

Itamar de Souza Santos

**Prevalência de anemia em idosos, causas de persistência ou recorrência e sua relação com demência: resultados do São Paulo Ageing and Health Study**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientadora: Profa. Dra. Isabela Judith Martins Benseñor

São Paulo

2009

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Itamar de Souza

Prevalência de anemia em idosos, causas de persistência ou recorrência e sua relação com demência : resultados do São Paulo Ageing and Health Study / Itamar de Souza Santos. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Emergências Clínicas.  
Orientadora: Isabela Judith Martins Benseñor.

Descritores: 1.Anemia/epidemiologia 2.Anemia/etiologia 3.Demência 4.Idoso

USP/FM/SBD-220/09

À minha mãe, Abigail, e Débora, mulheres da minha vida.

Agradeço à minha orientadora, Profa. Isabela Judith Martins Benseñor, pela dedicação, amizade e paciência ao longo de toda a jornada;

Ao Prof. Paulo Andrade Lotufo, pelo apoio, confiança e empenho em fazer do Hospital Universitário da USP ambiente de excelência em pesquisa, ensino e assistência;

Aos professores Paulo Rossi Menezes e Márcia Scazufca, coordenadores do São Paulo Ageing & Health Study, pelo acolhimento e ensinamentos.

A todos os colegas da Divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da USP, em especial às doutoras Márcia Martins Silveira Bernik e Liz Andrea Kawabata Yoshihara, pelo suporte ao trabalho e compreensão;

Ao Serviço de Laboratório Clínico, na pessoa de Juliana Bannwart de Andrade Machado e seus colegas, e ao Serviço de Transporte do Hospital Universitário, pela competência e por ter tornado possível a execução deste trabalho;

A Tatiane Rosa Ribeiro, pela dedicação;

Às secretárias Michela, Lourdes, Roberta, Gisele e Aparecida pelo auxílio na organização;

Ao Dr. André Crepaldi, Renata e todos os entrevistadores do São Paulo Ageing & Health Study, pelo excelente trabalho que vêm realizando;

Aos integrantes do São Paulo Ageing & Health Study, cuja participação ativa vem aumentando o conhecimento do processo de envelhecimento em nossa população.

*“Rabi Elazar [...] dizia: todo aquele cuja ciência excede as suas obras assemelha-se a uma árvore com muitos ramos e poucas raízes; vem o vento e derruba-a. [...] Mas aquele cujas obras excedem a sua ciência é como a árvore que tem poucos ramos, mas muitas raízes; todos os ventos do mundo abaterão sem conseguir arrancá-la do seu lugar, como se lê: ‘ele será como uma árvore plantada à beira da água, que estende as suas raízes para o ribeiro; não temerá os grandes calores, as suas folhas estarão sempre verdes, não terá medo dos anos estéreis e não cessará de produzir frutos”*

Trecho de “A Ética dos Pais”, de origem judaica

## Sumário

Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de siglas	
Resumo	
Summary	
Capítulo 1. Introdução.....	1
Capítulo 2. Objetivos.....	23
Capítulo 3. Métodos.....	24
3.1. O São Paulo Ageing & Health Study.....	24
3.1.1. Definição da área de abrangência do estudo.....	24
3.1.2. Definição da população estudada.....	26
3.1.3. Descrição do protocolo do estudo – SPAH.....	26
3.1.3.1. Diagnóstico de demência.....	27
3.1.3.2. Exames complementares.....	34
3.1.3.3. Variáveis estudadas.....	34
3.2. Fase de reavaliação dos participantes.....	35
3.2.1. Definição do subgrupo elegível para o SPAH – Projeto Anemia.....	36
3.2.2. Protocolo do SPAH – Projeto Anemia.....	36
3.3. Determinação da prevalência de anemia e suas causas na população estudada.....	38
3.3.1. Análise estatística.....	40
3.4. Associação entre anemia e demência.....	41
3.4.1. Análise estatística.....	41

3.5. Ética.....	43
Capítulo 4. Resultados.....	44
4.1. Prevalência de anemia.....	44
4.2. Identificação das causas no SPAH – Projeto Anemia.....	49
4.3. Associação entre anemia e demência.....	68
Capítulo 5. Discussão.....	76
Capítulo 6. Forças, fraquezas e novas fronteiras.....	90
Capítulo 7. Conclusões.....	92
Anexo. Entrevista estruturada do SPAH – Projeto Anemia.....	94
Referências.....	96

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. População do município de São Paulo e subdistritos estudados em 2003 e 2005 .....	25
Tabela 2. Exames complementares do SPAH - Projeto Anemia.....	37
Tabela 3. Características dos participantes que colheram hemograma válido de acordo com a presença ou ausência de anemia (critério OMS) no início do SPAH .....	45
Tabela 4. Comparação da prevalência de anemia em homens e mulheres, utilizando níveis de corte diferenciados para o diagnóstico. Índices ajustados para as variáveis: renda, raça, presença de demência e idade .....	47
Tabela 5. Características dos participantes que colheram hemograma válido de acordo com a presença ou ausência de anemia (Hb<12,0 g/dl) no início do SPAH .....	48
Tabela 6. Comparação entre os grupos de acordo com a elegibilidade para o SPAH - Projeto Anemia.....	50
Tabela 7. Comparação das variáveis colhidas na entrada do estudo, entre grupos definidos com base no status no contato para reavaliação .....	53
Tabela 8. Desfecho na reavaliação baseado na presença ou ausência de anemia na entrada do SPAH (excluídas as perdas).....	55
Tabela 9. Causas de anemia nos pacientes reavaliados .....	56
Tabela 10. Achados endoscópicos em participantes com anemia ferropriva...	58
Tabela 11. Anormalidades do índice de segmentação neutrofílica nos participantes com anemia, de acordo com a dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico. ....	59



Tabela 12. Análise das alterações laboratoriais potencialmente associadas à anemia de inflamação crônica, de acordo com a presença dos critérios diagnósticos para AIC definidos pelo NHANES III .....	61
Tabela 13. Resultados dos exames laboratoriais dos participantes com bicitopenia ou pancitopenia.....	63
Tabela 14. Causas de óbito em pacientes elegíveis para o SPAH - Projeto Anemia que faleceram antes da reavaliação .....	66
Tabela 15. Neoplasias identificadas como causa básica de morte nos participantes elegíveis para o SPAH – Projeto Anemia.....	67
Tabela 16. Risco de demência em idosos com anemia .....	69
Tabela 17. Risco de doença de Alzheimer em idosos com anemia .....	70
Tabela 18. Risco de demência vascular em idosos com anemia.....	71
Tabela 19. Risco de outros subtipos de demência em idosos com anemia.....	71
Tabela 20. Risco de demência em idosos com anemia, definida pela presença de Hb<12,0 g/dl.....	73
Tabela 21. Risco de doença de Alzheimer em idosos com anemia, definida pela presença de Hb<12,0 g/dl .....	74
Tabela 22. Risco de demência vascular em idosos com anemia, definida pela presença de Hb<12,0 g/dl .....	75

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ocorrências entre o início do SPAH e a reavaliação.....	52
---	----

## LISTA DE SIGLAS

ADRDA – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

AIC – Anemia de inflamação crônica

AVE – Acidente Vascular Encefálico

CDC – Center for Disease Control and Prevention

CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

CID-9 – Classificação Internacional das Doenças, 9ª edição

COMEP – Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário da USP

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CSI-D – Community Screening Interview for Dementia

CTLF – Capacidade Total de Ligação do Ferro

DA – Demência tipo Alzheimer

DM – Diabetes mellitus

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edição

DV – Demência Vascular

EUA – Estados Unidos da América

GMS – Geriatric Mental Scale

HA – Hipertensão Arterial Sistêmica

HAS-DDS - History and Aetiology Schedule Dementia Diagnosis and Subtype

Hb – Hemoglobina

HCM – Hemoglobina corpuscular média

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

ISN – Índice de Segmentação Neutrófila

MDRD – Modified Diet for Renal Disease

NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey III

NIA – National Institute on Ageing

NINCDS – National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

NPI-Q - Brief questionnaire form of the neuropsychiatry inventory

NYHA – New York Heart Association

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PCR – Proteína C Reativa

PSF – Programa de Saúde da Família

RC – Razão de chances

RFG – Ritmo de filtração glomerular

RFG<sub>e</sub> – Ritmo de filtração glomerular estimado

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SPAH – São Paulo Ageing & Health Study

TSH – Hormônio tireoestimulante

VCM – Volume corpuscular médio

Santos IS. Prevalência de anemia em idosos, causas de persistência ou recorrência e sua relação com demência [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 110p.

Anemia é doença freqüente e sua prevalência aumenta com a idade. Sua relação com demência vem sendo estudada nas últimas décadas, com resultados conflitantes. Este trabalho tem por objetivos (a) Estimar, de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, a prevalência de anemia em amostra populacional de idosos do distrito do Butantã; (b) Verificar se anemia evolui como doença persistente ou recorrente nessa população e quais etiologias são as determinantes mais freqüentes dessa evolução; e (c) Avaliar se existe associação entre anemia e demência nessa amostra. Foram avaliados os 1.948 participantes do São Paulo Ageing & Health Study (braço brasileiro do 10/66 Dementia Research Group) submetidos à avaliação de demência e coleta de hemograma. Encontrou-se anemia em 203 (10,4%) indivíduos. 777 participantes (39,9%) com níveis de hemoglobina no início do estudo  $\leq 13,5$ g/dl foram convidados a uma etapa de reavaliação, ocorrida, em mediana, 25,9 meses (intervalo interquartil: 25,1-30,9 meses) após a entrada no estudo. Essa etapa consistiu em uma entrevista estruturada, exame clínico e realização de exames laboratoriais para determinar a presença e causa de anemia. Foram realizados hemograma completo, contagem de reticulócitos, índice de segmentação neutrofílica, dosagens séricas de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, proteína C-reativa, uréia, creatinina, ferro, capacidade total de ligação de ferro, ferritina e saturação de transferrina. Para análise, os participantes dessa fase foram divididos em dois grupos: (1) participantes com anemia no início do estudo (n=203) e (2) participantes com hemoglobina  $\leq 13,5$  g/dl, porém sem anemia no início do estudo (n=574). No grupo 1, 145 (71,4%) participantes completaram o seguimento. 40 (27,6%) estavam vivos e sem anemia; 57 (39,3%) tinham anemia persistente/recorrente e 48 (33,1%) faleceram antes da reavaliação, principalmente por causas cardiovasculares ou neoplásicas. As causas mais freqüentes de anemia persistente/recorrente foram doença renal (62%), inflamação crônica (35%), megaloblástica (18%), ferropriva (11%), outras (5%) e inexplicada (12%). No grupo 2, 341 (59,4%) completaram o seguimento. Anemia foi incidente em 34 (10,0%) indivíduos. As causas mais comuns foram doença renal (35%), inflamação crônica (29%), ferropriva (15%), megaloblástica (12%), outras (6%) e inexplicadas (26%). Demência foi diagnosticada em 99 (5,1%) dos 1.948 participantes com hemograma válido. A análise univariada mostrou relação positiva entre anemia e demência (razão de chances=2,0; intervalo de 95% de confiança=1,17-3,41). Entretanto, após ajuste para idade essa diferença evanesceu (razão de chances=1,33; intervalo de 95% de confiança=0,76-2,33). Não houve mudança do resultado após ajuste para variáveis conhecidas. Não se encontrou tampouco associação entre anemia e os subtipos de demência doença de Alzheimer, demência vascular e outros tipos de demência.

Santos IS. Anemia prevalence in older subjects, causes of persistence or recurrence and its relation with dementia [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 110p.

Anemia is a frequent disease and its prevalence increases with ageing. Relationship between anemia and dementia has been studied in the past decades, with conflicting results. This study has the following objectives: (a) To estimate, according to World Health Organization criteria, anemia prevalence in an elderly community sample in the borough of Butantã, São Paulo, Brazil; (b) To verify if anemia evolves as a persistent or recurrent disease in this population and which causes most frequently determine this evolution; and (c) To evaluate if there is an association between anemia and dementia in this population sample. 1,948 participants from the São Paulo Ageing and Health Study (Brazilian arm of the 10/66 Dementia Research Group), who had undergone a cognitive evaluation and total blood cell count at study baseline were evaluated. Anemia was found in 203 (10.4%) individuals. 777 participants (39.9%), with baseline hemoglobin levels  $\leq 13.5$  g/dl were invited to a reevaluation step, that occurred at a median time of 25.9 months (interquartile range: 25.1-30.9 months) after study entrance. This step consisted of a structured interview, clinical exam and blood sample collection to determine the presence and cause of anemia. Total blood cell and reticulocyte counts were performed. Serum determinations included folic acid, vitamin B12, C-reactive protein, urea, creatinine, iron, ferritin, total iron-binding capacity and transferrin saturation. For analysis purposes, these individuals were divided in two groups: (1) participants with anemia at study baseline (n=203) and (2) participants with hemoglobin levels  $\leq 13.5$  g/dl, but without anemia at study baseline (n=574). In group 1, 145 (71.4%) subjects completed follow-up. 40 (27.6%) were alive and without anemia; 57 (39.3%) had persistent/recurrent anemia and 48 (33.1%) died before reevaluation, mostly from cardiovascular disease or cancer. Most frequent causes of persistent/recurrent anemia were renal disease (62%), chronic inflammation (35%), megaloblastic (18%), iron-deficiency (11%), other (5%) and unexplained (12%). In group 2, 341 (59.4%) individuals completed follow-up. Anemia was incident in 34 (10.0%) of them. Most frequent causes were chronic inflammation (29%), renal disease (35%), iron-deficiency (15%), megaloblastic (12%), other (6%) and unexplained (26%). Dementia was diagnosed in 99 (5.1%) of 1,948 participants with a valid blood cell count. Univariate analysis found a positive relationship between anemia and dementia (odds ratio=2.0; 95% confidence index=1.17-3.41). However, after age-adjustment this difference vanished (odds ratio=1.33, 95% confidence index=0.76-2.33). No change occurred after adjustment for other known variables. No association between anemia and dementia subtypes Alzheimer's disease, vascular dementia or other dementia was found either.

## Capítulo 1. Introdução

O envelhecimento da população global é um evidente fenômeno, produto da diminuição da natalidade e aumento da expectativa de vida. A Organização das Nações Unidas (ONU), mostrando constante preocupação com o impacto dessa realidade nos diversos setores, em especial no da saúde, realizou em 2001 uma assembléia mundial para debater o tema. Estima-se que, em todo o mundo, a proporção de pessoas acima de 65 anos aumente de 5,2% em 1950 para 15,6% em 2050, um universo de quase um bilhão e meio de indivíduos. Há a expectativa de que, antes da metade deste século, a população mundial com mais de 60 anos supere os menores de 15 anos<sup>1</sup>. Segundo as mais recentes projeções<sup>2</sup>, esse fato deverá ocorrer em nosso país entre os anos de 2025 e 2030.

Essa tendência, iniciada nos países desenvolvidos, atualmente ocorre em todas as regiões do globo. Projeção divulgada em novembro de 2008 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) indica que, a partir do ano de 2040, a população total brasileira sofrerá retração pequena, porém consistente. Estima-se que, em um período de 10 anos (2040 a 2050), o número de habitantes diminuirá de 219,1 para 215,3 milhões, uma variação negativa de 1,7%. A perspectiva é inversa, entretanto, quando são observados os grupos etários mais idosos. No mesmo intervalo, a população de 65 anos ou mais deve crescer 27,2% e a de 80 anos ou mais, 45,9%<sup>2</sup>. De mesma importância, e ao encontro dos dados apresentados, a OMS também evidencia o fato de que, um cidadão brasileiro que completou 65 anos de idade em 2002 teria uma expectativa de vida média de mais 14,9 anos. Na metade do atual

século, um indivíduo na mesma situação terá uma sobrevida estimada em mais 18,2 anos<sup>1</sup>.

Os dados acima deixam clara a necessidade de intensificar o esforço no desenvolvimento de estudos da área médica com foco nos indivíduos nessa fase da vida. Entretanto, atualmente, pessoas dessa faixa etária ainda são sub-representadas nos estudos clínicos. A revisão sistemática dos 59 estudos clínicos randomizados para tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC), publicados em revistas indexadas pelo MEDLINE de 1985 a 1999 revela que, a despeito da média de idade estimada da população americana portadora dessa doença ser de 77 anos, ao analisarmos os participantes dos referidos estudos, esse índice se encontra próximo de 61 anos. Dezesete dos 59 trabalhos (29%) explicitamente excluíram pacientes idosos do estudo; o limite de idade em 8 desses trabalhos variou entre 70 e 75 anos, em outros 7 artigos o limite foi de 80 anos e, nos dois restantes, entre 81 e 85 anos<sup>3</sup>.

Essa discrepância não se resume aos estudos em insuficiência cardíaca congestiva. Outra revisão sistemática incluindo 200 estudos, voltados para o tratamento de síndromes coronarianas agudas, realizados após 1990, verificou que mais de 60% dos estudos não incluíram pacientes acima de 75 anos, apesar da constatação de que cerca de 40% dos pacientes hospitalizados por infarto agudo do miocárdio e até 60% dos que morrem em consequência da doença têm 75 anos ou mais<sup>4</sup>. Ressalte-se que o marco do ano de 1990 não foi escolhido ao acaso; um ano antes o instituto americano *U.S. Food and Drug Administration* havia publicado uma recomendação para a intensificação dos estudos da ação de medicamentos em pessoas de idade mais avançada, já preocupados com o aumento dessa população e cientes de



que os resultados em indivíduos mais jovens não podem ser necessariamente generalizados<sup>5</sup>.

Há fortes evidências para acreditar que essa tendência não é exclusiva aos estudos com drogas. A alta mortalidade dessa população, a proporção de idosos institucionalizados, sua fragilidade, dependência funcional e a prevalência de deficiências sensoriais e cognitivas dificultam a realização e a interpretação de estudos epidemiológicos<sup>6,7</sup>. Em alguns países soma-se o obstáculo da inexistência de registros populacionais atualizados confiáveis<sup>8,9</sup>, o que obriga uma estratégia de recrutamento “bater porta-a-porta” (“*door-knocking*”), nos estudos de base populacional, ou seja, a verificação em cada domicílio da existência de potenciais participantes, para diminuir a probabilidade de um viés de seleção.

Tomar-se-ão por exemplos os trabalhos voltados para a avaliação do impacto epidemiológico da anemia nesse grupo etário, objeto principal desta tese. A procura em periódicos científicos por estudos direcionados ao estudo da anemia em idosos revela a escassez de publicações nessa área. Há uma evidente concentração de artigos referentes à faixa etária pediátrica e em mulheres na fase fértil.

Em 2008, relatório publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>10</sup> expressou a lacuna de conhecimento ainda existente nessa área. Dos 192 países reconhecidos pela OMS, apenas 13 (6,8%) possuem estudos de prevalência de anemia em idosos. Como exemplos, apenas um desses países se situa no continente americano (EUA) e não há nenhum estudo africano<sup>10</sup>.

