

O Paciente com Anemia

Marco Antonio Zago

CONCEITO DE ANEMIA

Anemia é um termo que se aplica, ao mesmo tempo, a uma **síndrome clínica** e a um **quadro laboratorial** caracterizado por diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue, ou da concentração de hemácias por unidade de volume. Em indivíduos normais, os níveis de hemoglobina variam com a fase do desenvolvimento individual, a estimulação hormonal, a tensão de oxigênio no ambiente, a idade e o sexo. Considera-se portador de **anemia** o indivíduo cuja concentração de hemoglobina é inferior a:

- 13 g/dL no homem adulto;
- 12 g/dL na mulher adulta;
- 11 g/dL na mulher grávida;
- 11 g/dL em crianças entre seis meses e seis anos de idade;
- 12 g/dL em crianças entre seis e 14 anos de idade.

Esses valores aplicam-se para o nível do mar, alterando-se significativamente em grandes altitudes, mas não sofrem variações com a raça, a região geográfica ou a idade avançada. Em particular, não ocorrem níveis de hemoglobina “fisiologicamente” mais baixos em idosos. De fato, a presença de anemia está associada a risco aumentado de mortalidade em pacientes idosos, de modo que um baixo nível de hemoglobina nesses pacientes deve ser visto como sinal de doença.

ETIOPATOGENIA

Devemos distinguir:

- anemia verdadeira**, caracterizada pela redução da massa eritrocitária, ou seja, do volume total de hemácias no organismo;
- anemia relativa** ou por diluição, quando há aumento do volume plasmático, sem correspondente aumento das hemácias.

O exemplo mais comum de anemia relativa é a hemodiluição, que ocorre durante a **gravidez**. No entanto, como a hemodiluição não provoca quedas acentuadas da hemoglobina nem sintomatologia, níveis de hemoglobina inferiores a 11-10,5 g/dL devem ser causados por uma das formas de anemia desencadeadas ou agravadas pela gravidez, como carências de ferro ou folato, ou β -talassemia heterozigótica.

Excluídas as raras situações de hemodiluição, a queda da concentração de hemoglobina reflete uma verdadeira **redução da massa de eritrócitos**. Os diferentes mecanismos conducentes à anemia podem ser agrupados em três causas básicas:

- perdas sanguíneas agudas (hemorragia aguda);
- menor produção de eritrócitos;
- diminuição da sobrevivência dos eritrócitos.

► Hemorragia aguda

As causas mais frequentes são: acidentes, cirurgias, hemorragias no tubo gastrointestinal, especialmente por úlcera péptica ou ruptura de varizes esofágicas, e hemorragia genital. A hemorragia aguda é uma emergência que exige intervenção imediata para cessá-la e repor, por meio de transfusões, o plasma e as hemácias perdidos, para evitar o choque hipovolêmico. Quando o volume de sangue perdido não é muito grande, o organismo dispõe de mecanismos fisiológicos que permitem a recuperação espontânea. Podem-se reconhecer vários períodos evolutivos da perda sanguínea aguda (Figura 8.1):

- Nas primeiras horas após a hemorragia, a dosagem de hemoglobina ou o hematócrito não refletem o volume de sangue perdido, pois há perda proporcional de plasma e de hemácias. A avaliação da gravidade da anemia deve ser feita com base em sinais clínicos, como frequência cardíaca, pressão arterial, palidez cutaneomucosa, sudorese e temperatura das extremidades, estado de consciência e fluxo urinário.

