidade, baseada na performance do Women's Health and Aging Study, que quando a concentração de Hb aumentou de 12 g/dl para 14 g/dl, houve melhora nos escores de mobilidade (Roy, 2011).

Apresenta morbidade maior nos idosos, com prevalência aumentada de complicações, como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular periférico (AVC), insuficiência arterial periférica, isquemia mesentérica, devendo-se atentar para os casos de anemia de instalação rápida (Gualandro et al., 2010).

Em um estudo observacional ao longo de 10 anos, que incluiu 1016 idosos acima de 85 anos, demonstrou-se que o risco de mortalidade foi de 1,6 em mulheres e 2,2 em homens com anemia, quando

comparado com Hb normal (Eisenstaedt et al., 2006). Vale ressaltar o aumento da mortalidade por IAM em uma unidade de terapia intensiva em pacientes acima de 60 anos de idade (Cliquet, 2013).

Poucos estudos sugerem que a anemia ou concentrações anormais de Hb estão associadas a um aumento de risco de demência e rápido declínio cognitivo nos idosos (Hong et al., 2013).

Há hipóteses de que a deficiência de vitamina B12 possa levar a um maior risco de osteoporose e fratura de quadril e vertebra, conseqüente à supressão da atividade osteoblástica (Devens, 2016).

O aumento da deterioração funcional está associado com a diminuição da concentração de Hb de forma linear e inversa (Bross et al., 2010).

PREJUÍZO COGNITIVO E DEMÊNCIA

A taxa de declínio cognitivo tende a ser maior na vida tardia, estando associada com aumento da mortalidade, incapacidade e dos recursos de saúde. Em uma coorte prospectiva, incluindo mais de 400 mulheres entre 70 a 80 anos de idade da comunidade, um 57 nível de Hb abaixo de 12g/dl foi associado a uma piora na função executiva e taxa mais rápida de declínio na memória episódico (Shah et al., 2012).

Embora os mecanismos que ligam a anemia à demência não estejam claramente entendidos, foram postuladas algumas hipóteses. Primeiro, a hipóxia cerebral crônica decorrente da anemia pode contribuir para o risco de demência, além de levar à progressão da doença na substância branca de idosos hipertensos. A anemia devido à doença renal crônica pode estar associada à demência, visto que receptores de EPO foram localizados no cérebro, exercendo efeito protetivo contra hipóxia e AVC, além de reduzir a fosforilação de proteína tau e proteger contra a morte cerebral induzida pela beta-amiloide; deste modo, níveis mais baixos de EPO podem aumentar o risco de degeneração neuronal. E por último, a anemia por deficiências nutricionais, tais como ferro e vitamina B12, podem estar associadas com piora cognitiva e demência, já que a deficiência de ferro leva à hipóxia cerebral (Hong et al., 2013). Também foi observado que a depressão pode ser a causa ou o resultado de uma ingestão dietética diminuída em nutrientes específicos (folato, vitamina B12, vitamina B6, ácidos graxos polinsaturados), que podem acelerar os sintomas depressivos (Rémond et al., 2015).

A deficiência de vitamina B12 e ácido fólico podem levar à depressão por conta da diminuição da produção de S-adenosilmetionina, que é um cofator da síntese de neurotransmissores, como a serotonina (Devens, 2016).

FRAGILIDADE

A associação da anemia com doenças crônicas favorece o surgimento de fragilidade nos idosos, principalmente nos mais velhos, sendo observados declínio funcional e desfechos desfavoráveis, como dificuldade na mobilidade e nas atividades básicas e instrumentais de vida diária, e aumento da mortalidade.

Durante o envelhecimento, ocorre aumento dos níveis séricos de IL-6, sendo sugerido que o processo inflamatório, associado a esta citocina, pode contribuir para mudanças fenotípicas, que incluem anemia, diminuição da massa magra corporal, osteopenia, diminuição da albumina sérica e colesterol, aumento das proteínas inflamatórias, como o PCR e amiloide, além de declínio cognitivo (Eisenstaedt et al., 2006).

De fato, em idosos, anemia e fragilidade mostraram compartilhar uma fisiopatologia com base na inflamação crônica, induzida por mudanças relacionadas à 58 imunossenescência e estresse oxidativo, causando danos nas membranas celulares, proteínas, enzimas e DNA, alterando a informação genética (Röhrig, 2016).