A definição de anemia em idosos, inclusive, permanece ainda um tema controverso e os critérios atualmente utilizados têm sido motivo de grande

discussão. Nandigan et al.<sup>11</sup>, inclusive, relembram o fato de que um importante passo na promoção de um envelhecimento ativo e saudável reside em adequadamente identificar as pessoas que necessitam de cuidados médicos. Isso deve ser baseado em critérios diagnósticos corretos e confiáveis, com o objetivo de evitar sobrecarregar os sistemas de saúde, em especial de países em desenvolvimento, pelo falso diagnóstico de condições médicas.

A OMS propõe que o diagnóstico de anemia seja feito utilizando os mesmos níveis de corte de hemoglobina plasmática estabelecidos para adultos jovens, ou seja, <12,0 g/dL para mulheres não-gestantes e <13,0 g/dl em homens<sup>10,12</sup>. Vários autores têm discutido se estes valores também seriam aplicáveis em geriatria, uma vez que os estudos populacionais da década de 50 e 60 nos quais esta orientação se baseia não incluíram pacientes acima de 64 anos<sup>13</sup>.

Os níveis de hemoglobina variam de acordo com o sexo, idade, tabagismo, altitude da área de moradia e condições fisiológicas, como gestação<sup>10,14,15</sup>. Alguns autores ressaltam que as diferenças relacionadas ao gênero tendem a diminuir significativamente em pacientes idosos, chegando a virtualmente desaparecer nos muito idosos<sup>16,17,18</sup>. A explicação para este fenômeno provavelmente se deve à diminuição da prevalência da perda crônica de sangue em mulheres devido à menstruação e à gravidez. Assim, o uso de critérios diagnósticos diferenciados para mulheres em fase de climatério há mais de 10 anos e homens talvez não seja justificável. Estudos que utilizaram critérios diferentes com relação ao sexo, como proposto pela OMS, quase invariavelmente encontraram taxas de prevalência de anemia mais alta em homens que em mulheres, sugerindo uma inadequação do ponto de

corte<sup>19</sup>. Não se sabe, entretanto, se essa diferença se deve a uma incidência mais alta de doenças em homens idosos.

Nem todos os autores adotam a mesma posição quanto à necessidade de um ponto de corte para diagnóstico de anemia unificado em pessoas com 65 anos ou mais<sup>20</sup>. Recentemente, Steensma et col.<sup>21</sup> avaliaram trabalhos que associaram níveis de hemoglobina a desfechos clínicos como mortalidade geral e cardiovascular. Baseados nos resultados, sugeriram que fossem adotados critérios ainda mais divergentes: 13,5 g/dl para homens e 12,0 g/dl para mulheres dessa faixa etária.

Uma revisão meta-analítica da literatura médica, datada de 2004, encontrou 71 estudos que avaliaram a prevalência de anemia em indivíduos com 60 anos de idade ou mais. Nessas publicações, a incidência de anemia variou de 2,9% a 61% em homens e 3,3% a 41% em mulheres. Tamaña variação teve explicação em vários fatores. Os autores observaram que os estudos são bastante heterogêneos com relação ao local de realização, tamanho da amostra, população estudada, taxas de institucionalização e hospitalização, nível sócio-econômico e a definição de anemia utilizada<sup>19,22</sup>.

Em 2005, Zakai et al.<sup>23</sup> publicaram mais dados sobre esse assunto. Em seu estudo, homens e mulheres acima de 65 anos em quatro comunidades nos Estados Unidos foram contatados entre 1989 e 1990; como havia pouca representatividade de afro-descendentes no recrutamento inicial, uma nova coorte de 687 idosos negros foi adicionada aos participantes iniciais. Estabeleceram-se como fatores de exclusão o tratamento atual para neoplasias, o uso de cadeiras de rodas, institucionalização e a incapacidade de fornecer consentimento informado. Entre os 5797 participantes cuja

determinação da concentração de hemoglobina foi feita no início do estudo, foi detectada prevalência de anemia de 8,5%, baseando-se nos critérios da OMS. A prevalência foi maior nos afro-descendentes em comparação com a população branca (17,6% vs 7,0,  $p < 0,001$ ).

Outros trabalhos de base populacional, sem foco exclusivo na avaliação de idosos, trazem informações relevantes. Estudo organizado pelo centro de controle de doenças americano (CDC, do inglês), realizou avaliação laboratorial e nutricional de quase 34000 norte-americanos acima de 2 meses de idade. Foi utilizada a definição de anemia preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual estabelece como valores de corte para diagnóstico as concentrações de 13,0 g/dl para homens e 12,0 g/dl para mulheres. A prevalência de anemia em pessoas de 65 anos ou mais foi de 11,0% dentre os homens e 10,2% dentre as mulheres. Esse índice foi cerca de três vezes maior entre negros quando comparados aos brancos (27,8 vs 9,0%, valor de  $p$  não divulgado). Trinta e quatro por cento de todos os casos de anemia em idosos eram causados por deficiência de folato, vitamina B12 e/ou ferro; 12% estavam associados com insuficiência renal, em 20% com presença de inflamação crônica e em 34% a causa permaneceu inexplicada<sup>24,25</sup>. Entretanto, a coexistência de mecanismos distintos causadores de anemia em uma significativa parte dos pacientes dificultou essa análise.

Dados nacionais sobre prevalência e causas de anemia em idosos são raros. A pesquisa por estudos registrados no banco de dados MEDLINE evidencia a predileção pelo estudo do tema em crianças<sup>26,27,28,29,30,31</sup> e mulheres em idade fértil<sup>32,33,34,35</sup>. Estudo de 1.332 indivíduos entre 0 e 86 anos de idade em Americaninhas, cidade predominantemente rural do estado de

Minas Gerais, encontrou taxa de prevalência de anemia de 13,2% entre os indivíduos de 60 anos de idade ou mais. Deficiência de ferro, independente do achado de anemia, definida como níveis séricos de ferritina menores que 15 µg/l, foi diagnosticada em 16,7% dos indivíduos dessa faixa etária nos quais a coleta do exame foi realizada. A concomitância de anemia e deficiência de ferro ocorreu em 8,3% desses participantes<sup>36</sup>. Vale ressaltar que se trata de área com grande prevalência de infecções parasitárias do trato gastrointestinal. Trabalho do mesmo grupo, publicado posteriormente<sup>37</sup>, encontrou prevalência de ancilostomíase, ascaridíase e esquistossomose de, respectivamente, 70,3%, 39,0% e 35,6%.

Raros trabalhos estudaram a hipótese de anemia ser uma doença persistente ou recorrente na população idosa. Algumas causas específicas prevalentes nessa faixa etária, como insuficiência renal<sup>38,39</sup>, ou inflamação crônica<sup>40,41</sup>, podem ser especialmente predisponentes a essa evolução. Destaca-se, nesse sentido, um trabalho francês do grupo de Nahon et al.<sup>42</sup>. Foi realizado o seguimento, por um tempo mediano de três anos, de 102 pacientes com anemia ferropriva encaminhados para investigação endoscópica de trato gastrointestinal. O objetivo era estabelecer a taxa de recorrência de anemia e os diagnósticos clínicos associados a esse desfecho.

Os indivíduos incluídos no estudo tinham idade de 75 a 98 anos. Todos foram sistematicamente tratados com reposição medicamentosa de ferro no início do estudo. A taxa de recorrência encontrada foi de 11% nos pacientes cuja endoscopia não evidenciou a causa de anemia, 19% naqueles com lesões benignas, 11% nos que tinham diagnóstico de câncer e foram submetidos a tratamento curativo e 50% no grupo com achado de neoplasia tratada

paliativamente. Na análise multivariada, após controle para as variáveis idade, sexo, pontuação no escore ASA para risco cirúrgico e hemoglobina inicial, os diagnósticos de angiodisplasia (razão de chances - RC=4,5; intervalo de 95% de confiança - IC95%=1,1-18,2; p=0,035) e neoplasia incurável (RC=14,9 IC95%= 3,0-72,0; p<0,01) estiveram associados a maior risco de recorrência da anemia

A importância de melhores informações quanto a real prevalência dessa entidade nosológica em idosos brasileiros cresce na medida em que, nos últimos anos, evidencia-se o impacto que a presença de anemia gera nas taxas de mortalidade, na qualidade de vida e no prognóstico de algumas das doenças mais prevalentes nessa faixa etária<sup>43,44</sup>.

Estudo de Chaves et al.<sup>45</sup> procurou estabelecer uma relação de causa-efeito entre níveis de hemoglobina e mortalidade em 5 anos. Como já descrito, houve uma associação positiva entre a presença de anemia (e sua gravidade) e o risco de morte na população estudada. A tendência à diminuição da estimativa pontual de mortalidade com o aumento da concentração de Hb ocorreu até o valor de 13,9 g/dl, quando há uma inversão e o conseqüente aumento da chance de óbito até o nível estudado de 16 g/dl, no qual esse risco já é semelhante ao apresentado por pacientes que iniciaram o seguimento com Hb igual a 12,0 g/dl. Apoiados no fato de concentrações de hemoglobina em torno de 14,0 g/dl estarem relacionadas com menor mortalidade nesse grupo estudado (que, frise-se, limitou-se a incluir mulheres idosas, de aproximadamente 78 anos em média, com incapacitação funcional auto-declarada), os autores sugerem que os critérios estabelecidos pela OMS

podem estar impedindo a oferta de um tratamento que poderia resultar em vantagens clínicas e fisiológicas a essa população.

Culleton et al.<sup>46</sup> basearam-se nos registros de um laboratório de Calgary (cidade no Canadá com 80.567 habitantes acima de 66 anos, em 2001) para tecer conclusões quanto ao risco atribuível aos baixos níveis de hemoglobina sobre a mortalidade e os índices de hospitalização em população idosa. Foram elegíveis para o estudo 17030 indivíduos, por preencherem os seguintes critérios: haviam colhido ao menos um hemograma e uma dosagem de creatinina ambulatorialmente no período de julho a dezembro de 2001, não iniciaram diálise nesse intervalo de tempo, não eram institucionalizados e a estimativa do ritmo de filtração glomerular (RFG) era um valor clinicamente plausível (definido arbitrariamente como  $<150$  ml/min). A mediana de seguimento foi de 3,2 anos (52468 pessoas-ano). 4,2% apresentavam hemoglobina abaixo de 11 g/dl e 13% tinham anemia de acordo com os critérios da OMS (ainda segundo esses parâmetros, a incidência de anemia aumentou com a idade, chegando a 20% nos pacientes acima de 80 anos).

Houve 1983 mortes registradas nesse estudo. Concentrações de hemoglobina abaixo de 11 g/dl correlacionaram-se com risco 5 vezes maior de morte quando utilizadas taxas não ajustadas. Após ajuste para as variáveis mensuradas e estratificação dos participantes com base no RFG, encontrou-se que, entre pacientes com RFG normal ( $>59$  ml/min), a presença de anemia estava associada com risco 4,29 vezes maior de morte (Intervalo de 95% de confiança - IC95%, 3,55-5,12); nos indivíduos com RFG alterado essa relação manteve-se estatisticamente significativa, porém menos intensa (Razão de

chances - RC 2,80; IC95%, 2,28-3,43 entre os pacientes com RFG entre 30 e 59 ml/min e RC 1,53; IC95%, 1,12-2,07 entre aqueles com RFG<30 ml/min).

Com relação às taxas de hospitalização, dos 7278 participantes do estudo que foram internados ao menos uma vez, em 2407 tal fato foi motivado por infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório. Pessoas com Hb abaixo de 11 g/dl apresentaram risco de serem hospitalizadas por qualquer causa 2,69 vezes maior (IC95%, 2,46-2,94) e de serem internadas por uma das doenças descritas acima ainda mais expressivo (RC 3,75; IC 95%, 3,28-4,28) em relação aos participantes com Hb  $\geq$  11g/dl. Mais uma vez a ausência de insuficiência renal influenciou de forma positiva na intensificação desse risco. Houve, ainda, um aumento do tempo de internação, em média, de 8,0 dias (IC 95% 4,7-11,3).

A mortalidade também foi avaliada no *Cardiovascular Health Study* (Zakai et al., id., *ibid.*)<sup>23</sup>. Nessa coorte, após 11,2 anos de seguimento, a mortalidade geral encontrada foi de 43,6 por 1000 pessoas-ano. Os participantes foram, então, divididos em cinco grupos, baseados na concentração de hemoglobina do início do estudo. Valores de corte diferenciados foram utilizados com relação ao gênero. Houve maior mortalidade no grupo do quintil inferior (Hb<12,7 g/dl em mulheres e <13,7 g/dl em homens), de 49 por 1000 pessoas ano, com formação de uma curva em J, diminuindo a incidência progressivamente do segundo ao quarto quintil e aumentando novamente no último (Hb>14,4 g/dl para mulheres e >15,6 g/dl para homens, p para a tendência <0,001). A análise multivariada não mostrou alterações significativas nos dados obtidos, mantendo essas conclusões.



O conceito de que, para idosos, talvez também exista um valor de corte na concentração de hemoglobina acima do qual exista a associação com desfechos adversos foi objeto de outro estudo<sup>45</sup>. O Instituto Nacional sobre o Envelhecimento Americano (NIA, do inglês) realizou seguimento, com mediana de cinco anos, de 1002 idosos que apresentavam como características comuns um escore no mini-exame do estado mental de 18 pontos ou mais e auto-declaração de limitação funcional moderada a grave. 682 dessas participantes haviam sido submetidas à coleta de hemograma no início do acompanhamento. A mortalidade geral desse grupo foi alta (30,6%). Quando separados em grupos baseados nos níveis de concentração de hemoglobina no início do estudo, observou-se que as maiores taxas de mortalidade ocorreram no grupo com Hb <12,0 e >15,0 g/dl (111,1 e 126,5 por 1000 pessoas-ano, respectivamente). Após o ajuste para diversas variáveis, manteve-se a força de associação estatística entre mortalidade e níveis mais baixos de Hb à admissão, porém não com o subgrupo com maiores concentrações de hemoglobina, quando estabelecido como aceitável um erro tipo alfa de, no máximo, 5%.

Outro grupo de pesquisadores canadenses realizou seguimento de uma coorte de 12065 pacientes com ICC recém-diagnosticada em 138 centros médicos de um estado daquele país (Alberta, população de cerca de 3 milhões de habitantes) entre abril de 1993 e março de 2001. O valor da mediana da idade dos participantes foi de 78 anos. 17% desses apresentavam, em seus registros hospitalares, o diagnóstico de anemia (21% por deficiência de ferro, 8% por outras deficiências nutricionais, 58% por inflamação crônica e 13% por outras causas); com maior frequência em pacientes mais idosos (RC 1,01 por

ano,  $p=0,002$ ). A mortalidade em um e cinco anos foi de 38% e 59% nos pacientes com anemia e 27% e 50% nos controles, respectivamente ( $p<0,0001$ ). Essa diferença se manteve mesmo quando ajustadas as diferenças para as demais comorbidades e fatores prognósticos conhecidos<sup>47</sup>.

Há um estudo brasileiro cujo objetivo foi a avaliação da influência da presença de anemia na mortalidade intra-hospitalar nas internações por ICC. De julho a setembro de 2001, foi elaborado um registro multicêntrico de 204 pacientes internados por insuficiência cardíaca em 10 hospitais no Rio de Janeiro (quatro públicos e seis privados). A fração de ejeção não era um critério de inclusão necessário, de tal forma que parte dos pacientes apresentava função sistólica preservada. Desses sujeitos, 142 tinham dados de hematócrito e concentração de hemoglobina, e foram incluídos na análise apresentada a seguir. Considerou-se para diagnóstico de anemia os critérios estabelecidos pelo CDC ( $<13,5$  g/dl para homens e  $<12$  g/dl para mulheres).

A média de idade era de  $69,5 \pm 13,3$  anos. 72 (50,7%) pacientes eram do sexo masculino e todos os indivíduos eram portadores de ICC classe funcional III ou IV pela classificação da New York Heart Association (NYHA). Anemia foi observada em 89 (62,6%) dos pacientes, sendo 52 (58%) homens e 37 (42%) mulheres. Quando analisado todo o grupo, a mortalidade intra-hospitalar foi maior no grupo com anemia (16,8% vs 8,0%), porém essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,11$ ); a análise de subgrupos mostrou maior consistência dessa influência dentre os participantes do sexo masculino (19,2% vs 0%, respectivamente, para pacientes com e sem anemia;  $p=0,034$ )<sup>48</sup>.

Em 2004, novo estudo verificou o impacto da presença de anemia em pacientes com ICC. Foram obtidos dados de 8569 pacientes com mediana de idade de 78 anos (74% com 70 anos ou mais), em 21 centros hospitalares dos Estados Unidos. Foram incluídos na análise aqueles que apresentavam um código de doença compatível com ICC no momento da alta ou óbito hospitalar (Nona revisão da Classificação Internacional de Doenças - CID-9), excluídos os pacientes com sangramento gastrointestinal, transplante de órgãos, insuficiência renal terminal, neoplasias (ou se haviam feito uso de quimioterapia ou radioterapia), HIV/SIDA, trauma ou cirurgia de grande porte (pois poderiam, estes dois, influenciar na análise dos custos, segundo os autores) ou sobrecarga de volume (este último para evitar casos de anemia dilucional). Nesse novo projeto, não houve restrição apenas às informações sobre mortalidade; número de internações, tempo de hospitalização e custos também foram avaliados. Os dados da concentração de hemoglobina (Hb) eram obtidos do primeiro exame válido de hemograma da internação. Pacientes com Hb abaixo de 10 g/dl ficaram sob observação hospitalar, em média, 1,8 dias a mais do que aqueles com Hb maior ou igual a 12 g/dl ( $p < 0,001$ ). O gasto com cada internação também foi maior (mediana de US\$10507 no primeiro grupo e US\$8592 no segundo grupo,  $p < 0,001$ ) bem como a mortalidade intra-hospitalar (10,1% e 6,1%, respectivamente,  $p < 0,001$ )<sup>49</sup>.

Baixos índices de hematócrito também influenciam na recuperação clínica após cirurgia para correção de fratura de quadril. 550 pacientes (média de idade de 81,8 anos), internados para serem submetidos a esse procedimento em quatro centros hospitalares americanos entre agosto de 1997 e agosto de 1998, foram avaliados quanto à relação entre a concentração de

hemoglobina ao ingressar no hospital e os desfechos de tempo de internação, mortalidade, necessidade de reinternações e mobilidade funcional 60 dias após a alta hospitalar. Houve significativa diferença em todos os parâmetros na análise multivariada ajustada para todas as variáveis conhecidas, com exceção do escore de mobilidade funcional. O aumento de 1,0 ponto nos níveis de hemoglobina à admissão hospitalar significou, em média, uma redução nos riscos relativos de morte e reinternação hospitalar de 31% ( $p=0,01$ ) e 14% ( $p=0,05$ ) respectivamente, e um tempo de internação menor em 0,4 dias ( $p=0,001$ )<sup>50</sup>.