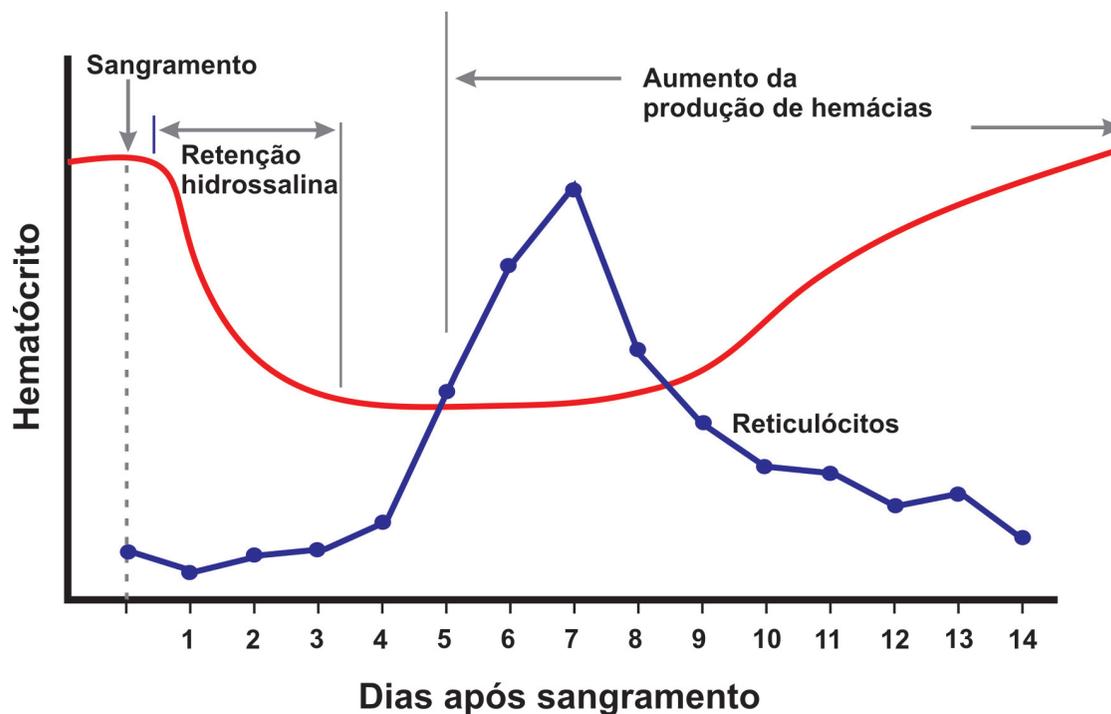


Figura 8.1 Evolução do hematócrito e dos níveis de reticulócitos após um episódio de sangramento agudo.

- Após a hemorragia, mecanismos hormonais (renina-aldosterona, hormônio antidiurético) provocam retenção de água e de eletrólitos, recompondo o volume circulante. Só então ocorre diluição das hemácias, e a dosagem de hemoglobina (ou o hematócrito) diminui progressivamente para estabilizar-se em novo nível 48 a 72 horas depois do episódio de hemorragia.
- Como consequência da hipóxia renal, há aumento da eritropoetina, que estimula a medula óssea a aumentar sua produção nos dias subsequentes, até que a hemoglobina retorne aos níveis anteriores. No período de produção acelerada, a partir do 3º ao 5º dia, ocorre elevação do número de reticulócitos.
- A síntese da hemoglobina para repor o sangue perdido é feita à custa de mobilização do ferro dos depósitos; para 100 mL de hemácias produzidas o organismo utiliza cerca de 100 mg de ferro dos depósitos.

Se a hemorragia não for tão intensa que cause choque hipovolêmico, o organismo recompõe o sangue perdido em duas a três semanas após a hemorragia. No entanto, em pacientes previamente anêmicos, ou em portadores de doenças crônicas ou de deficiências subclínicas de ferro ou folato, a perda hemorrágica pode não ser pronta ou completamente reposta, marcando o ponto inicial de instalação ou de exteriorização clínica de um processo de anemia crônica.

► Anemias por menor produção de hemácias

A maioria dos casos de anemia resulta da produção insuficiente de eritrócitos pela medula óssea. Nesses casos,

a porcentagem de reticulócitos está diminuída ou normal; mesmo quando a porcentagem de reticulócitos está ligeiramente elevada (2 a 5%), o aumento é desproporcionalmente pequeno em relação à anemia (ou seja, não há aumento do índice de reticulócitos corrigido), e o número absoluto de reticulócitos está baixo. A menor produção de eritrócitos pode ser resultante de um distúrbio da diferenciação eritroide, da proliferação dos eritroblastos na medula óssea ou de sua maturação.