A presença de níveis plasmáticos aumentados de PCR, IL-6, neutrófilos e monócitos circulantes, em idosos frágeis demonstra um baixo grau de fenótipo próinflamatório crônico (Roy, 2011).

A relação entre anemia e fragilidade poderia ser explicada pelo fato de que os níveis baixos de Hb podem reduzir a capacidade máxima de consumo de O₂ dos sistemas cardiopulmonar e músculo-esquelético, levando à diminuição do condicionamento cardiovascular e muscular, podendo contribuir para a sarcopenia, a qual, juntamente com a hipóxia tecidual, pode causar sintomas de fadiga e exaustão. Consequentemente, pode ocorrer diminuição da quantidade e/ou intensidade da atividade física, com redução adicional na aptidão física (Chaves et al., 2005).

Doença cardiovascular evidente ou mesmo subclínica também foi considerada um fator de risco para fragilidade nos idosos, porém não está claro se a relação entre a anemia e fragilidade é modificada pelo status da doença cardiovascular (Chaves et al., 2005).

QUALIDADE DE VIDA

A anemia leva a um impacto negativo da anemia sobre a qualidade de vida nos idosos. No entanto, sugere-se que possa haver melhora deste quadro, após correção da anemia (Eisenstaedt et al., 2006).

Uma das medidas utilizadas para avaliar a qualidade de vida associada à saúde é o questionário SF-36 (Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey), multidimensional, formado por 36 itens, que engloba oito domínios de conceitos de saúde: capacidade funcional; aspectos físicos; dor; estado geral de saúde; vitalidade; aspectos sociais; aspectos emocionais e saúde mental. Evidenciou-se que, mesmo após ajuste para diferenças demográficas e condições comórbidas, houve um declínio significativo do SF-36 em indivíduos com valores de Hb menores que 15g/dl (Thein et al., 2009).

No estudo InChianti, a performance física, extensão dos joelhos, força de prensão melhoraram substancialmente com níveis de Hb 1 g/dl a 3 g/dl maiores que os pontos de corte da OMS. Foi observado também uma melhora nos resultados dos testes de mobilidade com a elevação dos níveis de Hb (Eisenstaedt et al., 2006).

DOENÇA CARDIOVASCULAR

A anemia tem efeitos deletérios no coração por vários mecanismos. Os eritrócitos, além de proporcionarem O₂ às células miocárdicas, favorecem o intercâmbio de antioxidantes que previnem o estresse oxidativo e a morte celular programada; por esse motivo, a anemia favorece a disfunção miocárdica. Em resposta à hipoxemia crônica resultante da anemia, o sistema nervoso simpático é estimulado, causando taquicardia, aumento do inotropismo, vasoconstrição, com consequente retenção de sal e água. Todos esses mecanismos levam cronicamente a uma descompensação cardíaca, denominada síndrome do coração anêmico, que, quando não corrigida, segue o mesmo curso fisiopatológico da IC (Tello et al., 2007).

A falta de suprimento de O₂ para o coração, em face à taquicardia e trabalho cardíaco aumentado, leva à dilatação e hipertrofia ventricular, morte celular miocárdica, fibrose cardíaca e IC (Miranda et al., 2009).

Além disto, ocorrem efeitos deletérios diretamente no músculo cardíaco: a alta carga de trabalho aumenta a massa do ventrículo esquerdo (VE) e o remodelamento com uma maior deposição de fibrose miocárdica, levando a desarranjo das fibras musculares e subsequente risco de arritmia, resultando em piora da IC, com potenciais efeitos adversos (Palazzuoli et al., 2011). Nos pacientes com IC, uma diminuição de 1,6g/dl na Hb ao longo de um ano associou-se a um risco de 1,6 vez maior na mortalidade (Zakai et al., 2013).

Baixos níveis de Hb foram fortemente associados com disfunção diastólica e HVE. Dados de coorte de Framingham indicaram que a cada 3% de decréscimo no Ht, houve um aumento do índice de massa do VE de 2,6 g/m em 35% a 60% dos homens e de 1,8g/m em 30% a 50 % das mulheres. (Eisenstaedt et al. 2006) O risco de desenvolvimento de HVE aumenta proporcionalmente com o declínio do nível de Hb. Para cada 1 g/dl diminuída na Hb, o risco de HVE aumenta em 6 % (Miller et al., 2009) e o de disfunção diastólica aumenta em 40% (Faraz et al., 2008).

CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto, percebe-se que a anemia é uma síndrome muito comum em pacientes com idosos, especialmente naqueles hospitalizados e com multimorbidade, cuja prevalência tende a aumentar à medida que a população mundial está envelhecendo.

Todavia, apesar de sua frequência e do impacto negativo sobre o prognóstico nos pacientes idosos é, geralmente, subestimada pelos médicos, por acreditarem que os seus sintomas são decorrentes do processo de envelhecimento ou de alguma doença subjacente, não sendo, portanto investigada. Isto reflete na piora da morbidade e mortalidade, além de outros desfechos desfavoráveis, como alteração na mobilidade, performance física, contribuindo para diminuição da qualidade de vida, incapacidades funcionais e até síndrome da fragilidade, além de ser responsável por uma grande parcela de gastos do sistema de saúde.

Nos idosos, geralmente a etiologia é multifatorial, podendo ocorrer mais de um tipo de anemia em um mesmo paciente, bem como associação com outras doenças crônicas. O melhor entendimento da etiopatogenia da anemia neste grupo etário nos faz compreender a necessidade de investigar essa entidade nosológica em todos os pacientes, para que a sua correção, direcionada conforme a etiologia, seja incluída como parte importante do arsenal terapêutico, já que alguns tipos de anemia são reversíveis, repercutindo, dessa maneira, na melhora do prognóstico e da qualidade de vida, o que representa o principal objetivo da medicina geriátrica.

No entanto, cada vez mais são necessários novos estudos que possam aprofundar esses conhecimentos, propiciando uma nova oportunidade no manejo dos pacientes idosos com anemia, já que, atualmente, há poucas informações se a correção da anemia leve possa prevenir ou reverter a deficiência física e/ou incapacidade, ou aumentar a expectativa de vida nos pacientes com doenças crônicas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adamson, J. W. Deficiência de ferro e outras anemias hipoproliferativas. In: Fauci, A. et al. (Org.). Medicina Interna, 17.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p. 628-631, 2008.
- Anand, I. S. Heart Failure and Anemia: mechanisms and pathophysiology. Heart Fail Rev, v. 13, p. 379-386, 2008.
- Anand, I. S.; Facc, F. Anemia and Chronic Heart Failure: Implications and Treatment Options. Journal of the American College of Cardiology, v. 52, n. 7, p. 501-511, 2008.
- Andrade, A. R. N. Aspectos hematológicos do envelhecimento: anemia fisiológica, patológica ou ambas?. Monografia do 2º Ciclo de Estudos Conducente ao grau de Mestre em Análises Clínicas. Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2012.
- Antony, A. C. Anemias megaloblasticas. In: Goodman, L.; Ausiello, D. Cecil Medicina. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
- Artz, A. S.; Thirdman, M. J. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. J GERONTOL A BIOL SCI MED SCI, v. 66A, n. 8, p. 925-932, 2011.
- Bach, V. et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly : a cross-sectional analysis of a large european university hospital cohort. Clinical Interventions in Aging, v. 9, p. 1187-1196, 2014.
- Bargman, J. M; Skorecki, K. Doença renal crônica. Harrison Medicina Interna, 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p.1761, 2008.
- Beghé, C.; Wilson, A.; Ershler, W.B. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. The American Journal of Medicine, v. 116, n. 7 A, 2004.
- Benz, E. J. J; Hemoglobinopatias. In: Fauci, A. et al. (Org.) Harrison Medicina Interna, 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p. 635-636, 2008.