Vários autores enfocaram a influência da presença de anemia na qualidade de vida de pacientes idosos<sup>51,52</sup>. O Ministério da Saúde italiano conduziu um estudo na cidade de Chianti, em amostra populacional de indivíduos de 65 anos ou mais, para, dentre outros objetivos, identificar fatores de risco de incapacitação funcional. A coleta dos dados abrangeu 1156 participantes, incluídos de setembro de 1998 a março de 2000, os quais eram submetidos a uma entrevista domiciliar através de formulário seguida de uma avaliação clínica e funcional. Durante a visita residencial, era perguntada sobre a necessidade de ajuda para desempenhar seis atividades básicas de vida diária (comer, tomar banho, vestir-se, transferir-se da cama para a cadeira, usar o banheiro e caminhar por um quarto pequeno) e oito atividades instrumentais (fazer compras, executar serviços leves em casa, preparar as refeições, lidar com dinheiro, usar o telefone, tomar medicações, usar meios de transporte e lavar a roupa). A avaliação funcional consistia na verificação de 1. a velocidade de caminhada (tempo, em segundos, para realizar duas caminhadas de quatro metros num corredor), 2. equilíbrio estático, no qual

pedia-se que o voluntário assumisse três posições, progressivamente mais difíceis (em pé, semi-tandem e tandem), por 10 segundos e 3. mobilidade, por meio de um teste no qual era solicitado ao pesquisado que ele sentasse e se levantasse de uma cadeira, sem usar as mãos, por cinco vezes. A atuação em cada tarefa era medida numa escala de 0 (incapacidade de realização) a 4 (melhor nível de rendimento), totalizando um escore de até 12 pontos. A força muscular em membros superiores (flexão dos dedos das mãos) e inferiores (extensão dos joelhos) era avaliada com um dinamômetro.

Quando analisadas as pessoas que haviam se submetido ao exame de hemograma (n=1008), encontrou-se uma prevalência de anemia de 11,3% segundo os critérios da OMS (11,1% nos homens e 11,5% nas mulheres). Após ajuste para variáveis conhecidas, os pacientes com anemia tinham um maior número de incapacitações (1,71 vs 1,04,  $p=0,002$ ), pior escore de desempenho funcional (8,8 vs 9,6  $p=0,003$ ) e menor força muscular nas mãos ( $p=0,04$ ) e pernas ( $p=0,02$ ). Houve a preocupação em repetir a análise dos dados excluindo-se aqueles que haviam sido hospitalizados no ano anterior à avaliação; inclusive nessa nova situação as diferenças se mantiveram estatisticamente significativas<sup>53</sup>.

A associação entre anemia, limitação funcional e perda de força muscular foi evocada como uma das justificativas para os achados de outro estudo transcrito em um hospital universitário do estado de Nova Iorque, Estados Unidos. Foram avaliados, retrospectivamente, 362 pacientes com idade entre 59 e 104 anos, hospitalizados no período entre junho de 2001 e dezembro de 2004. Obtiveram-se dados quanto à incidência de quedas durante essa internação, história prévia de quedas, comorbidades, dados demográficos

e exames complementares, quando disponíveis, baseados nos registros hospitalares. A definição de anemia foi feita utilizando os critérios da OMS.

A média de idade dos participantes foi de 76,9 anos. A incidência de anemia foi maior em homens (54%) que em mulheres (42%,  $p=0,032$ ). 198 pacientes (54,7%) sofreram quedas durante a internação, sem influência da idade e do gênero sobre esse desfecho ( $p=0,283$  e  $p=0,554$ , respectivamente). Entretanto, esses indivíduos apresentavam, em média, menor concentração de hemoglobina (12,0 g/dl vs 13,0 g/dl,  $p<0,00005$ ), menor hematócrito (36,6% vs 39,2%,  $p<0,00005$ ), maior prevalência de anemia (56% vs 38%,  $p=0,001$ ) e maior tempo de hospitalização (14,2 vs 7,3 dias,  $p<0,001$ ) quando comparados aos seus pares. 82% das quedas ocorreram em pacientes com Hb de no máximo 1,0 g/dl acima dos níveis de corte estabelecidos pela OMS.

A análise de regressão logística multivariada fortaleceu os resultados da pesquisa. Nesse modelo, a presença de anemia esteve associada com uma razão de chances para o desfecho estudado de 1,86 (IC 95%, 1,16-2,82,  $p=0,008$ ) e cada incremento de 1,0 g/dl na concentração de hemoglobina acima de 6,8 g/dl relacionou-se com uma diminuição de 22% no risco relativo de queda<sup>54</sup>.

Demência é outra doença cujo impacto em países em desenvolvimento deve aumentar consideravelmente com o rápido envelhecimento populacional<sup>55</sup>. Estima-se que atualmente cerca de dois terços dos indivíduos com demência em todo o mundo sejam moradores de países de baixa e média renda<sup>56</sup>. Apesar disso, apenas 10% dos trabalhos científicos publicados sobre o tema são originários dessas nações<sup>57</sup> e estes, em sua maioria, utilizam métodos diagnósticos inicialmente elaborados para países desenvolvidos. Esse

fator, inclusive, pode estar levando a um grave viés de aferição por imprecisão diagnóstica, uma vez que fatores culturais e sócio-educacionais podem ter influência no desempenho desses instrumentos<sup>58</sup>.

Com o intuito de aprimorar e expandir o conhecimento relacionado à epidemiologia da demência nos países de baixa e média renda, um grupo internacional de pesquisadores criou o *10/66 Dementia Research Group*. Essa iniciativa objetiva estabelecer em 12 países (África do Sul, Argentina, Brasil, China, Cuba, Índia, México, Nigéria, Peru, Porto Rico, República Dominicana e Venezuela) estudos de prevalência e/ou incidência dessa doença. Em alguns desses centros, ainda estão previstos estudos de intervenção<sup>57</sup>.

O braço brasileiro desse grupo, situado na cidade de São Paulo, é o Projeto Saúde do Idoso / São Paulo Ageing & Health Study. Em sua primeira fase, o objetivo primário do estudo consistiu em estudar a prevalência de demência em pessoas de 65 anos ou mais de idade, moradoras de 66 áreas censitárias selecionadas do distrito do Butantã. A reavaliação desses pacientes após dois anos para obter informações concernentes à incidência da doença também estava prevista<sup>57</sup>.

A associação entre anemia e demência também tem sido, há muito tempo, objeto de discussão. Existe plausibilidade biológica que suporta a idéia de que um baixo nível de hemoglobina possa ser um fator de risco para desenvolvimento de demência. A oxigenação cerebral em indivíduos normais é regulada principalmente por mecanismos vasomotores que controlam o fluxo sanguíneo cerebral. Alguns autores advogam que nos pacientes com doença vascular, condição mais comumente encontrada em idosos, esse mecanismo pode estar prejudicado<sup>59,60</sup>. Nessa direção, em um estudo de Desmond et al.,

publicado na revista *Stroke* em 2002<sup>61</sup>, os autores acompanharam, por uma mediana de 21,1 meses, uma coorte de indivíduos de 60 anos ou mais formada por (a) 334 pacientes consecutivamente internados por acidente vascular encefálico (AVE) em um hospital americano, excluindo-se pacientes (I) cuja função cognitiva não pudesse ser adequadamente avaliada (II) que tivessem doenças neurológicas que potencialmente afetassem essa avaliação (III) doença terminal que não permitisse o período de acompanhamento do estudo ou (IV) que apresentassem diagnóstico de demência, pelos critérios do DSM-III-R nos primeiros três meses; e (b) 291 indivíduos controles, pareados para a idade, sem diagnóstico de AVE. Encontrou-se uma incidência de demência de 8,49/100 pessoas-ano no primeiro grupo e de 1,37/100 pessoas-ano no segundo. Após ajuste para nível educacional, raça e pontuação no mini-exame do estado mental, o risco relativo para desenvolvimento de demência no grupo com diagnóstico de AVE em comparação com os controles foi de 3,83 (IC 95% 2,14-6,84). Há autores que sugerem que a anemia poderia ser um fator contribuinte nesse mecanismo, diminuindo a oferta de oxigênio a um tecido com uma perfusão sangüínea disfuncional<sup>59</sup>.

Essa hipótese nunca foi definitivamente demonstrada. Além disso, estudos epidemiológicos que tentaram reconhecer uma relação entre essas duas doenças, tiveram resultados díspares. É importante ressaltar o fato que o achado de associação entre elas, em um estudo transversal, não pode ser interpretado como prova decisiva de causalidade. Pacientes com demência podem ter maior prevalência de anemia pela primeira induzir mais freqüentemente a deficiências nutricionais<sup>62</sup> e maior taxa de hospitalização<sup>63</sup>, por exemplo, constituindo-se em um mecanismo de causação reversa.



Beard et al.<sup>64</sup> estudaram a relação entre doença de Alzheimer (DA) e anemia há mais de dez anos, na comarca de Olmsted, Rochester, EUA. Uma característica dessa região é que sua população, à época do estudo, era quase exclusivamente usuária de dois serviços médicos locais. Esse fato, segundo os autores, tornou mais fácil e fidedigno o acesso a informações clínicas dos participantes. Inicialmente, foi conduzido um estudo caso-controle. Eram elegíveis como “casos” residentes com diagnóstico de DA firmado de 1980 a 1984 e ao menos um registro do nível de hemoglobina no ano do diagnóstico ou no ano anterior. Igual número de controles, pareados por idade e gênero, foram analisados. O diagnóstico de anemia era feito de acordo com os critérios da OMS (<13,0 g/dl para homens e <12,0 g/dl para mulheres) e baseado no menor valor encontrado no intervalo pesquisado.

302 indivíduos foram diagnosticados com DA nesse período e 255 destes (192 mulheres e 63 homens) tinham uma aferição do nível de hemoglobina na janela de tempo de interesse. Comparados aos controles, esse grupo apresentou uma razão de chances de 1,88, diferença estatisticamente significativa no nível de 5% (IC 95% 1,17-3,03).

Seguiu-se então à execução de um estudo de coorte, publicado no mesmo artigo científico<sup>64</sup>. Para tanto, foram analisados residentes com 65 anos de idade ou mais com diagnóstico de anemia em 1986, pelos critérios da OMS. Esse grupo foi comparado com um controle histórico, baseado em estudo prévio nessa mesma região, que estimava a incidência esperada de DA de acordo com idade e gênero. Desta forma, levando em consideração o intervalo de seguimento em pessoas-ano, os autores julgaram possível estimar o

número de participantes que desenvolveriam a doença em um grupo controle, pareado para sexo e idade.

618 indivíduos tiveram anemia diagnosticada em 1986. Foram excluídos 32 desses, por terem diagnóstico de DA anterior ou durante esse mesmo ano. Os 586 participantes restantes foram acompanhados por uma mediana de 5,1 anos. O diagnóstico de DA, baseado nos registros dos prontuários médicos, foi estabelecido em 33 indivíduos desse grupo. Comparados à estimativa que foi firmada como controle, foi encontrada uma razão de incidências de 0,98 (IC95%, 0,67-1,37). A análise em grupos separados com base no gênero também não atingiu diferença estatisticamente significativa no nível de 5%.

Em 1999, um grupo australiano publicou um estudo transversal, avaliando 308 participantes não-institucionalizados na cidade de Sydney (59). Foram utilizados os níveis de corte para anemia estabelecidos pela OMS. O diagnóstico de demência e seus subtipos (DA, demência vascular – DV ou outros tipos) eram firmados de acordo com os critérios da quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) e do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* em conjunto com a *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). 17,1% dos indivíduos sem demência tinham anemia. Essa proporção foi próxima ao encontrado em pacientes com DA isolada (20,0%;  $p$ , 0,401). Entretanto, analisando os participantes com DV isolada ou em associação com outros tipos de demência, a prevalência de anemia encontrada foi de 43,5% ( $p$  = 0,005). Os autores levantaram a hipótese, portanto, de que demência causada por esse mecanismo fisiopatológico pode estar mais freqüentemente

associada à anemia, apesar de ainda considerarem necessária a realização de estudos maiores.

No ano de 2002, foi publicado um estudo de Sanderson et al.<sup>65</sup> no qual os autores realizaram a revisão dos dados clínicos de todos os pacientes que foram de alta de hospitais do estado da Carolina do Sul, EUA. Foram encontrados 15.013 pacientes com diagnóstico de demência e seus subtipos, de acordo com a classificação CID-9. Igual número de controles, pareados para idade, sexo e raça foram analisados, na busca de co-morbidades associadas ao diagnóstico de demência. Neste trabalho, comparando-se aos controles sem diagnóstico de demência, anemia não esteve associada à doença de Alzheimer (RC=0,96; IC95%=0,88-1,06), demência vascular (RC=0,88; IC95%=0,72-1,08) ou demência associada a outros problemas médicos (RC=0,88, IC95%=0,70-1,11).

Em 2004, um estudo indiano<sup>66</sup> novamente procurou avaliar a associação entre anemia e DA. 605 indivíduos com 55 anos de idade ou mais, residentes em uma área rural da cidade de Ballabgarh, foram convidados a submeter-se a história clínica, exame neurológico e coleta de hemograma. Essas pessoas compunham um subgrupo de uma coorte de 5.126 indivíduos. Os diagnósticos de demência e DA foram estabelecidos de acordo com os critérios do DSM-III-R e NINCDS-ADRDA. Os resultados demonstraram uma associação inversa entre os níveis de hemoglobina encontrados e a prevalência de DA. Para cada incremento de 1,0 g/dl nos valores de hemoglobina, houve uma diminuição da probabilidade de DA de 30% (p=0,002). A associação se manteve presente após ajuste para idade, gênero e analfabetismo. Esse achado fortaleceu a hipótese de uma associação entre as duas condições, inclusive com

plausibilidade biológica causal, como discutida anteriormente neste texto, em especial em populações de países em desenvolvimento.

O número de recentes informações acumuladas relativas a esse tema, sua crescente importância e a descoberta de novos campos de pesquisa na área lapidaram a escolha do tema deste trabalho. O contato com o grupo de pesquisa 10/66 ofereceu a oportunidade de avançar em alguns pontos do conhecimento sobre a epidemiologia da anemia em idosos brasileiros.

## Capítulo 2. Objetivos

Esta tese tem por objetivo geral caracterizar, em amostra populacional de uma área de baixa renda no distrito do Butantã, a epidemiologia da anemia em indivíduos com 65 anos de idade ou mais.

Os objetivos específicos do estudo são:

- a. Estimar, de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, a prevalência de anemia nessa amostra populacional de idosos do distrito do Butantã;
- b. Verificar se anemia evolui como doença persistente ou recorrente nessa população e quais etiologias são as determinantes mais freqüentes dessa evolução;
- c. Avaliar se existe associação entre anemia e demência nessa amostra, utilizando a estratégia de investigação estabelecida pelo 10/66 Dementia Research Group.

## Capítulo 3. Métodos

A presente tese é parte do São Paulo Ageing & Health Study (SPAH).

### 3.1. O São Paulo Ageing & Health Study

O SPAH foi um estudo financiado pelo Wellcome Trust. Utilizou a metodologia do 10/66 Dementia Research Group. Seu objetivo principal foi estudar a prevalência de demência e os fatores de risco associados em amostra populacional de idosos com 65 anos ou mais de vida no distrito do Butantã, na zona oeste do município de São Paulo.

#### 3.1.1. Definição da área de abrangência do estudo

Esse projeto foi desenvolvido nos subdistritos Rio Pequeno e Raposo Tavares no distrito do Butantã, na zona oeste da cidade de São Paulo. Segundo o censo 2007 do IBGE, o município conta com, aproximadamente 10,8 milhões de habitantes<sup>67</sup>, em área quase exclusivamente urbana. Dados da Secretaria Municipal de Planejamento da referida capital, mostram a população para cada subdistrito que abrigou o estudo (tabela 1) nos anos de 2003 e 2005, período de recrutamento do SPAH. Essas informações, obtidas no site oficial da Prefeitura do Município de São Paulo – TABNET, são baseadas em

projeção estimada do censo demográfico 2000 e, por esse motivo, existe alguma variação em comparação com os dados mais atuais<sup>68,69</sup>.

Tabela 1. População do município de São Paulo e subdistritos estudados em 2003 e 2005

	Total de habitantes		Habitantes com 65 anos de idade ou mais	
	2003	2005	2003	2005
Município de São Paulo	10 615 844	10 744 060	719 975	753 867
Raposo Tavares	92 427	93 167	3 453	3 682
Rio Pequeno	112 968	113 673	6 560	6 950

Dentro desse distrito, foram selecionados 66 setores censitários de baixa renda, com presença de favelas e cobertura pelo Programa Saúde da Família (PSF). Essas áreas correspondiam aos locais com menor índice de desenvolvimento humano do município<sup>70</sup>. Uma vez preenchido o critério para adentrar o estudo, todo o setor censitário era incluído, e não apenas a área correspondente à favela sob cobertura do PSF.

### 3.1.2. Definição da população estudada

O cálculo da amostra do SPAH foi estabelecido em 2.000 participantes, levando-se em consideração uma prevalência estimada de demência de 5%. O recrutamento foi feito por contato domiciliar de porta em porta de todas as 21.727 residências componentes desses setores. O único critério de inclusão era idade de 65 anos ou mais no momento da visita. Desta forma, entre maio de 2003 e abril de 2005, 2.267 indivíduos foram convidados a participar do SPAH; destes, 2.072 (91,4%) concordaram<sup>70</sup>. Para cada um desses, foi identificado também um informante capaz de fornecer dados sobre a história de vida dos participantes. Eram elegíveis para essa atividade pessoas com 16 anos de idade ou mais que morassem na mesma residência, fossem familiares ou amigos do idoso.

### 3.1.3. Descrição do protocolo do estudo - SPAH

Após o recrutamento do participante, uma visita domiciliar era agendada no intervalo de, aproximadamente, uma semana. Nesse momento, era realizada uma entrevista de 90 minutos com o participante e seu informante. Dados sócio-econômicos, de história clínica, função cognitiva e funcionalidade nas atividades de vida diária (ver abaixo) eram obtidos. Um exame neurológico estruturado também era feito, na busca de sinais de lateralização, parkinsonismo, apraxia, ataxia e reflexos primitivos<sup>70</sup>. Dados antropométricos



(peso, altura, circunferência da cintura e do quadril) eram obtidos e a aferição da pressão arterial era realizada.

### 3.1.3.1. Diagnóstico de demência

Um dos pontos centrais do grupo de estudo em demência 10/66 consiste em utilizar instrumentos diagnósticos mais acurados que os tradicionais para a pesquisa da doença em países em desenvolvimento. Alguns estudos prévios determinaram a composição desse procedimento, que era realizado em fase única, baseados nos dados de entrevista e exame neurológico realizados. Os instrumentos utilizados foram:

*Geriatric Mental State (GMS)*: Questionário desenvolvido nos anos 70 por Copeland e colaboradores<sup>71</sup>, trata-se de entrevista semi-estruturada, para avaliação específica de transtornos mentais e doenças orgânicas relacionadas do idoso. Foi elaborado, inicialmente, em duas formas com relação ao seu conteúdo. A primeira, de aplicação geral, inclui de forma abrangente as síndromes psiquiátricas mais comuns. Um segundo modelo, para aplicação comunitária, também foi organizado. Neste, a alteração mais significativa foi a retirada das seções que abordavam sintomas psicóticos, como alucinações e delírios<sup>72</sup>, hipocondria e transtorno obsessivo-compulsivo<sup>58</sup>.