Distúrbios da diferenciação

A **infiltração ou substituição da medula óssea** por um tecido anormal também pode comprometer a produção de outras células mieloides. Assim, nas **leucemias agudas** ocorre acúmulo de células neoplásicas do tecido hematopoético na medula óssea, com redução das células mieloides normais. De maneira similar aos casos de aplasia da medula óssea, as principais manifestações clínicas decorrem do comprometimento das três séries mieloides: anemia, infecções e manifestações hemorrágicas. Além disso, pode ocorrer infiltração de outros órgãos como baço, fígado, linfonodos, meninges, pele e testículos. Outras situações em que ocorre infiltração ou substituição da medula óssea são representadas pelas **leucemias crônicas, mieloma múltiplo, mielofibrose e metástases carcinomatosas**. As **síndromes mielodisplásicas** também se caracterizam por um defeito da eritropoese, com menor produção de hemácias; além da anemia, podem ocorrer outras citopenias, como leucopenia e trombocitopenia.

Tabela 8.1

► Etiopatogenia das anemias.

Anemias relativas (hemodiluição)

Gravidez

Hipoalbuminemia

Insuficiência renal

Insuficiência cardíaca

Anemias verdadeiras

Perdas sanguíneas

- Agudas
- Crônicas (resulta em deficiência de ferro)

Produção inadequada de eritrócitos

- Deficiência de nutrientes essenciais: ferro, ácido fólico, vitamina B₁₂
- Deficiência de eritroblastos
 - Aplasias globais mieloides
 - Associadas a agentes químicos ou físicos
 - Anemia aplástica adquirida
 - Aplasias e hipoplasias hereditárias
 - Eritroblastopenia isolada (aplasia pura de série vermelha)
 - Associada ao timoma
 - Associada a agentes químicos
 - Imune
 - Substituição da medula óssea (infiltração)
 - Leucemia, linfomas
 - Mieloma múltiplo
 - Mielofibrose
 - Carcinomas, sarcomas
 - Anormalidades endócrinas
 - Hipotireoidismo
 - Insuficiência adrenal (Addison)
 - Hipopituitarismo
 - Outras causas
 - Insuficiência renal crônica
 - Doenças inflamatórias crônicas
 - Neoplasias (em especial, em fase avançada ou metastática)
 - Infecções (como tuberculose, blastomicose e calazar)
 - Cirrose hepática

Destruição excessiva de eritrócitos (sobrevida diminuída)

- Hemólise por defeitos extracorpúsculares
 - Anticorpos (mecanismos imunológicos)
 - Infecções
 - Sequestro e destruição esplênica
 - Drogas, agentes químicos e físicos
- Hemólise por defeitos intracorpúsculares
 - Hereditários
 - Defeitos das enzimas do metabolismo eritrocitário
 - Anormalidades quantitativas da síntese de globinas
 - Anormalidades qualitativas da síntese de globinas (talassemias)
 - Anormalidades da membrana eritrocitária
 - Adquiridos
 - Hemoglobinúria paroxística noturna
 - Intoxicação pelo chumbo

O defeito pode afetar de maneira **isolada ou predominantemente a série vermelha**: a manifestação clínica principal será a anemia, como **aplasia pura da série vermelha**, as insuficiências endócrinas, como o **hipotireoidismo** e o **hipopituitarismo**, e a **insuficiência renal**, na qual ocorre menor produção de eritropoetina consequente à lesão do parênquima renal.

As infecções, em especial as viroses, são causas frequentes de anemia; anemia é uma manifestação particularmente comum na infecção por HIV, e as hepatites estão associadas à ocorrência de anemia aplástica.