- Berliner, N. Anemia in the elderly. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, v. 124, 2013.
- Besarab, A; Höri, W. H.; Silverberg, D. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome. *The Oncologist*, v. 14, n. supl 1, p. 22-33, 2009.
- Bross, M. H; Soch, K., Smith-Knuppel, T. Anemia in older persons. *Am Fam Physician*, v. 82, n. 5, p. 480-487, 2010.
- Buffon, P. L. D. et al. Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela estratégia de saúde da família. *Rev. Bras. Geriatr e Gerontol.*, v. 18, n. 2, p. 373-384, 2015.
- Busti, F. et al. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. *Frontiers in Pharmacology*, v. 5, n. 83, 2014.
- Cançado, R. D. Anemia no idoso. In: Gorzoni, M. L.; Fabbri, R. M. A. *Livro de Bolso de Geriatria*, 1 ed, São Paulo: Atheneu, p.179-181, 2013.
- Cançado, R. D. et al. Anemia de doença crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 24, n. 2, p. 127- 136, 2002.
- Caramelo, C.; Just, S.; Gil, P. Anemia in Heart Failure: Pathophysiology, Pathogenesis, Treatment, and Incognitae. *Rev Esp Cardiol*, v. 60, n. 8, p. 840-60, 2007.
- Chaves, P. H. M. et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the women's health and aging studies I and II. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, v. 60 A, n. 6, p. 729-735, 2005.
- Cliquet, M. G. Anemia in the elderly: an important clinical problem. *Rev. Bras. Hematol. Hemater.*, v.35, n.2, p. 87-88, 2013.
- Cliquet, M. G. Anemia no idoso. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 67, n. 4, 2010.
- Corona, L. P. Anemia e envelhecimento: panorama populacional e associação com desfechos adversos em saúde – Estudo SABE. 2014. 88f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- Corona, L. P.; Duarte, Y. A.O.; Lebrão, M. L. Prevalência de anemia e fatores associados em idosos: evidências do Estudo SABE. *Rev. Saúde Pública*, v. 48, n.5, p.723- 731, 2014.
- Devens, L.T. Anemia. In: Freitas, E.V; Py, L. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1132-1138, 2016.
- Divarakan, V. et al. Heparin in anemia of chronic heart failure. *American Journal Haematology*, v. 86, n. 1, January, p. 107-109, 2011.
- Dong, X. et al. A population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, v. 63, n. 8, p. 873-878, 2008.
- Eisenstaedt, R.; Penninx, B. W. J. H.; Woodman, R. C. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Reviews*, v. 20, p. 213-226, 2006.

- Faraz, H. A.; Zafar, S. F.; Ghali, J. K. Anemia and the potential role of Erythropoiesis – stimulating agents in heart failure. *Current Heart Failure Reports*, v. 5, p. 83-90, 2008.
- Ferreira Junior, M. A.; Ivo, M. L.; Pontes, E. R. C. J. Sobrevida e evolução leucêmica de portadores de síndromes mielodisplásicas. *Cad. Saúde Colet.*, v. 21, n. 2, p. 154-9, 2010.
- Ferrucci, L.; Balducci, L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and câncer. *Semin. Hematol.*, v. 45, n. 4, p. 242-249, 2008.
- Figueiredo, M. E. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência nutricional de ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 32, n. Supl 2, p. 18-21, 2010.
- Fontes, R. O processo de envelhecimento. In: Fontes, R.; Vencio, S.; Saenger, A. L. *Manual de exames laboratoriais em geriatria*. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2014.
- Gaskell, H. et al. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics*, v.8, n.1, 2008.
- Gil, A. C. Como classificar as pesquisas? In: Gil, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa*. 4. ed. São Paulo: Atlas S. A, p. 54 – 55, 2002.
- Gil, V. M.; Ferreira, J. S. Anemia e deficiência de ferro na insuficiência cardíaca. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2014. Disponível em: Acesso em: 30 jun. 2016.
- Ginder, G. D. Anemias microcíticas e hipocrômicas: anemia da doença crônica e inflamação. In: Goldman, L.; Ausiello, D. *Cecil Medicina*, 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1.371, 2009b.
- Goodnough, L. T.; Schrier, S. L. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am. J. Hematol.* v. 89, n. 1, p. 88-96, 2014.
- Gozzelino, R.; Arosio, P. Iron homeostasis in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 30, 2016.
- Grotto, H. Z. W. Fisiologia e metabolismo do ferro. *Rev Bras Hematol e Hemoter*, v. 32, n. supl. 2, p. 8-17, 2010.
- Grotto, H. Z. W. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* v. 30, n. 5, p. 390-397, 2008.
- Gualandro, S. F. M.; Hojaj, N. H. S. L.; Jacob Filho, W. Deficiência de ferro no idoso. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 32, n. 2, p. 57-61, 2010.
- Guralnik, J. M. et al. Prevalence of anemia in person 65 years and older in United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*, v. 104, n. 8, p. 2263-2268, 2004.
- Haehling, S. V. et al. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev*, v. 17, p. 203-210, 2012.
- Hin, H. et al. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the banbury B12 study. *Age and Ageing*, v. 35, p. 416-422, 2006.
- Hong, C. H. et al. Anemia and risk of dementia in older adults. *Neurology*, v. 81, p. 528- 533, 2013.