Com base nesse questionário, de duração entre 25 a 50 minutos, é possível concluir pela presença, no indivíduo examinado, de somente sintomas psíquicos, de uma ou mais síndromes diferenciadas ou de uma síndrome

predominante. Assim, pode-se decidir, por exemplo, pela inclusão de um sujeito específico em um estudo cujo critério de inclusão seja a presença de sintomas depressivos, porém não em outro no qual seja necessário o diagnóstico de depressão maior.

Em 1986, Copeland publicou artigo em que descreve o desenvolvimento de um algoritmo computadorizado (AGECAT) para o processamento dos dados obtidos pelo GMS. Esse programa foi aprimorado em testes sucessivos, usando como padrão-ouro o diagnóstico firmado por psiquiatras independentes. Atualmente, é capaz não apenas de identificar síndromes como também julgá-las de forma hierarquizada, de forma similar ao raciocínio clínico. Isso permite, primeiramente, estabelecer “graus de confiança” para um determinado diagnóstico, a depender de quão típico o quadro se apresenta. Numa segunda fase, os diagnósticos são organizados de forma que a presença de um deles pode dominar a informação produzida ao final. Assim, a presença de síndrome mental orgânica ou esquizofrenia pode sobrepujar o diagnóstico de depressão. Alguma medida de incerteza é levada também em consideração, também de acordo com os “graus de confiança” atingidos<sup>72</sup>. Em estudo comunitário na cidade de Londres, com 396 participantes, no qual esse sistema foi testado, houve concordância com o diagnóstico estabelecido por psiquiatras em 89% dos casos. Especificamente para o diagnóstico de demência, a acurácia foi de 88%. Esses valores são comparáveis aos melhores resultados obtidos na avaliação dos níveis de concordância diagnóstica entre psiquiatras<sup>72</sup>.

Em 2004 o grupo de estudo em demência 10/66 publicou o resultado da aplicação do GMS/AGECAT em alguns de seus países-alvos. Foi aplicado o

GMS completo em 2.941 indivíduos de 65 anos de idade ou mais. Os achados apontaram para uma maior sensibilidade do modelo comunitário, mais reduzido, sem perda na especificidade. Provavelmente isso ocorreu, porque, no modelo completo, houve casos de demência incorretamente diagnosticados como mania. Algumas respostas eram claramente dependentes do contexto cultural em que o participante estava inserido: enquanto em Cuba, 82% dos sujeitos com demência doença sabiam que Fidel Castro era seu líder, em Goa esse índice era de 13% naqueles com baixo nível educacional e sem a doença<sup>58</sup>. Esses resultados foram utilizados na adequação do algoritmo para aplicação no protocolo de pesquisa do grupo 10/66.

*Community Screening Interview for Dementia (CSI-D)*: Esse instrumento combina informações obtidas por meio de teste cognitivo do sujeito-índice e de questionário padronizado sobre atividades de vida diária, aplicado a um informante. Artigo publicado em 2000 avaliou a aplicação do CSI-D em pessoas de 65 anos (60 anos, em um dos centros) ou mais de cinco populações com características culturais distintas: na reserva indígena de Cree, Manitoba; Winnipeg (ambas no Canadá); Indianópolis (EUA); Ibadan (Nigéria) e August Town (Jamaica). Em todos eles, a aplicação das duas etapas (teste cognitivo e questionário do informante) melhorou os níveis de acurácia quando comparados à avaliação apenas da cognição, atingindo concordância de 82% (Ibadan) a 97% (Cree, Winnipeg) com o diagnóstico firmado por psiquiatras<sup>73</sup>.

*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*: Trata-se de um exame neuropsicológico extenso, desenvolvido inicialmente na língua inglesa, caracterizado pelos seguintes passos<sup>74</sup>:

a. Teste de fluência verbal: O examinado deve citar quantos exemplos conseguir da categoria “animal” em 1 minuto.

b. Teste de nomenclatura de Boston modificado: São apresentados 15 itens divididos em três níveis de dificuldade, de acordo com a frequência de ocorrência na língua inglesa

c. Mini-exame do estado mental: Rastreamento amplamente difundido da função cognitiva, durante o qual são avaliadas orientação, linguagem, concentração, praxia e memória.

d. Teste de memorização de lista de palavras: Fase que testa aprendizado por informação verbal e capacidade de memorização. É lida uma lista de 10 palavras por três vezes, cada uma em ordem diferente . Solicita-se ao examinado que repita todas as palavras que lembrar, em cada leitura.

e. Teste de praxia: Requer do sujeito a cópia de quatro desenhos (círculo, diamante, retângulos sobrepostos e cubo)

f. Teste recordatório da lista de palavras: Após um intervalo de 5 minutos, solicita-se ao indivíduo que relembre as palavras do teste de memorização (item “d”).

g. Teste de reconhecimento da lista de palavras: É apresentada lista de 20 palavras, dentre as quais estão as 10 lidas na aplicação do item “d”. Solicita-se que o pesquisado reconheça quais delas haviam sido utilizadas anteriormente pelo examinador.

Nos participantes do SPAH foram utilizados os testes de fluência verbal, de memorização e recordatório da lista de palavras<sup>70</sup>.

*History and Aetiology Schedule Dementia Diagnosis and Subtype (HAS-DDS)*: Instrumento desenhado como um método padronizado de coleta de informação sobre a história e etiologia da síndrome demencial num indivíduo submetido ao GMS. Tem o objetivo de explorar a história da doença mental atual e seus possíveis fatores etiológicos. Concentra-se nas características mais relevantes do diagnóstico psiquiátrico em idosos. Tem como pedra fundamental o fato de informações prestadas por um informante, em especial se esse for co-residente do examinado, serem quase completas e com alto grau de concordância com a auto-referência<sup>75</sup>.

Esse questionário contém seções sobre condições de vida, história da doença atual, moléstias prévias (incluindo neurológicas e psiquiátricas), sintomas no início da doença presente e sua evolução, histórico clínico e cirúrgico, antecedentes familiares de doenças psiquiátricas, eventos de vida, sintomas orgânicos específicos, dados sobre educação, ocupação, medicamentos, incapacidade física, consumo de álcool e confiabilidade dos dados<sup>76</sup>.

*Brief questionnaire form of the neuropsychiatry inventory (NPI-Q)*: Trata-se de instrumento baseado em uma entrevista estruturada, aplicada a um cuidador ou informante, largamente utilizada em pesquisas clínicas para avaliação e evolução de sintomas neuropsiquiátricos (NPI)<sup>77</sup>. Esse questionário abrange 12 domínios de sintomas neuropsiquiátricos: delírios, alucinações, agitação/agressividade, disforia/depressão, ansiedade, euforia/elação, apatia/indiferença, desinibição, irritabilidade/labilidade, comportamentos motores anormais, distúrbios do comportamento noturno e alterações do apetite. É aplicado de forma retrospectiva, relacionado às características

presentes no último mês. Existe uma questão rastreadora (*screening*) para cada um desses domínios e, quando sua presença é positiva, uma lista de questionamentos associados é aplicada. São classificados quanto à gravidade e frequência. O NPI tem adequados índices de concordância quando aplicado por diferentes indivíduos ou, ainda, quando aplicado pelo mesmo pesquisador em momentos diferentes<sup>78</sup>.

O NPI-Q foi desenvolvido inicialmente como um formulário auto-aplicado (isto é, respondido pelo próprio informante) contendo as questões rastreadoras do NPI relacionados a cada um dos domínios apontados. Caso o sintoma estivesse presente, o cuidador/informante deveria classificá-lo apenas quanto à gravidade. Kaufer et al.<sup>78</sup> justificam essa decisão pois os índices de gravidade e frequência têm alta correlação.

A comparação dos resultados da aplicação desse questionário breve com os dados obtidos pelo instrumento completo mostrou uma correlação interescalas de 0,91. O formulário breve foi escolhido para ser aplicado aos informantes dos participantes do SPAH, como mais uma estratégia de rastreamento de sintomas neuropsiquiátricos. Entretanto, devido a características da população estudada, optou-se pela aplicação feita por um entrevistador em vez do preenchimento pelo próprio informante.

O diagnóstico de demência no SPAH foi feito por um algoritmo computadorizado. A alimentação desse banco de dados era feita com as informações obtidas da aplicação dos instrumentos acima. Os critérios diagnósticos utilizados foram baseados na quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Esses se caracterizam pelo

desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos, que incluem comprometimento da memória e pelo menos uma das seguintes perturbações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia ou perturbação do funcionamento executivo<sup>79</sup>. Ainda por intermédio desse programa e com os dados resultantes do emprego do HAS-DDS, os participantes com diagnóstico de demência eram divididos nos subgrupos doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV) ou demência mista.

Nos indivíduos com DA, segundo o DSM-IV, a instalação das alterações cognitivas têm início gradual e o funcionamento tem um declínio contínuo. Não podem ocorrer exclusivamente no curso de um episódio de delirium e devem ser excluídas outras causas sistêmicas, neurológicas ou de efeito de substâncias. A perturbação também não pode ser mais bem explicada por outro transtorno do eixo I, como transtorno depressivo maior ou esquizofrenia. O diagnóstico de DV é suportado quando os déficits cognitivos causam um prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional e representam um declínio significativo em relação a um nível anterior de funcionamento. Geralmente há a presença de sinais e sintomas neurológicos focais e/ou evidências, em exames complementares, indicativos de doença cerebrovascular, considerados etiologicamente relacionados à alteração. Da mesma forma que nos pacientes com DA, as anormalidades não ocorrem exclusivamente num quadro de delirium<sup>79</sup>. A presença de características tanto de DA e DV, ou ainda de sinais de parkinsonismo foram os critérios utilizados no diagnóstico de demência mista<sup>70</sup>.

### 3.1.3.2. Exames complementares

Os participantes eram convidados a realizar a coleta de uma amostra sanguínea em jejum para determinação de hemograma completo, creatinina sérica, colesterol total e frações e glicemia. Após os primeiros 500 participantes, também foram incluídas, no protocolo do estudo, as determinações de hormônio tireoidiano ( $T_4$  livre) e tireoestimulante (TSH), cuja descrição e estudo não fazem parte do objeto da presente tese.

### 3.1.3.3. Variáveis estudadas

Além das variáveis presença de anemia (categórica), nível de hemoglobina (contínua) e demência, outras também foram determinadas, para cada participante, na sua entrada no estudo.

As variáveis avaliadas foram: idade, (variável contínua), gênero (masculino ou feminino), raça (definida pelo entrevistador como branca, negra, parda ou outras), história de abuso de álcool (sim ou não, de acordo com a auto-referência), presença ou ausência de hipertensão e diabetes melito, nível educacional, renda média mensal e tabagismo.

O diagnóstico de hipertensão arterial (HA) foi estabelecido por histórico médico de hipertensão auto-referido (ou pelo informante, quando apropriado), uso de medicação para tratamento de HA, medida de PA sistólica igual ou



maior que 140 mmHg ou medida de PA diastólica igual ou maior que 90 mmHg na avaliação clínica.

O diagnóstico de diabetes melito (DM) foi definido por histórico médico de diabetes auto-referido (ou pelo informante, quando apropriado), uso de medicação para tratamento de DM, ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl na coleta do estudo.

O nível educacional foi estratificado em três grupos, de acordo com o número de anos de educação formal: nenhum, de um a três e quatro ou mais. Com relação à renda mensal, os participantes foram divididos em duas classes. O nível de corte estabelecido foi de 700 reais (correspondente, à época, a 247 dólares americanos). Quanto ao tabagismo, os participantes foram separados em duas categorias: até 10 maços-ano e mais que 10 maços-ano.

### 3.2. Fase de reavaliação dos participantes

No período de agosto de 2005 a abril de 2008, os participantes do SPAH com níveis de hemoglobina que indicassem anemia ou fossem limítrofes foram convidados a participar do SPAH - Projeto Anemia, assunto desta tese.

### 3.2.1. Definição do subgrupo elegível para o SPAH - Projeto Anemia

Foram considerados elegíveis todos os participantes do SPAH cujo resultado do hemograma colhido na entrada do estudo resultou em nível de hemoglobina menor ou igual a 13,5 g/dl.

### 3.2.2. Protocolo do SPAH – Projeto Anemia

Os indivíduos que preencheram o critério para ingresso no SPAH – Projeto Anemia foram contatados e convidados por meio de visita domiciliar ou por telefone. O protocolo consistia de uma entrevista estruturada, que era preenchida pelo médico ou por uma entrevistadora treinada (Anexo). Era realizado, pelo médico, o exame clínico geral (quantitativo e qualitativo) e especial dos participantes. Era coletada uma amostra de sangue para a realização de exames (tabela 2). Para os indivíduos incapazes de comparecer ao hospital por qualquer motivo o protocolo, incluindo a coleta de exames, era feito em domicílio.

Tabela 2. Exames complementares do SPAH - Projeto Anemia

---

Hemograma completo	Índice de segmentação neutrofílica
Reticulócitos	Ácido fólico
Ferro sérico	Vitamina B <sub>12</sub>
Capacidade total de ligação de ferro	Proteína C-reativa
Ferritina	Uréia
Saturação de transferrina	Creatinina

---

O grupo de participantes no qual foi detectada anemia, de acordo com os critérios anteriormente descritos da Organização Mundial de Saúde, foi convidado a realizar acompanhamento ambulatorial. Nesse momento, caso os exames iniciais não tenham sido capazes de identificar a etiologia da doença em determinado paciente, novos exames foram solicitados a critério clínico.

No caso dos indivíduos que foram a óbito antes do momento da reavaliação pelo SPAH - Projeto Anemia, os dados sobre as causas de morte foram obtidos baseados na declaração de óbito, sempre que disponível.

### 3.3. Determinação da prevalência de anemia e suas causas na população estudada

Com base nos resultados dos hemogramas realizados no protocolo da primeira fase do SPAH, foi calculada a prevalência de anemia na população estudada. Foram utilizados os níveis de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde: concentração de hemoglobina menor que 12,0 g/dl em mulheres e menor que 13,0 g/dl em homens.

Optamos também por repetir a análise utilizando um critério alternativo para o diagnóstico de anemia. Considerando a racionalidade de estabelecer um nível de corte único em idosos, sem discriminação por gênero, optamos por repetir o cálculo da prevalência de anemia, definindo-a como a presença de níveis de hemoglobina abaixo de 12,0 g/dl em homens e mulheres.

Para o presente estudo, anemia ferropriva foi considerada definitiva na presença de anemia e dosagem de ferritina sérica menor que 12 µg/l. Esse critério foi escolhido para tornar os dados comparáveis ao estudo americano NHANES III<sup>24</sup>. Além desse critério, foram considerados como indivíduos com anemia ferropriva provável aqueles que preenchessem todos os quatro critérios a seguir: (a) presença de anemia; (b) presença de lesão que predisponha a sangramento; (c) VCM < 80 fl ou aumento nos níveis de hemoglobina > 1,0 g/dl após quatro meses de reposição de ferro com sulfato ferroso oral e (d) ausência de critério para anemia ferropriva definitiva.

Anemia megaloblástica foi definida, inicialmente, pela presença de anemia e por dosagens séricas alteradas de vitamina B<sub>12</sub> (<200 pg/ml) ou ácido

fólico (<2,6 ng/ml). A razão para a utilização desses critérios, de forma análoga ao parágrafo anterior, foi a comparabilidade com os dados americanos<sup>24</sup>. Entretanto, por compreender a impossibilidade de estabelecer um critério universal e inquestionável, optamos por também considerar os índices de segmentação neutrofílica.

Anemia por insuficiência renal foi definida pela presença de anemia e ritmo de filtração glomerular estimado (RFG<sub>e</sub>) abaixo de 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. O cálculo do RFG<sub>e</sub> foi feito usando a equação de Cockcroft-Gault<sup>80</sup>. Em dois pacientes nos quais não havia dados quanto ao peso, foi utilizada a equação do Modified Diet for Renal Disease (MDRD), corrigida para sexo e raça<sup>81</sup>. A apresentação dos dados foi feita mediante a estratificação dos participantes nos grupo RFG<sub>e</sub> menor que 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e RFG<sub>e</sub> entre 30 e 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Anemia de inflamação crônica (AIC) foi definida no presente estudo como a presença de anemia, ferro sérico abaixo de 50 µg/dl na ausência de anemia ferropriva. Esse foi o critério utilizado também no estudo NHANES III<sup>24</sup>. Entretanto, de forma similar ao diagnóstico de anemia megaloblástica, optamos por também utilizar os dados referentes ao metabolismo do ferro e a proteína C reativa sérica.

Os níveis de corte para leucopenia e plaquetopenia foram arbitrados em 3.000/mm<sup>3</sup> e 100.000/mm<sup>3</sup>, respectivamente. O diagnóstico de hemoglobinopatia foi baseado no resultado da eletroforese de hemoglobina.

### 3.3.1. Análise estatística

Os dados foram submetidos à digitação dupla no programa EPIDATA 3.0, com realização do teste de consistência. Foi utilizado para a análise o programa SPSS 16.0. A prevalência de anemia foi calculada por análise descritiva e expressa em porcentagem.

Participantes com e sem anemia foram comparados com relação às diversas variáveis citadas no item 3.1.3.3. Para os dados categóricos, foi utilizado o teste de qui-quadrado ou método exato de Fischer, quando necessário. A idade do participante foi estudada como uma variável contínua. Sua distribuição foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, que concluiu tratar-se dado não-paramétrico. Desta forma, para comparação dos grupos, foi empregado o teste de Mann-Whitney U.

Para a avaliação das causas de anemia no grupo submetido à reavaliação, os dados foram apresentados dividindo-se os pacientes entre aqueles que tinham a doença no início do estudo e aqueles que apresentavam níveis limítrofes de hemoglobina, sem anemia.

Quando da existência de critérios adicionais complementares para o diagnóstico das causas de anemia (AIC e anemia megaloblástica), os pacientes com anemia na reavaliação foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença dos critérios relacionados no tópico 3.3. A comparação dos dados foi feita utilizando-se o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fischer.

### 3.4. Associação entre anemia e demência

De acordo com os dados obtidos na fase de prevalência do SPAH, avaliou-se a possibilidade da associação entre anemia e demência na população estudada.

#### 3.4.1. Análise estatística

Com base nos dados obtidos da análise dos participantes com e sem anemia na entrada do estudo, foram identificadas as variáveis que cursavam com uma diferença estatisticamente significativa no nível de  $p < 0,20$  (bicaudal) entre os grupos. Encontrou-se, no nível estabelecido ( $p < 0,20$ ), diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as variáveis: demência, idade, gênero, raça e renda.

Para a análise da relação entre a presença de anemia e demência foi realizado, então, um modelo de regressão logística com o auxílio do programa SPSS. Esse modelo foi realizado em três etapas. Na primeira, foi obtida a taxa bruta, sem ajustes. O segundo passo incluiu controle apenas para a variável idade. O modelo completo incluiu as variáveis: demência, idade, gênero, raça e renda (identificadas como significativas, no nível de  $p < 0,20$ , na análise dos grupos de participantes com e sem anemia).