- Jankowska, E. A. et al; Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European Heart Journal*, v. 34, p. 816-826, 2013.
- Khodabandehloo, N. et al. Determining functional vitamin b12 deficiency in the elderly. *Iran Red Crescent Med J*, v. 17, n. 8, 2015.
- Laudicina, R. J. Anemia in an aging population. *Clin Lab Sci.*, v.21, n.4, p. 232- 239, 2008.
- Longo, D. L. Anemia e policitemia. In: Fauci, A. et al. *Harrison: medicina interna*. 17. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p.355-356, 2008.
- Lucca, U. et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the “health and anemia”. *PLoS ONE*, v. 3, 2008.
- Macciò, A.; Madeddu, C. Management of anemia of inflammation in the elderly. Hindawi Publishing Corporation, v. Anemia, 2012.
- Maggio, M. et al. The role of the multiple hormonal dysregulation in the onset of “anemia of aging”: focus on testosterone, IGF-1, and thyroid hormones. *International Journal of Endocrinology*, 2015.
- Makipour, S.; Kanapuru, B.; Ershler, W.B. Unexplained anemia in the elderly. *Semin. Hematol.*, v. 45, n. 4, p. 250-254, 2008.
- Merchant, A. A.; Roy, C. N. No so benign haematology anemia of the elderly. *Br. J. Haematol.*, v. 156, n. 2, p. 173-185, 2012.
- Miller, A. C.; Smaglo, B.; McFarlane, S. I. Obesity, anemia and cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease: overview and pathophysiologic insights. *Current Cardiovascular Risk Reports*, v. 3, p. 102-108, 2013.
- Miranda, S. P. et al., Síndrome cardiorenal: Fisiopatologia e tratamento. *Rev Assoc Med Bras*, v. 55, n. 1, p. 89-94, 2009.
- Naris, F. O envelhecimento populacional no Brasil. *Einstein*, v. 6, n. 1, p. 54-56, 2008.
- O’ Meara, E.; Murphy, C.; McMurray, J. J. V. Anemia and Heart Failure. *Current Heart Failure Reports*, v. 1, p. 176-182, 2004.
- Palazzuoli, A. et al. The role of erythropoietin stimulating agents in anemia patients with heart failure: solved and unresolved questions. *Ther Clin Risk Manag*, v. 10, p. 641-650, 2014.
- Palazzuoli, A.; Antonelli, G.; Nuti, R. Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev*, v. 16, p. 603-607, 2011.
- Patel, K. V. Epidemiology of anemia in older adults. *Seminars in Hematology*, v. 45, n. 4, p. 210-217, 2008.
- Pereira, S. R. M. Fisiologia do envelhecimento. In: Freitas, E. V; Py, L. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 145- 150, 2016.
- Perlstein, T. S. et al. Prevalence of 25-hydroxyvitamin d deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood*, v. 117, n. 10, 10 mar. 2011.

- Puyvelde, K. V.; Cytryn, E.; Mets, T.; Beyer, I. Anemia in the elderly. *Acta Clinical Belgica*, p. 64-4, 2009.
- Rémond, D. et al. Understanding the gastrointestinal tract of the elderly to develop dietary solutions that prevent malnutrition. *Oncotarget*, v. 6, n. 16, 2015.
- Röhrig, G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clinical Interventions in Aging*, v. 11, p. 319-326, 2016.
- Roy, C.N. Anemia in frailty. *Clin Geriatr Med*, v. 27, n. 1, 2011.
- Schmidt, R. J.; Dalton, C. L. Treating anemia of chronic kidney in the primary care setting: cardiovascular outcomes and management recommendations. *Osteopathic Medicine and Primary Care*, v. 1, p. 14, 2007.
- Semba, R. D. et al. Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: the women's health and aging study. *Aging Clin Exp Res*, v. 19, n. 4, p. 259- 264, 2007.
- Shah, R.; Agarwal, A. K. Anemia associated with chronic heart failure: current concepts. *Clinical Interventions in Aging*, v. 8, p. 111-122, 2013.
- Shah, R.; Agarwal, A.K. et al. Association of lower hemoglobina level and neuropathology in communitydwelling older persons. *J. Alzheimers Dis.*, v. 32, n. 3, p. 579-586, 2012.
- Silverberg, D.S. et al. The anemia of heart failure. *Acta Haematologica*, v. 122, p. 109- 11, Tel Aviv, 2009b.
- Silverberg, D.S. Intravenous Iron in Heart Failure: Beyond Targeting Anemia. *Current Heart Fail Rep*, v. 8, p. 14-21, 2011. 67
- Smith, D. L. Anemia in the Elderly. *Am Fam Physician*, v. 62, n. 7, p. 1565-1572, 2000.
- Stamos, T. D; Silver, M. A. Management of anemia in heart failure. *Current Opinion in Cardiology*, v. 25, p. 148-154, 2010.
- Tang, Y.; Katz, S. D. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev*, v. 13, p. 387-392, 2008.
- Tello, B. S. et al. Anemia e disfunção renal na Insuficiência Cardíaca. *Rev SOCERJ*, v. 10, n. 6, p. 434-442, 2007.
- Thein, M. et al. Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine*, v. 88, n. 2, p. 107-114, 2009.
- Vanasse, G. J; Berliner, N. Anemia in the elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, p. 271-275, 2010.
- Vassallo, J.; Magalhães, S.M.M. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/ mieloproliferativas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 31, n. 4, p. 267-272, 2009.
- Vicari, P.; Figueiredo, M.S. Diagnóstico diferencial da deficiência de ferro. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, v. 32, n. Supl. 2, p. 29-31, 2010.
- Willems, J.M. et al. No increased mortality risk in older persons with unexplained anemia. *Age Ageing*, v.41, n.4, p.501-506, 2012.

- Zakai, N. A. et al. Hemoglobin decline, function and mortality in the elderly : the cardiovascular health study. *Am J Hematol*, v. 88, n. 1, 2013.
- Zhang, L. et al. Anemia on admission is an independent predictor of long-term mortality in hip fracture population. *Medicine*, v. 95, n. 5, 2016.
- Zuckerman, K. S. Enfoque sobre anemias. In: Goldman, L.; Ausiello, D. *Cecil Medicina*. 23. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1357, 2009.

Índice Remissivo

A

Abordagem Centrada na Pessoa, 86, 87, 92
Agente etiológico, 98, 99
agentes comunitários de saúde, 137, 138, 139,
140, 141, 142, 143
Anemia, 13, 25
Antimicrobiano, 172

C

Ciclo biológico, 98, 103, 104
condições de trabalho, 137, 139, 140, 142, 144,
145, 146, 147, 148, 153, 154, 155, 157
Covid-19, 47, 48, 50, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 59,
60, 61, 62

D

Diagnóstico, 98, 99, 105

E

Enfermagem, 67, 68, 76
obstétrica, 120
enfermeiros, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145,
146, 147, 150, 153, 155, 156

G

gestão, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 146, 148,
151, 153, 154, 155, 156, 157, 158

I

Imunobiológicos, 60

L

Leishmaniose Visceral, 98, 99

P

Parto humanizado, 117
Parto normal, 119
psicológico, 86, 91, 94, 95, 96

R

revisão, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144,
145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 158, 159,
162

S

Saúde Pública, 50
SUS

T

Tratamento, 99, 106

Sobre a organizadora



 **Aris Verdecia Peña**

Médica, graduada em Medicina (1993) pela Universidad de Ciencias Médica de Santiago de Cuba. Especialista em Medicina General Integral (1998) pela Universidad de Ciencias Médica de Santiago de Cuba. Especializada em Medicina en Situaciones de Desastre (2005) pela Escola Latinoamericana de Medicina em Habana. Diplomada em Oftalmología Clínica (2005) pela Universidad de Ciencias Médica de Habana. Mestrado em Medicina Natural e Bioenergética (2010), Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Cuba. Especializada em Medicina Familiar (2016) pela Universidade de Minas Gerais, Brasil. Profesora e Instructora da Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba (2018). Ministra Cursos de pós-graduação: curso Básico Modalidades de Medicina Tradicional em urgências e condições de desastres. Participou em 2020 na Oficina para Enfrentamento da Covi-19. Atualmente, possui 11 artigos publicados, e dez organizações de e-book.



Pantanal Editora

Rua Abaete, 83, Sala B, Centro. CEP: 78690-000
Nova Xavantina – Mato Grosso – Brasil
Telefone (66) 99682-4165 (Whatsapp)
<https://www.editorapantanal.com.br>
contato@editorapantanal.com.br