Optamos por nova estimativa, dessa vez considerando os níveis de hemoglobina como variável contínua. A taxa bruta foi calculada usando-se o método de one-way ANOVA. A regressão logística foi feita, a seguir, em duas fases. Na primeira, o ajuste foi feito para a idade e o sexo do participante. Na segunda, o modelo completo foi realizado nos moldes descritos no parágrafo anterior, com a substituição da variável presença de anemia (categórica) por nível de hemoglobina no início do estudo (contínua). Considerou-se significativo o nível de  $p < 0,05$ .

Num momento subsequente, nova análise foi feita, considerando o critério alternativo para anemia ( $Hb < 12,0g/dl$ ). Nessa nova situação, optamos por realizar a análise multivariada em três etapas. Inicialmente, foi feito o ajuste para a variável idade. Subsequentemente, incluímos as demais variáveis citadas anteriormente como estatisticamente diferentes entre os grupos, definidos pelo critério da OMS. A seguir, adicionamos ao modelo as variáveis história de abuso de álcool e número de maços-ano de tabagismo, pois, com esse novo critério para anemia, a diferença entre os grupos atingiu nível de significância abaixo de 0,20 para essas variáveis. Também foi estabelecido o intervalo de 95% de confiança.

Pesquisou-se também a existência de relação entre anemia e os subtipos definidos de demência (doença de Alzheimer, demência vascular e outros subtipos de demência), efetuando-se os mesmos passos descritos. Para cada cálculo, foi determinado o intervalo de 95% de confiança.



### 3.5. Ética

Foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido em cada uma das fases do projeto (de todos os participantes, no início, e dos que foram reavaliados no estudo SPAH - Projeto Anemia). No caso de indivíduos alfabetizados, era colhida a assinatura do sujeito de pesquisa; caso contrário, a documentação era lida e adquirido consentimento oral e testemunhado. Cada fase do estudo foi aprovada pela comissão de ética em nível local (Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário da USP – COMEP) e nacional (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP).

## Capítulo 4. Resultados

2.267 pessoas com 65 anos de vida ou mais foram identificadas na área de abrangência do estudo. Desses, 195 indivíduos não concordaram em participar, restando 2.072 idosos que foram entrevistados e examinados. Em 124 (6,0%) não foi colhido um hemograma válido no início do estudo. Os demais 1.948 fazem parte da análise.

### 4.1. Prevalência de anemia

Dentre os 1948 participantes com hemograma colhido na entrada do SPAH, 203 (10,4%) apresentavam anemia de acordo com os critérios da OMS. A tabela 3 expressa a relação entre anemia e dados clínicos e demográficos nessa amostra. Indivíduos com anemia eram mais idosos ( $p < 0,001$ ) e tinham renda mensal inferior ( $p < 0,001$ ) quando comparados aos indivíduos com anemia. A participação de mulheres no grupo com anemia era menor que no grupo sem anemia ( $p = 0,01$ ). A frequência de demência foi maior no grupo com anemia ( $p = 0,01$ ). A raça também foi um fator que influenciou a prevalência da doença. Comparado aos indivíduos sem anemia, a proporção de participantes de raça negra no grupo com a doença foi quase duas vezes maior ( $p = 0,01$ ).

Tabela 3. Características dos participantes que colheram hemograma válido de acordo com a presença ou ausência de anemia (critério OMS) no início do SPAH

Características	Com anemia N = 203 (%)	Sem anemia N = 1 745 (%)	P
Idade (anos)*	75,0 ± 7,5	71,9 ± 6,1	< 0,001
Sexo feminino	105 (51,7)	1 072 (61,4)	0,01
Prevalência de demência	18 (8,9)	81 (4,6)	0,01
Prevalência de HA†	162 (79,8)	1 370 (79,0)	0,78
Prevalência de DM‡	51 (25,2)	379 (21,9)	0,28
Nível educacional			
Sem educação formal	75 (36,9)	673 (38,7)	0,80
1-3 anos	107 (52,7)	909 (52,2)	
4 ou mais anos	21 (10,3)	159 (9,1)	
Renda mensal média			
Até 700 reais (US\$247)	172 (84,7)	1 296 (74,3)	0,001
Mais que 700 reais (US\$ 247)	31 (15,3)	449 (25,7)	

continua

Tabela 3. Características dos participantes que colheram hemograma válido de acordo com a presença ou ausência de anemia (critério OMS) no início do SPAH (conclusão)

Tabagismo (maços-ano)			
Até 10	122 (66,4)	1 138 (63,9)	0,49
Mais que 10	69 (33,6)	577 (36,1)	
Raça			
Branca	86 (47,3)	878 (52,2)	0,01
Negra	41 (22,5)	226 (13,4)	
Parda	51 (28,0)	525 (31,2)	
Outros	4 (2,2)	54 (3,2)	
História de abuso de álcool	35 (17,2)	337 (19,3)	0,48

\*(média  $\pm$  desvio padrão); todos os outros valores estão expressos como número absoluto (porcentagem)

Foi realizada análise posterior, utilizando-se um nível de corte de hemoglobina para diagnóstico de anemia em 12,0 g/dl, sem distinção quanto ao sexo. Ao ser aplicado esse novo critério, encontrou-se prevalência de anemia de 6,8%. Houve também inversão da razão de prevalência homem:mulher (tabela 4). Foram utilizadas as mesmas variáveis da tabela 3 para análise dos participantes, classificados de acordo com a presença ou ausência de anemia pelo critério alternativo. Observou-se diferença com

nível de significância abaixo de 0,20, além dos critérios já citados, também para o número de maços-ano de tabagismo e para história de abuso de álcool. Apenas neste último atingiu-se nível de  $p < 0,05$  (tabela 5).

Tabela 4. Comparação da prevalência de anemia em homens e mulheres, utilizando níveis de corte diferenciados para o diagnóstico. Índices ajustados para as variáveis: renda, raça, presença de demência e idade

Hb < 13,0 g/dl para homens e Hb < 12,0 g/dl para mulheres			
	Com anemia (n=203)	Sem anemia (n=1 745)	Razão de chances (IC 95%;p)
Homens	98	673	Bruta: 1,5 (1,1-2,0; p=0,01)
Mulheres	105	1 072	Ajustada: 1,8 (1,3-2,5; p<0,01)
Hb < 12,0 g/dl para homens e mulheres			
	Com anemia (n=133)	Sem anemia (n=1 815)	Razão de chances (IC 95%;p)
Homens	28	743	Bruta: 0,4 (0,3-0,6; p<0,01)
Mulheres	105	1 072	Ajustada: 0,4(0,3-0,7; p<0,01)

Tabela 5. Características dos participantes que colheram hemograma válido de acordo com a presença ou ausência de anemia (Hb<12,0 g/dl) no início do SPAH

Características	Com anemia N = 133 (%)	Sem anemia N = 1 815 (%)	P
Idade (anos)*	72,0 ± 6,2	74,8 ± 7,5	<0,01
Sexo feminino	105 (78,9%)	1 072 (59,1%)	<0,01
Prevalência de demência	15 (11,3%)	84 (4,6%)	<0,01
Prevalência de HA†	108 (81,2%)	1 424(78,9%)	0,58
Prevalência de DM‡	34 (25,6%)	396 (22,0%)	0,33
Nível educacional			
Sem educação formal	50 (37,6%)	698 (38,5%)	
1-3 anos	72 (54,1%)	944 (52,1%)	0,87
4 ou mais anos	11 (8,3%)	169 (9,3%)	
Renda mensal média			
Até 700 reais (US\$247)	118 (88,7%)	1 350 (74,4%)	<0,01
Mais que 700 reais (US\$ 247)	15 (11,3%)	465 (25,6%)	

continua

Tabela 5. Características dos participantes que colheram hemograma válido de acordo com a presença ou ausência de anemia (Hb<12,0 g/dl) no início do SPAH (conclusão)

Tabagismo (maços-ano)			
Até 10	93 (72,1%)	1 167 (65,7%)	0,15
Mais que 10	36 (27,9%)	610 (34,3%)	
Raça			
Branca	51 (43,2%)	913 (52,3%)	
Negra	29 (24,6%)	238 (13,6%)	<0,01
Parda	36 (30,5%)	540 (30,9%)	
Outros	2 (1,7%)	56 (3,3%)	
História de abuso de álcool	15 (11,3%)	357 (19,7%)	0,02

#### 4.2. Identificação das causas no SPAH – Projeto Anemia

Níveis de hemoglobina menores ou iguais a 13,5 g/dl foram identificados em 777 (39,9%) dos 1948 participantes que colheram hemograma no início do SPAH, tornando-os elegíveis para o Projeto Anemia. A tabela 6 estabelece a comparação desses indivíduos com aqueles em que a concentração de hemoglobina era superior a esses níveis.

Tabela 6. Comparação entre os grupos de acordo com a elegibilidade para o SPAH – Projeto Anemia

Características	Participantes com Hb $\leq$ 13,5 g/dl (n=777)	Participantes com Hb $>$ 13,5 g/dl (n=1 171)	P
Idade	73,1 $\pm$ 6,6	71,7 $\pm$ 6,0	<,001
Sexo feminino	619 (79,7)	558 (47,7)	<,001
Concentração de hemoglobina	12,6 $\pm$ 0,8	14,8 $\pm$ 0,9	<,001
Prevalência de HA	628 (81,1)	904 (77,7)	0,07
Prevalência de DM	169 (21,8)	261 (22,5)	0,74
Prevalência de demência	46 (5,9)	53 (5,9)	0,17
Renda mensal média			
$\leq$ 700 reais (US\$247)	631 (81,2)	837 (71,5)	<,001
$>$ 700 reais (US\$ 247)	146 (18,8)	334 (28,5)	

continua

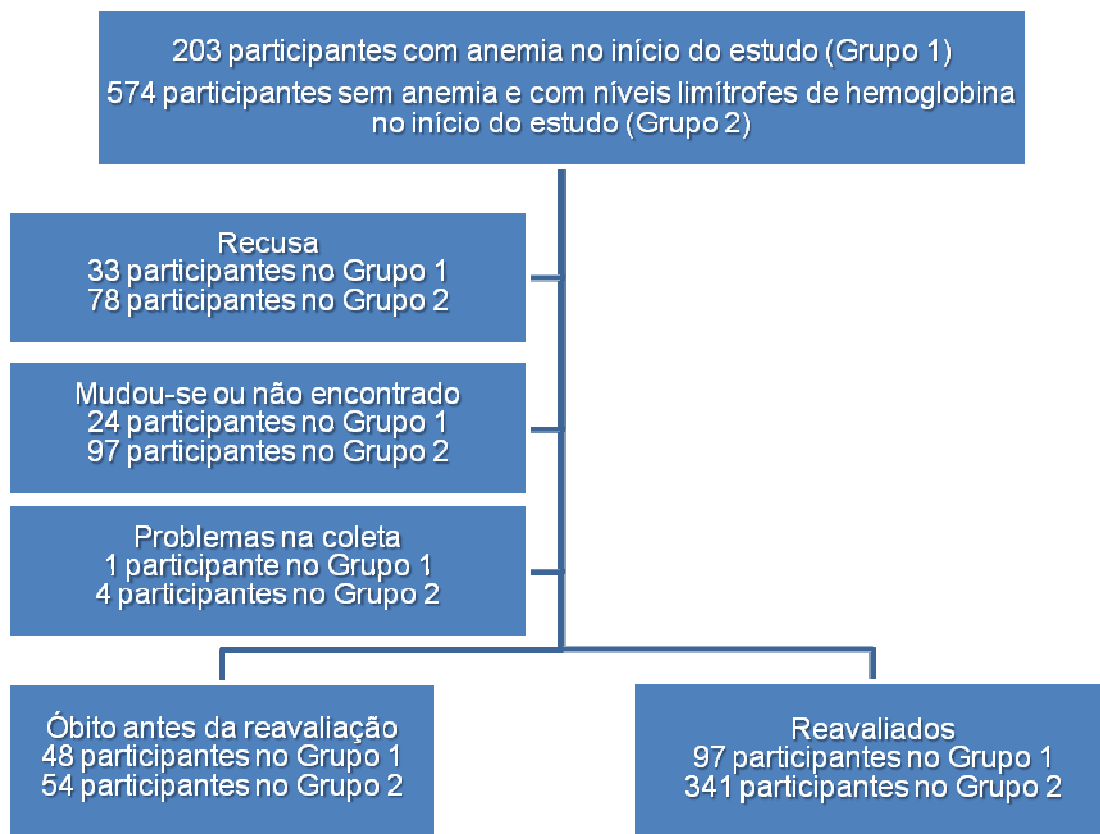


Tabela 6. Comparação entre os grupos de acordo com a elegibilidade para o SPAH – Projeto Anemia (conclusão)

Nível educacional			
Sem educação formal	304 (39,2)	444 (38,0)	
1-3 anos	400 (51,5)	616 (52,7)	0,87
4 ou mais anos	72 (9,3)	108 (9,2)	
Raça			
Branca	357 (48,7)	607 (53,6)	
Negra	142 (19,4)	125 (11,0)	<,001
Parda	215 (29,3)	361 (31,9)	
Outros	19 (2,6)	39 (3,3)	

Como citado previamente, 203 indivíduos (grupo 1) dessa amostra tinham anemia, de acordo com os critérios da OMS, no início do SPAH. Os demais 573 participantes (grupo 2) do SPAH - Projeto Anemia tinham níveis limítrofes de hemoglobina, ou seja, concentração de hemoglobina menor ou igual a 13,5 g/dl, porém sem anemia por esse critério. A figura 1 mostra as perdas de seguimento ocorridas desde a entrada no SPAH até o momento do contato para reavaliação. A média de tempo até a reavaliação foi de 28 meses, com desvio padrão de 6 meses.

Figura 1. Ocorrências entre o início do SPAH e a reavaliação



A tabela 7 compara os participantes do SPAH - Projeto Anemia de acordo com o desfecho no estudo: efetivamente reavaliados (n=438; 56,4%), indivíduos que foram a óbito (n=102; 13,1%) e aqueles considerados como perdas (n=237; 30,5%), agrupando os não encontrados, que se recusaram a participar e os que não tinham hemograma válido coletado.

Tabela 7. Comparação das variáveis colhidas na entrada do estudo, entre grupos definidos com base no status no contato para reavaliação

Características	Reavaliados (n=438)	Óbitos (n=102)	Perdas (n=237)	P
Idade	72,1 ± 5,9	77,7 ± 7,6	72,9 ± 6,5	<,001
Hemoglobina na entrada do SPAH	12,7 ± 0,8	12,3 ± 1,1	12,7 ± 0,8	<,001
Hipertensão	353 (81,0)	82 (81,2)	193 (81,4)	0,99
Diabetes	96 (22,0)	26 (25,5)	47 (19,8)	0,51
Demência	8 (1,8)	21 (20,6)	17 (7,2)	<,001
Renda mensal média				
< US\$247	344 (78,5)	87 (85,3)	200 (84,4)	0,09
≥ US\$247	94 (21,5)	15 (14,7)	37 (15,6)	
Escolaridade				
Sem educação formal	155 (35,4)	50 (49,0)	99 (41,9)	0,08
1-3 anos	240 (54,8)	42 (41,2)	118 (50,0)	
4 ou mais anos	43 (9,8)	10 (9,8)	19 (8,1)	

continua

Tabela 7. Comparação das variáveis colhidas na entrada do estudo, entre grupos definidos com base no status no contato para reavaliação (conclusão)

Raça				
Branca	212 (49,6)	38 (46,3)	107 (47,8)	0,23
Afro-Brasileiros	80 (18,7)	10 (12,2)	52 (23,2)	
Parda	125 (29,3)	32 (39,0)	58 (25,9)	
Outros	10 (2,3)	2 (2,4)	7 (3,1)	

A tabela 8 mostra o desfecho da reavaliação (presença ou ausência de anemia, ou óbito) nos participantes do SPAH - Projeto Anemia, de acordo com o resultado do hemograma colhido no início do SPAH. Foram excluídos os indivíduos considerados como “perdas” na tabela 7 (58 indivíduos com anemia e 179 com níveis limítrofes de hemoglobina) e mantidos os 540 restantes. 91 (16,9%) destes tinham anemia na reavaliação. Dos 145 participantes com a doença no hemograma de entrada, 57 (39,3%) apresentaram anemia na nova amostra, 48 (33,1%) faleceram e apenas 40 (27,6%) estavam vivos e sem a enfermidade na reavaliação. Houve diferença no desfecho, estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

Tabela 8. Desfecho na reavaliação baseado na presença ou ausência de anemia na entrada do SPAH (excluídas as perdas)

		Status na reavaliação			
		Anemia presente	Anemia ausente	Óbito	Total
Status na entrada do SPAH	Anemia	57 (39,3)	40 (27,6)	48 (33,1)	145 (100)
	Níveis limítrofes de hemoglobina	34 (8,6)	307 (77,7)	54 (13,7)	395 (100)
	Total	91 (16,9)	347 (64,3)	102 (18,9)	540 (100)

Avaliando os índices hematimétricos dos 91 casos de anemia encontrados na reavaliação, em 63 (69,2%) as hemácias eram normocíticas e normocrômicas; em 26 (28,6%) microcíticas e/ou hipocrômicas; em 2 (2,2%) macrocíticas. As causas encontradas estão expressas na tabela 9. O total excede 100% pois, em alguns casos, houve concomitância de etiologias em um mesmo paciente.

Tabela 9. Causas de anemia nos pacientes reavaliados

Causas de anemia na reavaliação	Status na entrada do SPAH	
	Anemia presente (n=57)	Anemia ausente (n=34)
<b>Anemia ferropriva</b>		
Definitiva	5 (8,8)	5 (14,7)
Provável	1 (1,8)	0
<b>Anemia megaloblástica</b>		
Níveis baixos de ácido fólico	1 (1,8)	0
Níveis baixos de vitamina B <sub>12</sub>	9 (15,8)	4 (11,8)
<b>Insuficiência renal crônica (RFGe)</b>		
< 30 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	14 (24,6)	0
Entre 30 e 50 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	27 (47,4)	12 (35,3)
<b>Bicitopenia ou pancitopenia de causa inexplicada</b>		
	1 (1,8)	2 (5,9)
<b>Anemia de inflamação crônica</b>	<b>20 (35,1)</b>	<b>10 (29,4)</b>

continua

Tabela 9. Causas de anemia nos pacientes reavaliados (conclusão)

Hemoglobinopatias	2 (3,5)	0
Anemia de causa desconhecida	7 (12,3)	9 (26,5)
Total	57 (100)	34 (100)

Dentre os 13 participantes com anemia ferropriva definitiva ou provável, de acordo com os critérios adotados, 10 foram submetidos à colonoscopia e 9 à endoscopia digestiva alta. Os achados resultantes desses exames estão resumidos na tabela 10.

Tabela 10. Achados endoscópicos em participantes com anemia ferropriva

Exame	Achado	N (%)
Colonoscopia	Diverticulose	7 (53,8)
	Pólipos intestinais	2 (15,4)
	Angiodisplasia	1 (7,7)
	Colonoscopia normal	1 (7,7)
	Não realizada	4 (30,8)
Endoscopia digestiva alta	Gastrectomia prévia	3 (23,1)
	Angiodisplasia	1 (7,7)
	Úlcera péptica	1 (7,7)
	Pólipo gástrico	1 (7,7)
	Endoscopia digestiva alta normal	4 (30,8)
	Não realizada	3 (23,1)

88 (96,7%) dos 91 participantes com anemia na reavaliação foram submetidos a uma análise válida do índice de segmentação neutrofílica. Os resultados podem ser observados na tabela 11. Para essa análise, o grupo A se refere aos participantes com anemia e baixos níveis séricos de vitamina



B<sub>12</sub> ou ácido fólico (n=14). O grupo B, àqueles com anemia e níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico normais (n=76).

Tabela 11. Anormalidades do índice de segmentação neutrofílica nos participantes com anemia, de acordo com a dosagem sérica de vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico

Análise da segmentação neutrofílica	Grupo A <sup>(1)</sup> (n=14)	Grupo B <sup>(2)</sup> (n=74)	Total (n=90)	P
Índice de segmentação neutrofílica > 3,4 lobos/neutrófilo	4 (28,6%)	29 (39,2%)	33 (37,5%)	0,56
≥5% dos neutrófilos com 5 lobos ou mais <u>ou</u> ≥1% dos neutrófilos com 6 lobos ou mais	8 (57,1%)	34 (45,9%)	42 (47,7%)	0,56
Índice de segmentação neutrofílica > 3,4 lobos/neutrófilo <u>ou</u> ≥5% dos neutrófilos com 5 lobos ou mais <u>ou</u> ≥1% dos neutrófilos com 6 lobos ou mais	8 (57,1%)	37 (50,0%)	45 (51,1%)	0,77

<sup>(1)</sup>Anemia com baixos níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> ou ácido fólico

<sup>(2)</sup>Anemia com níveis séricos de vitamina B<sub>12</sub> e ácido fólico normais

Não foi possível obter dosagens válidas dos exames séricos do metabolismo do ferro e proteína C-reativa de 1 (1,1%) dos 91 participantes com anemia na reavaliação. Para outro participante (1,1%), a dosagem de ferritina também não foi válida. Os 89 (97,8%) restantes foram avaliados quanto à frequência das alterações laboratoriais potencialmente associadas à anemia de inflamação crônica, e cuja mensuração foi parte do protocolo de pesquisa (tabela 12). Para essa análise, os participantes foram divididos de acordo com a definição de anemia de inflamação crônica utilizada no estudo NHANES III (24).

Tabela 12. Análise das alterações laboratoriais potencialmente associadas à anemia de inflamação crônica, de acordo com a presença dos critérios diagnósticos para AIC definidos pelo NHANES III

Exame complementar	Grupo C <sup>(1)</sup> (n=30)	Grupo D <sup>(2)</sup> (n=59)	Total (n=89)	P
Proteína C-reativa sérica (PCR) > 5mg/l	8 (13,6%)	20 (66,7%)	28 (30,3%)	<0,01
Capacidade total de ligação de ferro (CTLF) sérico < 250 µg/dl	11 (36,7%)	17 (28,8%)	28 (31,5%)	0,45
Ferritina sérica > 100 µg/l	10 (33,3%)	34 (57,6%)	44 (49,4%)	0,03
Saturação de transferrina sérica < 20%	26 (86,7%)	15 (25,4%)	41 (46,1%)	<0,01
Ferritina sérica > 100 µg/l e CTLF sérico < 250 µg/dl	8 (26,7%)	16 (27,1%)	24 (27,0%)	0,96
Ferritina sérica > 100 µg/l, CTLF sérico < 250 µg/dl e PCR > 5mg/l	6 (20,0%)	3 (5,1%)	9 (10,1%)	0,03

continua

Tabela 12. Análise das alterações laboratoriais potencialmente associadas à anemia de inflamação crônica, de acordo com a presença dos critérios diagnósticos para AIC definidos pelo NHANES III (conclusão)

Ferritina sérica > 100 µg/l,				
CTLF sérico < 250 µg/dl <u>ou</u>	10	16	26	0,54
saturação de transferrina < 20%	(33,3%)	(27,1%)	(29,2%)	
Ferritina sérica > 100 µg/l,				
CTLF sérico < 250 µg/dl <u>ou</u>	7	3	10	0,01
saturação de transferrina < 20% e PCR > 5mg/l	(23,3%)	(5,1%)	(11,2%)	

<sup>(1)</sup>Anemia, ferro sérico baixo e ferritina sérica normal ou alta (24)

<sup>(2)</sup>Demais participantes com anemia

Três participantes reavaliados apresentaram, dentre os resultados dos exames do protocolo, os critérios adotados para o diagnóstico de bicitopenia ou pancitopenia. A tabela 13 revela o resultado dos exames laboratoriais colhidos desses indivíduos.

Tabela 13. Resultados dos exames laboratoriais dos participantes com bicitopenia ou pancitopenia

	Participante	Participante	Participante
	01	02	03
Idade (anos)	73	67	77
Sexo	Feminino	Masculino	Feminino
Hemoglobina (g/dl)	10,0	12,7	10,7
Hematócrito (%)	32	38	32
Volume corpuscular médio (fl)	101	94	85
Hemoglobina corpuscular média (pg)	32	31	28
Leucócitos	1.500	2.800	2.900
Promielócitos (%)	0	0	0
Mielócitos (%)	0	0	0
Metamielócitos (%)	0	1	0
Bastonetes (%)	0	17	2
Segmentados (%)	66	30	57
Eosinófilos (%)	0	5	0

continua

Tabela 13. Resultados dos exames laboratoriais dos participantes com bicitopenia ou pancitopenia (continuação)

Basófilos (%)	0	0	2
Linfócitos (%)	32	40	32
Monócitos (%)	2	7	7
Plaquetas	41.000	90.000	171.000
Reticulócitos	70.000	47.000	23.000
Reticulócitos %	2,2	1,1	0,6
Creatinina (mg/dl)	0,8	0,9	0,6
Clearance de creatinina (ml/min)	59	90	77
Ferro sérico (µg/dl)	68	106	49
Capacidade total de ligação de ferro sérico (µg/dl)	273	235	191
Saturação de transferrina (%)	25	45	26
Ferritina sérica (µg/l)	181	846	885
Ácido fólico sérico (ng/ml)	N/D	14	5
Vitamina B <sub>12</sub> sérica (pg/ml)	N/D	226	665

continua

Tabela 13. Resultados dos exames laboratoriais dos participantes com bicitopenia ou pancitopenia (conclusão)

Proteína C-reativa sérica (mg/l)	<5	<5	12
Índice de segmentação neutrófila	2,46	1,26	2,44
Neutrófilos com 5 lobos (%)	0	0	0
Neutrófilos com > 5 lobos (%)	0	0	0
N/D= Não disponível			

O participante 02 da tabela 13 também foi submetido a um exame de mielograma, que evidenciou medula normocelular, com hipocelularidade relativa da série branca e escalonamento maturativo normal. Não foram encontrados elementos estranhos à medula óssea.

102 participantes elegíveis para o SPAH - Projeto Anemia foram a óbito antes da reavaliação. Obtiveram-se dados quanto à causa de óbito, baseados nas declarações oficiais em 81 (79,4%) deles. A tabela 14 sumariza as informações obtidas. A tabela 15 explicita o sítio primário da neoplasia, dentre os indivíduos em que a causa básica declarada da morte foi câncer.

Tabela 14. Causas de óbito em pacientes elegíveis para o SPAH - Projeto Anemia que faleceram antes da reavaliação

	Entrada no SPAH	
	Anemia presente (n=48)	Níveis limítrofes de hemoglobina sem anemia (n=54)
Doença cardiovascular	17 (35,4)	15 (27,8)
Neoplasia	9 (18,8)	6 (11,1)
Doenças neuropsiquiátricas	5 (10,4)	2 (3,7)
Doenças pulmonares	6 (12,5)	7 (13,0)
Outras	6 (12,5)	6 (11,1)
Causa desconhecida	1 (2,1)	1 (1,9)
Não se obteve declaração de óbito	4 (8,3)	17 (31,5)



Tabela 15. Neoplasias identificadas como causa básica de morte nos participantes elegíveis para o SPAH – Projeto Anemia

Entrada no SPAH	Tipo / localização da neoplasia	N
	Trato gastrointestinal	1
	Vias biliares	1
	Pâncreas	1
	Pulmão	1
Anemia presente	Vias urinárias	1
	Ovário	1
	Útero / colo de útero	1
	Mama	1
	Próstata	1
	Trato gastrointestinal	2
Níveis limítrofes de	Vias biliares	1
hemoglobina sem	Útero / colo de útero	1
anemia	Próstata	1
	Linfoma	1

### 4.3. Associação entre anemia e demência

O diagnóstico de demência, de acordo com a estratégia utilizada pelo grupo de pesquisa em demência 10/66, foi feito em 99 (5,1%) dos 1948 participantes com hemograma válido no início do SPAH. Não houve diferença na prevalência de demência entre esses participantes e aqueles que não colheram hemograma ou ocorreu erro na coleta ( $p=1,0$ ).

Como demonstrado na tabela 3, as variáveis em que houve diferença entre os grupos com e sem anemia na entrada do SPAH, considerando-se como significativo um nível de  $p$  bicaudal  $<0,20$ , foram idade ( $p<0,001$ ), sexo ( $p=0,01$ ), raça ( $p=0,01$ ), prevalência de demência ( $p=0,01$ ) e renda mensal ( $p=0,001$ ). Essas variáveis foram incluídas no modelo de regressão logística.

A tabela 16 apresenta o risco de demência (em razão de chances) em participantes com anemia, comparados àqueles sem anemia. Observa-se que, após ajuste para a variável idade, não existe mais diferença estatisticamente significativa no nível de  $p<0,05$ .

Tabela 16. Risco de demência em idosos com anemia

	RC	IC 95%	P
Taxa bruta	2,00	1,17-3,41	0,01
Ajustada para idade	1,33	0,76-2,33	0,32
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	0,78	0,32-1,92	0,59
Risco de demência (todos os subtipos) em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança

A relação entre anemia e demência também foi estudada considerando-se os níveis de hemoglobina como uma variável contínua. Uma diferença sutil, porém significativa, foi encontrada na comparação dos níveis médios de hemoglobina entre participantes com e sem demência (13,6 e 13,9 g/dl, respectivamente;  $p=0,01$ ). Entretanto, após ajuste para idade e sexo essa diferença evanesceu ( $p=0,2$ ), resultado que se manteve no modelo final, adicionando-se as variáveis renda e raça ( $p=0,5$ ).

Verificou-se a possível existência de associação quando a variável demência foi separada em grupos, baseado nos subtipos identificados pelo questionário HAS-DDS. As tabelas 17, 18 e 19 se referem, respectivamente, ao risco dos participantes com anemia apresentarem doença de Alzheimer, demência vascular ou outros tipos de demência quando comparados aos idosos sem anemia. Os resultados demonstram que, sempre que há ajuste

estatístico para a variável idade, a possibilidade de associação entre anemia e demência evanesce. A aplicação do modelo completo, com a inclusão das demais variáveis, não altera significativamente esse achado.

Tabela 17. Risco de doença de Alzheimer em idosos com anemia

	RC	IC 95%	P
Taxa bruta	2,52	1,08-5,90	0,03
Ajustada para idade	1,59	0,65-3,85	0,31
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	0,76	0,16-3,66	0,73
Risco de doença de Alzheimer em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança

Tabela 18. Risco de demência vascular em idosos com anemia

	RC	IC 95%	<i>P</i>
Taxa bruta	1,66	0,6-4,4	0,30
Ajustada para idade	1,20	0,5-3,2	0,71
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	1,31	0,4-4,8	0,68
Risco de demência vascular em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança

Tabela 19. Risco de outros subtipos de demência em idosos com anemia

	RC	IC 95%	<i>P</i>
Taxa bruta	1,86	0,76-4,54	0,17
Ajustada para idade	1,23	0,49-3,07	0,67
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	0,31	0,04-2,43	0,27
Risco de outros subtipos de demência em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança

A análise multivariada foi repetida considerando o nível de corte para diagnóstico de anemia em 12 g/dl, independente do sexo. Nessa nova análise, mantiveram-se, quase completamente, as mesmas conclusões

obtidas quando o critério de anemia utilizado seguiu os padrões da OMS. Entretanto, quando o diagnóstico de demência foi considerado como um grupo único, o simples ajuste por idade não foi suficiente para neutralizar a relação entre as duas condições estudadas (tabela 20). Após a introdução das demais variáveis no modelo, não houve impacto do diagnóstico de anemia no risco de demência com nível de significância  $p < 0,05$ . O estudo, em separado, do risco de doença de Alzheimer e demência vascular estão, respectivamente, explicitados nas tabelas 21 e 22. A análise da influência de anemia no risco de outros tipos de demência (não-Alzheimer e não-vascular) não pode ser feita, pela ausência de um número significativo de participantes com essas condições concomitantemente.

Tabela 20. Risco de demência em idosos com anemia, definida pela presença de Hb<12,0 g/dl

	RC	IC 95%	P
Taxa bruta	2,6	1,5-4,7	0,001
Ajustada para idade	1,9	1,01-3,4	0,047
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	0,7	0,3-2,2	0,59
Ajustada para idade, sexo, renda, raça, história de abuso de álcool e número de maços-ano de tabagismo	0,6	0,2-2,1	0,42
Risco de demência (todos os subtipos) em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança

Tabela 21. Risco de doença de Alzheimer em idosos com anemia, definida pela presença de Hb<12,0 g/dl

	RC	IC 95%	P
Taxa bruta	3,4	1,4-8,4	0,01
Ajustada para idade	2,3	0,9-5,9	0,09
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	0,6	0,1-4,7	0,60
Ajustada para idade, sexo, renda, raça, história de abuso de álcool e número de maços-ano de tabagismo	0,7	0,1-6,0	0,75
Risco de doença de Alzheimer em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança



Tabela 22. Risco de demência vascular em idosos com anemia, definida pela presença de Hb<12,0 g/dl

	RC	IC 95%	P
Taxa bruta	2,1	0,7-6,1	0,17
Ajustada para idade	1,6	0,5-4,8	0,39
Ajustada para idade, sexo, renda e raça	1,4	0,3-6,6	0,68
Ajustada para idade, sexo, renda, raça, história de abuso de álcool e número de maços-ano de tabagismo	1,4	0,3-6,6	0,69
Risco de doença de Alzheimer em idosos sem anemia	1,0 (Referência)		

RC=razão de chances; IC 95%=intervalo de 95% de confiança

## Capítulo 5. Discussão

O estudo demonstrado na presente tese fez parte do São Paulo Ageing & Health Study. Os custos materiais e humanos envolvidos na elaboração e execução de trabalhos de base populacional impõem que, sempre quando possível, sua infra-estrutura seja utilizada para obter respostas a diferentes questões de pesquisa. Com esse entendimento, optamos por estudar a epidemiologia da anemia em pessoas de 65 anos ou mais na população dessa área.

Logo no início, deparamos com a dificuldade em definir qual o melhor critério para identificar uma pessoa “idosa”, uma vez que o envelhecimento é um processo contínuo<sup>82</sup>. O critério mais objetivo possível, a idade do indivíduo, não é isento de críticas. Os níveis de corte mais usados, de 60 e 65 anos de idade, são fruto de decisão arbitrária. Gordon et al. definem o processo de envelhecimento não apenas como uma realidade biológica, mas uma reconstrução social do indivíduo. Sugerem que, para sua definição, sejam incluídos aspectos como declínio físico e viuvez. Defendem o ponto de vista de que, especialmente em países em desenvolvimento, o início da velhice ocorre quando a contribuição social ativa da pessoa não é mais possível<sup>83,84</sup>. Isso implica que essa definição é variável em cada sociedade e, mais ainda, que ela pode ser alterada quando comparados diferentes momentos de sua história. Nesse sentido, um grupo de estudos da OMS aconselha, por exemplo, que alguns países da África adotem o nível de corte em 50 anos de idade. Baseando-se no custo-benefício do rastreamento da

prevalência de demência, o grupo de estudos em demência 10/66 definiu, para seus centros, o critério de inclusão, baseado na idade, em 65 anos ou mais. Essa decisão pode incentivar discussões se esse é o nível de corte mais adequado em nossa sociedade (e, mais especificamente, na população estudada) para identificar indivíduos idosos. Entretanto, trata-se de oportunidade rara em nosso meio para obter informações relacionadas à epidemiologia da anemia nesse grupo etário.

Ainda que anemia seja uma condição comum em pessoas idosas, seu significado clínico é bastante variável. Ela pode estar relacionada a situações benignas e de tratamento simples, como infecções parasitárias<sup>36</sup> ou deficiência vitamínica. Em outros casos, pode acompanhar doenças graves, como neoplasias malignas<sup>85</sup>, ainda que ocultas. Anemia pode, ainda, ser um fator associado a mau prognóstico, como ocorre na insuficiência cardíaca e insuficiência renal. O achado, em nosso estudo, de que os participantes que faleceram antes da reavaliação tinham, em média, menores níveis de hemoglobina que os indivíduos efetivamente reavaliados, é um indício indireto da influência desse fator sobre a mortalidade.

A prevalência de anemia na população avaliada pelo SPAH, de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS, foi de 10,4%. O resultado é semelhante ao encontrado em outros estudos de base populacional de mesma faixa etária. A proporção de homens com anemia, usando os mesmos critérios, foi significativamente maior. Conforme discutido no capítulo Introdução, alguns autores questionam a necessidade de níveis de corte diferenciados para o diagnóstico de anemia na população de 65 anos

ou mais. Talvez, por esse motivo, o nível de corte em 13,0 g/dl para homens seja excessivamente alto e influencie, de forma artificial, na elevada prevalência da doença encontrada nesse gênero. A análise realizada estipulando-se o nível de corte em 12,0 g/dl, independente do sexo do participante, visou eliminar essa distorção. Nessa nova avaliação houve novamente diferença entre os grupos, entretanto, no sentido contrário. Nessa análise, mulheres tiveram prevalência de anemia significativamente maior que a encontrada nos homens. Em ambos os casos, o ajuste para variáveis conhecidas relacionadas ao diagnóstico de anemia (incluindo idade) não alterou os achados.

Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar esse fenômeno. Analisando apenas os níveis de corte, é possível que o ponto ideal para diagnóstico realmente não seja o mesmo para homens e mulheres. Porém, fixar essa diferença em 1,0 g/dl, como preconizado para adultos jovens, pode estar exagerado. Nessa faixa etária, pelo fato das perdas menstruais não mais ocorrerem, espera-se que a diferença nos níveis de hemoglobina seja menor. Além disso, fatores de confusão ligados ao sexo, com influência nos níveis de hemoglobina, podem contribuir para uma incidência de anemia maior em um ou outro gênero. Ressalta-se que esse não se trata de um dos objetivos primários do presente estudo. Entretanto, a análise desses dados pode acrescentar à discussão do assunto.

Outro achado relevante foi a maior proporção de pessoas da raça negra no grupo com anemia em comparação com os participantes sem a doença. Apesar de uma dificuldade intrínseca em definir raça em uma população miscigenada como a brasileira, o achado de maior prevalência da doença entre os participantes negros do SPAH não pode ser desprezado. Esse dado é concordante com outros estudos. Guaralnik et al.<sup>24</sup>, descrevendo os dados dos participantes do estudo NHANES III com 65 anos de idade ou mais, encontrou uma prevalência de anemia três vezes maior em afro-americanos, comparado com indivíduos da raça branca de mesma faixa etária. Isso não parece estar exclusivamente relacionado à prevalência das principais causas de anemia nessa população, como insuficiência renal. Existe alguma discussão na literatura se critérios específicos deveriam ser adotados, uma vez que é possível que exista um efeito específico da raça. Artigo recente, publicado pelo grupo de Zakai et al.<sup>86</sup> avaliou o efeito da raça no diagnóstico de anemia nos 19.836 participantes do estudo The REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS). Esses autores encontraram uma prevalência de anemia três vezes maior em negros norte-americanos, comparado à população de raça branca do mesmo estudo. O resultado foi comparável, e a diferença estatisticamente significativa, em homens e mulheres. Além disso, manteve-se após ajuste para as variáveis conhecidas (clearance de creatinina, presença de microcitose e sinais de inflamação sistêmica, identificados pela dosagem da proteína C-reativa).

Em nossa população, entretanto, raça pode ser um marcador de status sócio-econômico inferior. Peter Fry, antropólogo de origem inglesa e, atualmente, professor do Instituto de Filosofia e Ciências Sociais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, discutiu, em artigo datado do ano 2000, as razões históricas e culturais desse fenômeno em nosso país<sup>87</sup>. Menor qualidade nutricional, pior acesso a equipamentos de saúde para diagnóstico ou, ainda, tratamento tardio ou não-ótimo podem explicar essa relação. A associação positiva entre anemia e o estrato de mais baixa renda média familiar também sugere que esse contexto social pode ter real influência na prevalência de anemia desse grupo.

No subgrupo com anemia diagnosticada na primeira fase transversal, o status vital e de presença de anemia na etapa de reavaliação era conhecido em 145/203 (71,4%) da amostra. Desses, apenas 40 indivíduos (27,5%) estavam vivos e livres da doença. Mesmo ao excluirmos os participantes que faleceram, observa-se que cerca de 60% dos restantes permaneciam com anemia.

Ao compararmos esse resultado com os achados do estudo de Nahon et al.<sup>42</sup>, observamos taxas muito superiores em nosso estudo. Naquele trabalho, foi realizado o seguimento por três anos de 102 pacientes com anemia ferropriva tratada que foram submetidos à investigação endoscópica em um centro terciário. Encontraram-se taxas de recorrência médias de 10 a 20%, com exceção do subgrupo em tratamento paliativo de câncer, cuja taxa de recorrência de anemia foi de 50% e a mortalidade no período estudado, 100%. Vale ressaltar que esse subgrupo deve estar representado, em nossa

amostra, pelos participantes que faleceram e cuja causa de morte, segundo a declaração de óbito, foi identificada como doença neoplásica.

Algumas hipóteses podem explicar a diferença nos resultados relatados. Em primeiro lugar, a deficiência de ferro é uma etiologia de mais fácil tratamento e reversão que outras causas de anemia, como a relacionada à inflamação crônica ou à doença renal. Certamente o fato do desenho do estudo da presente tese ter realizado a reavaliação de pacientes com anemia, independente da etiologia, influenciou os resultados. Em segundo lugar, e mais óbvio, o SPAH foi um estudo observacional, de base populacional e, desta forma, seu protocolo não estabelecia tratamento sistemático. Isto significa que a manutenção de níveis de hemoglobina compatíveis com o diagnóstico de anemia na reavaliação dos participantes do SPAH pode ter ocorrido por dois diferentes motivos. Parte dos indivíduos deve ter doença reincidente, como no caso do estudo de Nahon et al.<sup>42</sup>. Em outros, pode ter ocorrido persistência da doença, causada pela natureza das etiologias, falha de (ou falta de acesso a) tratamento ou ambos.

Nesse sentido, cabe a contextualização do cenário em que o estudo foi desenvolvido. Todo o recrutamento foi realizado em áreas cobertas pelo Programa de Saúde da Família, atual política nacional prioritária do Ministério da Saúde para a atenção básica<sup>88</sup>. Após a primeira fase do SPAH, cada participante recebeu os resultados de seus exames e foram aconselhados a procurar seu médico de atenção primária. As pequenas taxas de resolução da doença podem, em parte, também estar refletindo alguma dificuldade de acesso a um tratamento integral. Entende-se por

tratamento integral, nesse caso, todos os componentes necessários para obter como resultado o melhor desfecho possível para a doença que o indivíduo apresenta.

Mantendo o foco na deficiência de ferro como causa de anemia, houve um alto índice de achados endoscópicos positivos nos pacientes cuja reavaliação evidenciou o diagnóstico de anemia ferropriva. Essas alterações eram compatíveis com lesões benignas. Esse é um cenário clínico consistente com a presença de anemia leve a moderada por vários meses e não associada a uma maior mortalidade. Não foram encontradas lesões neoplásicas na avaliação clínica da segunda fase do estudo. Para compreender esse fenômeno, devemos recorrer a um raciocínio inverso ao das lesões benignas. Provavelmente, esses pacientes estão representados por aqueles que morreram no intervalo entre as duas fases do projeto, especialmente por neoplasias do trato gastrointestinal. Dessa forma, podemos especular que, se a análise das causas de anemia fosse realizada no momento da primeira fase do estudo, o número de alterações endoscópicas do trato digestório seria maior.

O diagnóstico definitivo de anemia de inflamação crônica é estabelecido por análise da medula óssea (mielograma). Não há dúvida que isso demanda um esforço impraticável e não-ético para trabalhos de base populacional. Não existe consenso, porém, sobre qual critério substituto deva ser utilizado. Disso resulta o fato de que existem definições variáveis entre os estudos na área e os resultados, muitas vezes, são pouco comparáveis. Em nosso estudo, decidimos usar como referência os critérios



adotados na publicação de Guaralnik et al.<sup>24</sup>, de base populacional, conduzido nos Estados Unidos, com os dados do estudo NHANES III (baixo nível sérico de ferro sem evidência de anemia ferropriva). Nosso estudo encontrou maior proporção de pacientes com anemia cuja causa era inflamação crônica, quando em comparação à encontrada naquele estudo (34,1% contra 20%). Não é possível determinar se essa é uma etiologia mais frequente em populações moradoras em área de baixa renda. É provável que, ao menos em parte, o alto número desses casos na reavaliação seja explicado pelo fato da inflamação crônica ser uma causa de anemia mais persistente (e menos propensa a cura). Por esse motivo, proporcionalmente, seria mais encontrado em participantes com anemia persistente. Por outro lado, é também razoável imaginar que essa taxa poderia ser ainda maior se a pesquisa das causas fosse realizada na primeira fase do estudo, pois parte dos indivíduos com anemia, especialmente os que faleceram por doenças neoplásicas, provavelmente apresentavam ACI.

Consideramos, entretanto, que o critério usado, apesar de tornar nossos dados comparativos, não é, provavelmente, o mais adequado. Adicionalmente, em nosso protocolo foi possível obter mais dados que podem estar relacionados ao diagnóstico de ACI. Ao serem excluídos os participantes com níveis normais de proteína C-reativa, ou seja, aqueles nos quais não foi possível detectar inflamação sistêmica no momento da reavaliação, a proporção de pacientes com ACI dentre aqueles com anemia cai para cerca de 20%. Similarmente, se também fossem incluídos os exames séricos de metabolismo do ferro (ferro e ferritina séricos e saturação

de transferrina) como critérios, essa taxa seria de aproximadamente 8%. Essa decisão, entretanto, não os torna isentos de críticas. Pacientes com inflamação crônica não têm, obrigatoriamente, alterações constantes nos exames laboratoriais. Fatores como a história natural das doenças ou a influência do tratamento podem induzir à normalização da proteína C-reativa. Nessa situação, o paciente pode permanecer com anemia por inflamação crônica, pois essa entidade não é rapidamente reversível com o tratamento da causa base<sup>41</sup>. Além disso, nossos dados demonstram que essas alterações laboratoriais também podem estar presentes em indivíduos com anemia por outras causas.

O diagnóstico de anemia megaloblástica também é de difícil conceituação em estudos observacionais de base populacional. Nesse cenário a execução do mielograma, pelos motivos explicitados acima, não é razoável. Nosso estudo encontrou níveis anormais de folato e cobalamina no subgrupo de participantes com anemia, em taxas muito similares às encontradas no estudo NHANES III (17,6% e 17,7%, respectivamente)<sup>24</sup>. Proporcionalmente, entretanto, a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> foi uma condição mais prevalente em nossa população. Isso pode ser explicado pelo fato de que um dos critérios alternativos utilizados no estudo americano para estimar o déficit de folato (concentração intra-eritrocitária) não estava disponível em nosso estudo. É provável que, caso essa avaliação tivesse sido realizada, o aumento do número de casos de deficiência de folato levaria a uma elevação da proporção de indivíduos com anemia megaloblástica dentre aqueles com níveis baixos de hemoglobina.

Há ao menos duas críticas cabíveis na interpretação desses achados. A presença de baixos níveis séricos de folato e/ou vitamina B<sub>12</sub> em pacientes com anemia, por si só, não implica relação causal. Nesse sentido, objetivamos realizar, em conjunto, uma análise funcional com o uso do índice de segmentação neutrofílica (ISN). Em alguns casos, a identificação das alterações nas vitaminas dosadas não se acompanhou de hipersegmentação dos neutrófilos. O alto índice de anormalidades em participantes sem deficiência detectada de ácido fólico ou cobalamina, porém, torna difícil essa leitura. Em segundo lugar, casos mais leves de deficiência vitamínica podem ser subdiagnosticados pela simples dosagem sérica dessas coenzimas ou da análise da segmentação neutrofílica<sup>89</sup>. A determinação da homocisteína e ácido metilmalônico séricos seriam formas mais acuradas de identificação desses casos<sup>16</sup>. Entretanto, por razão de custo, não foi viável incluir esses exames no protocolo de estudo.

A insuficiência renal crônica é uma causa bastante reconhecida de anemia e o achado, em nosso estudo, de que esta é uma das principais etiologias de um quadro persistente não é surpreendente. Taxas de ritmo de filtração glomerular (RFG) abaixo de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> estão tipicamente associadas a anemia. Entretanto, uma análise multivariada com os dados do estudo NHANES III encontrou associação entre o declínio da função renal e queda nos níveis de hemoglobina em homens com RFG abaixo de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> e mulheres com RFG abaixo de 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>90</sup>. Esse resultado foi confirmado em outro estudo<sup>91</sup>, sugerindo que o limiar para considerarmos a disfunção renal como fator etiológico ou contribuinte para o

desenvolvimento de anemia deve ser revisado. Em nosso estudo, optamos por adotar dois níveis de corte diferenciados para o RFG. É importante ressaltar que 20 (57,1%) dos indivíduos com anemia e um clearance de creatinina estimado entre 30 e 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> não apresentavam qualquer outra causa identificável de anemia. Esse dado também suporta a tese que insuficiência renal leve a moderada pode ser um determinante de baixos níveis de hemoglobina nessa população.

Bicitopenia e pancitopenia foram identificadas em uma pequena porção dos participantes do estudo. A presença, em pacientes idosos, de citopenias inexplicadas (ou outras alterações, como macrocitose<sup>92</sup>) em conjunto com anemia, pode ser sugestiva de síndrome mielodisplásica<sup>21</sup>. Entretanto, esse diagnóstico pode ser difícil de ser estabelecido, mesmo para hematologistas experientes<sup>93</sup>. Beloosesky et al.<sup>94</sup> estudaram 245 pacientes hospitalizados no setor de geriatria de um hospital em Israel com anormalidades hematológicas inexplicadas (citopenias, macrocitose ou monocitose). O diagnóstico de síndrome mielodisplásica foi feito em 37(15%) desses indivíduos. É provável que alguma parte dos nossos participantes com anemia inexplicada possa estar em alguma fase do desenvolvimento de síndrome mielodisplásica.

Outro relevante achado foi a alta incidência de anemia encontrada entre participantes com níveis limítrofes de hemoglobina (menor ou igual a 13,5 g/dl, porém sem anemia na entrada do estudo). Nesse grupo, dentre aqueles que estavam vivos no momento da reavaliação, cerca de 10% apresentavam a doença. Este é, indubitavelmente, um campo de estudo a

ser aprofundado. Nossos dados não permitem concluir quais são os fatores determinantes dessa evolução.

O presente estudo encontrou uma prevalência de demência mais alta em participantes com anemia nessa amostra populacional de idosos de baixa renda. Entretanto, uma possível associação entre essas condições evanesceu após o ajuste para idade.

Anemia e demência são doenças comuns em idosos, estando concomitantemente presentes em muitos casos. Uma razão alegada é baseada em raciocínio fisiopatológico. Em alguns indivíduos, baixos níveis de hemoglobina poderiam piorar ou desencadear disfunções cognitivas. Por outro lado, é racional pensar que pacientes com diagnóstico de demência podem estar sujeitos a apresentar inadequações alimentares com maior frequência. Deficiências nutricionais são reconhecidas como um fator etiológico importante para anemia, especialmente em populações de baixa renda<sup>62</sup>.

Nossos dados mostram que ambos os distúrbios, anemia e demência, têm prevalências aumentadas com o avançar da idade. A associação entre elas, na população estudada, parece ser exclusivamente mediada pela idade.

Pandav et.al.<sup>66</sup>, reportaram uma associação inversa significativa entre a concentração de hemoglobina e a prevalência de demência em homens indianos, mas não em mulheres. Nosso estudo não encontrou influência do gênero nessa relação. Essa disparidade comparada aos nossos resultados

pode, talvez, ser explicada por diferenças entre os grupos estudados. O grupo de Pandav estudou habitantes de uma área rural na Índia, enquanto o SPAH avaliou moradores de uma área metropolitana de um grande centro urbano. Essa característica provavelmente influenciou na prevalência de anemia encontrada no estudo indiano (30,0% em homens e 49,9% em mulheres).

Outras informações, mais detalhadas, podem ser extraídas do trabalho citado no parágrafo anterior. Os autores apontam que quando a variável hemoglobina foi utilizada de forma dicotômica (presença ou ausência de anemia), também não foi encontrada correlação entre a presença de anemia e prevalência de demência<sup>66</sup>. Nesse tipo de análise, casos mais leves, por serem mais numerosos, tipicamente têm maior representação. Pode-se especular, desta forma, que uma possível relação entre anemia e demência poderiam estar presentes apenas em pacientes com concentrações de hemoglobina muito baixas. A análise estatística necessária para estudar essa hipótese não pôde ser executada em nosso estudo pela baixa prevalência de indivíduos com níveis muito baixos de hemoglobina (n=4 para Hb<10,0 g/dl).

Beard et al.<sup>64</sup> encontraram uma associação positiva em estudo caso-controle conduzido na cidade de Rochester. Entretanto, essa relação não foi confirmada em estudo de coorte realizado pela mesma equipe. O diagnóstico de anemia no primeiro trabalho foi feito analisando-se a concentração de hemoglobina nos dois anos anteriores à investigação e tomando-se por base o menor valor. Do nosso ponto de vista, esse método pode ter levado a um importante viés. Doenças agudas e taxas de

hospitalização são maiores em indivíduos com demência. Esses eventos têm impacto de diminuição transitória nas taxas de concentração de hemoglobina, mediado tanto por perdas sanguíneas (como no caso de cirurgias ou procedimentos) quanto por estarem associadas à inflamação sistêmica<sup>95</sup>. Isso pode ter levado a um diagnóstico de anemia mais freqüente em pacientes com demência. De fato, a prevalência de anemia reportada foi bastante alta (33,5%). Esse tipo de viés pode ser evitado em um estudo de base populacional com a metodologia estabelecida na presente tese.

Moradores de uma área de baixa renda podem estar menos protegidos do desenvolvimento de demência como consequência de adversidades no decorrer da vida e da ausência de uma educação formal prévia de duração adequada. A falta de exposição a atividades mentais mais complexas pode resultar em uma menor reserva cognitiva<sup>96</sup>. Anemia também é uma condição mais comum em pessoas de baixa renda e, apesar da falta de maior comprovação científica, é razoável pensar que isso também seja verdade na faixa etária de 65 anos ou mais<sup>10</sup>. Assim, se existe uma real associação entre anemia e risco de demência em populações urbanas, esse trabalho foi uma das melhores chances de demonstrá-la. Um resultado negativo em uma amostra como essa sugere uma real falta de associação. Somados os achados da presente tese com a avaliação crítica dos estudos prévios publicados na área, permitimo-nos a conclusão de que não há, até o momento, evidência que suporte de forma definitiva a associação independente entre anemia e demência em idosos.

## Capítulo 6. Forças, fraquezas e novas fronteiras

Anemia é uma doença prevalente em população idosa urbana de baixa renda na cidade de São Paulo. A persistência ou recorrência dessa entidade, em reavaliação após aproximadamente dois anos, é freqüente. Deficiências nutricionais, perda crônica de sangue e insuficiência renal são importantes mecanismos de perpetuação dos baixos níveis de hemoglobina nesse grupo. A associação entre anemia e demência parece mediada apenas pela idade; após o ajuste dessa variável, a relação entre essas doenças evanesce.

O estudo do qual trata a presente tese tem vários pontos fortes. É um trabalho de base populacional que avaliou população de 65 anos ou mais moradores em região de baixa renda, o reflete a realidade desse grupo fora dos centros terciários. Analisamos o diagnóstico de anemia como poucos outros estudos na literatura, como uma doença crônica e persistente. Fomos capazes de determinar suas causas na maior parte dos casos. O acesso a certificados de óbito confiáveis também melhorou o grau de informação e auxiliou a preencher algumas lacunas quanto à etiologia da anemia nos participantes que faleceram antes da reavaliação. A aplicação do protocolo de estudo de demência do grupo 10/66 permitiu estudar relações dessa doença com a presença de anemia em um centro urbano fora do eixo dos países desenvolvidos, de forma mais adequada.



As limitações do estudo incluem a inacessibilidade a alguns exames laboratoriais (dosagens séricas de homocisteína, ácido metilmalônico<sup>97,98</sup> e receptor solúvel de transferrina<sup>99,100</sup>), os quais poderiam melhorar a acurácia diagnóstica, porém ainda são demasiadamente caros para serem utilizados em nível populacional. Outros, como a dosagem sérica de hepcidina<sup>101,102</sup>, permanecem como abordagens experimentais promissoras. Nosso protocolo não permite, também, distinguir com clareza entre quadros de anemia persistentes ou recorrentes. Além disso, um possível viés no estudo da associação entre anemia e demência decorre do fato de que, nessa amostra de indivíduos moradores em área de baixa renda, a morte por eventos cardiovasculares é freqüente e ocorre em faixas etárias anteriores àquelas em que geralmente as pessoas desenvolvem demência.

Novos campos de pesquisa são abertos com a conclusão deste trabalho, como o estudo dos preditores da evolução de pacientes com níveis limítrofes de hemoglobina e o aprofundamento do reconhecimento da insuficiência renal leve a moderada como causa de anemia. Para tanto, estimulamos a pesquisa nessas áreas.

## Capítulo 7. Conclusões

Retomaremos os objetivos iniciais do trabalho e as conclusões que podem ser obtidas de sua realização.

Esta tese teve por objetivo geral caracterizar, em amostra populacional de uma área de baixa renda no distrito do Butantã, a epidemiologia da anemia em indivíduos com 65 anos de idade ou mais. Várias informações, originais e inéditas, puderam ser obtidas com o desenvolvimento do trabalho da presente tese.

Os objetivos específicos do estudo foram:

- a. Estimar, de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde, a prevalência de anemia nessa amostra populacional de idosos do distrito do Butantã. De acordo com esses critérios, a prevalência da doença em pessoas com 65 anos de idade ou mais nessa amostra populacional foi de 10,4%.
- b. Verificar se anemia evolui como doença persistente ou recorrente nessa população e quais etiologias são as determinantes mais freqüentes dessa evolução. Após aproximadamente dois anos, excetuando-se os indivíduos que não foram reavaliados e cujo status vital é desconhecido, 39,3% dos participantes com anemia no início do estudo permaneciam com a doença; 27,6% tinham níveis normais de hemoglobina e 33,1% faleceu antes da reavaliação. As causas mais freqüentes para essa evolução foram

insuficiência renal crônica e inflamação crônica. Deficiências nutricionais (ferro, vitamina B<sub>12</sub> e, raramente, ácido fólico) foram evidenciadas em vários participantes. Adicionalmente, observamos uma incidência alta de anemia em indivíduos com níveis limítrofes de hemoglobina no início do estudo.

- c. Avaliar se existe associação entre anemia e demência nessa amostra, utilizando a estratégia de investigação estabelecida pelo 10/66 Dementia Research Group. Após ajuste para as variáveis conhecidas, não foi comprovada a existência de relação independente entre essas duas doenças.

## Anexo. Entrevista estruturada do SPAH – Projeto Anemia

Nome \_\_\_\_\_ # ident SPAH \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Data da entrevista \_\_\_\_\_

Telefone de contato \_\_\_\_\_

1) O(A) senhor(a) tem alguma doença prévia? \_\_\_\_\_

2) Já teve alguma vez diagnóstico de anemia? ( 0 )Não ( 1 )Sim

2.1. Ano do diagnóstico: \_\_\_\_\_

2.2. Sabe qual foi a causa da anemia? ( 0 )Não ( 1 )Sim

Se sabe, anote a causa \_\_\_\_\_

3) Quais medicações está usando atualmente?

Nome da medicação	Dosagem do comprimido	Número de comprimidos por dia	Data do início
Medicação para dor	Dosagem do comprimido	Número de comprimidos por dia	Data do início

4) O(A) senhor(a) tem algum dos seguintes sintomas: (Não=0 Sim=1)

4.1.( ) dor de estômago 4.2.( ) queimação de estômago 4.3. ( ) azia  
4.4. ( ) sensação de estômago cheio 4.5. ( ) intestino preso 4.6.( )  
diarréia 4.7.( ) ânsia de vômito 4.8.( ) vômitos

5) O(A) senhor(a) já

5.1. vomitou sangue? ( 0 ) Não ( 1 ) Sim ( 2 ) Não sei

5.1.1.Se sim, anote a data: \_\_\_\_\_

5.2.evacuou sangue? ( 0 ) Não ( 1 ) Sim ( 2 ) Não sei

5.2.1.Se sim, anote a data? \_\_\_\_\_

5.3.Perdeu sangue por algum outro lugar do seu corpo? ( 0 ) Não ( 1 )  
Sim ( 2 ) Não sei

5.3.1.Se sim, anote a data? \_\_\_\_\_

6)Se for mulher:

6.1.Quantos filhos a senhora teve: \_\_\_\_\_

6.2.Quando a senhora ainda menstruava, como era o sangramento:

( 0 ) pouco ( 1 ) moderado ( 2 ) muita quantidade

6.3.Quantos dias durava a menstruação: \_\_\_\_\_

6.4.Alguma vez disseram que a senhora tinha um mioma?

( 0 ) Não ( 1 ) Sim ( 2 ) Não sei

6.5. Idade de início da menstruação \_\_\_\_\_

6.6. Idade da menopausa \_\_\_\_\_

7. Teve perda de peso no último ano? ( 0 ) Não ( 1 ) Sim

7.1. Se sim, quantos quilos? \_\_\_\_\_

## Referências

1. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population ageing, 1950-2050. New York: United Nations, 2001. ISBN 92-1-051092-5.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População do Brasil por sexo e idade: 1980-2050 - Revisão 2008. [on-line] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Citado: 22 dez 2008]. Disponível em:  
[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao\\_da\\_populacao/2008/default.shtm](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/default.shtm).
3. Heiat A, Gross CP and Krumholz HM. Representation of the elderly, women and minorities in heart failure clinical trials. Arch Int Med. 2002;162(15):1682-8.
4. Lee PY, Alexander KP, Hammil BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001;286(6):708-13.
5. United States Food and Drug Administration. Guideline for industry - studies in support of special populations: geriatrics. [on-line] Food and Drug Administration. [Citado: 02 mai 2009]. Disponível em:  
<http://www.fda.gov/cder/Guidance/iche7.pdf>

6. Norton MC, Breitner JC, Welsh KA, Wyse BW. Characteristics of nonresponders in a community survey of the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42:1252-6.
7. Boersma F, Eefsting JA, van den Brink W, van Tilburg W. Characteristics of non-responders and the impact of non-response on prevalence estimates of dementia. *Int J Epidemiol.* 1997;26:1055-62.
8. Riedel-Heller SG, Busse A, Angermeyer MC. Are cognitively impaired individuals adequately represented in community surveys? Recruitment challenges and strategies to facilitate participation in community surveys of older adults. A review. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(9):827-35.
9. Janson L, Hanson BS, Isacson SO, Lindell SE, Steen B. Factors influencing participation in health surveys. Results from prospective population study 'Men born in 1914' in Malmö, Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1986;40:174-7.
10. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: World Health Organization Press, 2008. ISBN 978-92-4-159665-7.
11. Nandigam V, Nandigam K, Badhe BA, Dutta TK. Is adult definition of anemia applicable to a geriatric population? *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1589-90.
12. World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO scientific group. Switzerland, 1968.

13. Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels?  
Arch Intern Med. 2005;165(19):2187-9.
14. Nordenberg D, Yip R, Binkin NJ. The effect of cigarette smoking on hemoglobin levels and anemia screening. JAMA 1990;264:1556-9.
15. Koller O. The clinical signification of hemodilution during pregnancy. Obstetrical and Gynecological Survey. 1982;37:649-52.
16. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. Blood Rev. 2001;15(1):9-18.
17. Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto, MRA Baggio MB, Jimenez G, Bizzotto MG, Enzi G. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. Aging Clin Exp Res. 1994;6:81-9.
18. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. Eur J Haematol. 2000;65:297-305.
19. Beghe C, Wilson A, Ershler, WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116(Suppl 7A):3S-10S.
20. Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL. The definition of anemia in older persons. JAMA. 1999;281:1714-7.
21. Steensma DP, Tefferi A. Anemia in the Elderly: How should we define it, when does it matter and what can be done? Mayo Clin Proc. 2007;28(8):958-66.



22. Artz AS, Fergusson DMHA, Drinka PJ, Gerald M, Lechich A, Silverstone F, Mccamish MA, Dai J, Keller EDVM, Ershler WB. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:423-7.
23. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Int Med.* 2005;165(19):2214-20.
24. Guaralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104(8):2263-8.
25. Woodman RC, Ferrucci L, Guaralnik, JM. Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(2):123-8.
26. Stefanini ML, Colli C, Lerner BR, Lei DLM, Chaves SP, Pietro MS, Oliveira AAM, Szarfarc SC. Anemia e desnutrição em escolares da rede pública do município de Osasco, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica.* 1995;11(3):439-47.
27. Assunção MCF, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Anemia em menores de seis anos: estudo de base populacional em Pelotas, RS. *Rev Saude Publica.* 2007;41(3):328-35.
28. Oliveira MA, Osorio MM, Raposo MC. Concentração de hemoglobina e anemia em crianças no Estado de pernambuco, Brasil: fatores sócio-

- econômicos e de consumo alimentar associados. *Cad Saude Publica*. 2006;22(10):2169-78.
29. Spinelli MG, Marchioni DML, Souza JMP, Souza SB, Szafarc SC. Fatores de risco para anemia em crianças de 6 a 12 meses no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(2):84-91.
30. Assis AM, Barreto ML, Gomes GSS, Prado MS, Santos NS, Santos LMP, Sampaio LR, Ribeiro RC, Oliveira LPM, Oliveira VA. Childhood anemia prevalence and associated factors in Salvador, Bahia, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2004;20(6):1633-41.
31. Oliveira RS, Diniz AS, Benigna MJC, Miranda-Silva SM, Lola MM, Gonçalves MC, Asciutti-Moura L, Rivera MA, Santos LMP. Magnitude, distribuição espacial e tendência da anemia em pré-escolares da Paraíba. *Rev Saude Publica*. 2002;36(1):26-32.
32. Fabian C, Olinto MTA, Dias-da-Costa JS, Bairros F, Nácul LC. Prevalência de anemia e fatores associados em mulheres adultas em São Leopoldo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(5):1199-1205.
33. Fujimori E, Szarfarc SC, Oliveira IM. Prevalência de anemia e deficiência de ferro em adolescentes do sexo feminino - Taboão da Serra, SP, Brasil. *Rev Lat Am Enfermagem*. 1996;4(3):49-63.
34. Guerra, EM, Barretto OCO, Pinto AV, Castellão KG. Prevalência de deficiência de ferro em gestantes de primeira consulta em centros de saúde de área metropolitana, Brasil. Etiologia da anemia. *Rev Saude Publica*. 1992;26(2):88-95.

35. Szarfarc SC. A anemia nutricional entre gestantes atendidas em centros de saúde do Estado de São Paulo (Brasil). *Rev Saude Publica*. 1985;19(5):450-7.
36. Brooker S, Jardim-Botelho A, Quinnell R, Geiger S, Caldas I, Fleming F, Hotez P, Correa-Oliveira R, Rodrigues L, Bethony J. Age-related changes in hookworm infection, anaemia and iron-deficiency in an area of high *Necator americanus* hookworm transmission in south-eastern Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101:146-54.
37. Jardim-Botelho, A, Simon Brooker S, Geiger SM, Fleming F, Lopes ACS, Diemert DJ, Corrêa-Oliveira R, Bethony JM. Age patterns in undernutrition and helminth infection in a rural area of Brazil: associations with ascariasis and hookworm. *Tropical Medicine and International Health*. 2008;13(4):458-67.
38. De Marchi S, Pirisi M, Ferraccioli GF. Erythropoietin and the anemia of chronic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:429-44.
39. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, Tse TF, Wasserman B, Leiserowitz M. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1501-10.
40. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician*. 2000;62:1565-72.
41. Weiss G, Goodnough LT. Medical progress: anemia of chronic disease. *New Engl J Med*. 2005;352(10):1011-23.

42. Nahon S, Lahmek P, Barclay F, Macaigne G, Poupardin C, Jounnaud V, Delas N, Lesgourgues B. Long-term follow-up and predictive factors of recurrence of anemia in a cohort of 102 very elderly patients explored for iron-deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:984–990.
43. Eisenstaedt R, Penninx BWJH, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20:216-26.
44. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(Suppl 3):S10-3.
45. Chaves PH, Xue QL, Guaralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(11):1811-6.
46. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 2006;107(10):3841-6.
47. Ezekowitz JA, McAllister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003;107(2):223-5.
48. Sales AL, Villacorta H, Reis L, Mesquita ET. Anemia como fator prognóstico em uma população hospitalizada por insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(3):237-40.

49. Nordyke RJ, Kim JJ, Goldberg GA, Vendiola R, Batra D, McCamish M, Thomasson JW. Impact of anemia on hospitalization time, charges and mortality in patients with heart failure. *Value Health*. 2004;7(4):464-71.
50. Halm, E A, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, Koval KJ, Siu AL. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. *J Orthop Trauma*. 2004;18(6):369-74.
51. Sabattini P. The relationship between anemia and quality of life in cancer patients. *Oncologist*. 2000;5(Suppl 2):19-23.
52. Ross SD, Fahrback K, Frame D, Scheye R, Connely JE, Glaspy J. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clin Ther*. 2003;25:1786-805.
53. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guaralnik JM, Ferrucci L. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(5):719-24.
54. Dharmarajan TS, Avula S, Norkus EP. Anemia increases risk for falls in hospitalized older adults: an evaluation of falls in 362 hospitalized, ambulatory, long-term care, and community patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2006;7(5):287-93.
55. Brayne C, Gao L, Dewey M, Matthews FE. Dementia before death in ageing societies - the promise of prevention and the reality. *PLoS Medicine*. 2006;3(10):1922-30.

56. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczuzfca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-2117.
57. Alzheimer's Disease International. [on-line] [Citado em 26 dez 2008]. Disponível em <http://www.alzd.co.uk/1066>.
58. Prince M, Acosta D, Chiu H, Copeland J, Dewey M, Sczuzfca M, Varghese M. Effects of education and culture on the validity of the Geriatric Mental State and its AGE-CAT algorithm. *Br J Psychiatry*. 2004;185:429-436.
59. Milward EA, Grayson DA, Creasey H, Janu MR, Brooks WS, Broe GA. Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Clin Neurosci*. 1999;10(11):2377-81.
60. Bentsen N, Larsen BO and Lassen NA. Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke*. 1975;6:497-502.
61. Desmond DW, Moroney JT, Sano M, Stern Y, Merino JG. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study. *Stroke*. 2002;33:2254-62.
62. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Gênova : s.n., 2001. WHO/NHD/01.3.
63. Bynum JP, Rabins PV, Weller W, Nielfeld M, Anderson GF, Wu AW. The Relationship Between a Dementia Diagnosis, Chronic Illness,

- Medicare Expenditures, and Hospital Use. *J Am Ger Soc.* 2004;52(2):187-194.
64. Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Anía BJ, Melton LJ. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol.* 1997; 7(3):219-24.
65. Sanderson M, Wang J, Davis DR, Lane MJ, Cornman CB, Fadden MK. Co-morbidity associated with dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2002;17(2):73-78.
66. Pandav RS, Chandra V, Dodge HH, DeKosky ST, Ganguli M. Hemoglobin levels and Alzheimer disease. An epidemiologic study in India. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12(5):523-526.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE - Cidades. [on-line] [Citado em 30 dez 2008]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>.
68. Secretaria Municipal de Planejamento, Prefeitura Municipal de São Paulo. Estimativa populacional por faixa etária e sexo. Município de São Paulo e Distritos Municipais. [on-line] [Citado em 30 dez 2008]. Disponível em: [http://sempla.prefeitura.sp.gov.br/infocidade/htmls/7\\_estimativa\\_populacional\\_\\_por\\_faixa\\_etari\\_2007\\_415.html](http://sempla.prefeitura.sp.gov.br/infocidade/htmls/7_estimativa_populacional__por_faixa_etari_2007_415.html).
69. Prefeitura do Município de São Paulo. TabNet Win32 2.7: População do Município de São Paulo. [on-line] [Citado em 30 dez 2008]. Disponível em:

<http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/cgi/tabcgi.exe?secretarias/saude/TABNET/POP/pop.def>.

70. Scazufca M, Menezes PR, Vallada HP, Crepaldi AL, Pastor-Valero M, Coutinho LM, Di Rienzo VD, Almeida OP. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in Sao Paulo, Brazil. *International Psychogeriatrics*. 2008;20(2):394-405.
71. Copeland JRM, Kelleher MJ, Kellett JM, Gourlay AJ, Gurland BJ, Fleiss JL, Sharpe L. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly. The Geriatric Mental State Schedule: I. Development and reliability. *Psychological Medicine*. 1976;6:439-449.
72. Copeland JRM, Dewey ME, Griffiths-Jones HM. A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects: GMS and AGE CAT. *Psychological Medicine*. 1986;16:89-99.
73. Hall KS, Gao S, Emsley CL, Ogunniyi AO, Morgan O, Hendrie HC. Community screening interview for dementia (CSI'D'); performance in five disparate study sites. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2000;15:521-31.
74. Welsh K A, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*. 1994;44:609-14.



75. The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Survey research into health problems of elderly people: a comparison of self-report with proxy information. *Int J Epidemiol*. 2000;29:684-97.
76. Dewey ME, Copeland JRM. Diagnosis of dementia from the history and aetiology schedule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:912-7.
77. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatry Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
78. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, Lopez OL, DeKosky ST. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the neuropsychiatric inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-9.
79. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4. Washington: American Psychiatry Association, 1994.
80. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
81. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene B, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Int Med*. 1999;130(6):461-70.
82. Vijg J, Wey JY. Understanding the biology of aging: the key to prevention and therapy. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:426-34.

83. World Health Organization. Definition of an older or elderly person. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS project. WHO: Definition of an older or elderly person. [on-line] [Citado em 10 abr 2009]. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
84. Gordon M, Heslop A. Poverty, policy, reciprocity and older people in the South. *Journal of International Development*. 2002;14:1143-51.
85. Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, Krekelberghs F, Dejaeger E, Boonen S, Flamaing J, Pelemans W, Hiele M, Gevers AM. Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficiency. *Am J Med*. 1999;107:24-29.
86. Zakai, N A, McClure, L. A., Prineas, R., Howard, G., McClellan, W., Holmes, C. E., Newsome BB, Warnock DG, Audhya P, Cushman M. Correlates of anemia in American blacks and whites: The REGARDS renal ancillary study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;169(3):355-64.
87. Fry, P. Politics, nationality and the meanings of "race" in Brazil. *Daedalus*. 2000;129:83-118.
88. Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Básica. Série E - Legislação de saúde. Série Pactos pela Saúde v.4. Departamento de Atenção Básica. Brasília : Ministério da Saúde, 2007. p. 68.
89. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Qian GD. Neutrophil nuclear segmentation in mild cobalamin deficiency: Relation to metabolic tests

- of cobalamin status and observations on ethnic differences in neutrophil segmentation. *Am J Clin Pathol*. 1996;106(1):57-63.
- 90.Hsu C-Y, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Am Soc Nephrology*. 2002;13:504-10.
- 91.Cumming RG, Mitchell P, Craig JC, Knight JF. Renal impairment and anaemia in a population-based study of older people. *Int Med J*. 2004;34(1-2):20-23.
- 92.Mahmoud MY, Lugon M, Anderson CC. Unexplained macrocytosis in elderly patients. *Age Ageing*. 1996;25:310-2.
- 93.Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leuk Res*. 2003;27:95-120.
- 94.Beloosesky Y, Cohen AM, Grosman B, Grinblat J. Prevalence and survival of myelodysplastic syndrome of the refractory anemia type in hospitalized cognitively different geriatric patients. *Gerontology*. 2000;46:323-7.
- 95.van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJM. Acute-event related anaemia. *Br J Haematol*. 2001;115:739-743.
- 96.Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21:296-302.
- 97.Carmel, R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Int Med*. 1996;156(10):1097-100.

98. Stabler SP, Lindembaum J, Allen RH. Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:741-9.
99. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997;89:1052-7.
100. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, Sthoeger ZM. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Int Med.* 2002;162:445-9.
101. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorf JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood.* 2002;100:3776-81.
102. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102:783-8