Distúrbios da multiplicação celular

A diferenciação de células hematopoéticas primitivas em proeritroblastos é seguida de intensa proliferação celular, que proporciona a formação final de 8 a 32 eritrócitos a partir de cada proeritroblasto, que exige intensa atividade sintética por parte dos precursores. Os folatos e a vitamina B₁₂ são essenciais para a síntese do DNA, e as deficiências desses nutrientes têm como consequência um retardo ou bloqueio da síntese de DNA, levando a um defeito da multiplicação celular e da maturação nuclear, enquanto a síntese de RNA e das proteínas não está comprometida. As anemias resultantes da carência de vitamina B₁₂ ou de folatos são coletivamente conhecidas por **anemias megaloblásticas**, e caracterizam-se por acentuada hiperplasia eritroide da medula óssea, baixa liberação de reticulócitos, e hemácias de volume aumentado (macrocitose e hiper Cromia).

Distúrbios da maturação ou da hemoglobinação

Cada eritrócito contém cerca de 30 pg de hemoglobina, que atinge uma concentração de 34 g/dL dentro da hemácia, representando mais de 95% do peso seco da célula. Por isso, quando a quantidade de hemoglobina sintetizada por célula é menor, formam-se hemácias com volume menor do que o normal. São, portanto, anemias *microcíticas* e *hipocrômicas*. Os principais defeitos que podem levar a uma hemoglobinação deficiente são: a) a carência de ferro; b) as talassemias; c) as anemias sideroblásticas.

A maior parte do **ferro** corporal encontra-se nas hemácias como parte da hemoglobina. Na **carência de ferro** os depósitos esgotam-se, e o ritmo de síntese de hemoglobina é comprometido. Nos adultos normais, cerca de 97% da hemoglobina é do tipo HbA, uma proteína composta de dois pares de cadeias polipeptídicas denominadas α e β . A síntese dos dois tipos de globinas é codificada por genes independentes, e em condições normais é equilibrada, ou seja, são produzidas quantidades equivalentes de cadeias α e β . As **talassemias** são doenças hereditárias em que a síntese de globinas é desequilibrada; a redução do ritmo de síntese acarreta uma diminuição da quantidade total de moléculas completas de hemoglobina por hemácia (o que provoca hipocromia), e também um acúmulo da cadeia

cuja síntese não está afetada, que causa a lesão e destruição das hemácias e eritroblastos. Por isso, as talassemias são **anemias microcíticas hipocrômicas** e, ao mesmo tempo, exibem um componente de **eritropoese ineficaz** e um componente **hemolítico**.

► Anemias por maior destruição das hemácias

As hemácias humanas têm vida média de 120 dias a partir da saída do reticulócito da medula óssea para o sangue circulante. A redução da vida das hemácias em circulação produz uma **síndrome hemolítica** que pode levar à anemia. Em condições normais, as hemácias são destruídas no interior de macrófagos, em órgãos como o fígado, o baço e a medula óssea. Nas anemias hemolíticas, a hemólise exacerbada pode ser intravascular ou, mais frequentemente, hemólise extravascular.

- A **hemólise intravascular** é devida a traumas diretos sobre as hemácias, fixação de complemento à membrana eritrocitária ou toxinas exógenas, ocorrendo liberação de hemoglobina no plasma. A hemoglobina pode ser excretada na urina, dando origem à hemoglobinúria, que é pois um sinal específico de hemólise intravascular.
- Na **hemólise extravascular**, as células são captadas pelos macrófagos no baço, no fígado e na medula óssea (sistema mononuclear-fagocitário), destruídas intracelularmente e digeridas.

Nas anemias hemolíticas a produção de hemácias pela medula óssea está aumentada, mas o aumento não é suficiente para compensar a acentuada redução de sua sobrevivência. As principais **manifestações clínicas** e **laboratoriais** compreendem:

- Consequências do **aumento do catabolismo da hemoglobina**, como elevação de bilirrubina indireta (não conjugada), icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia, litíase biliar.
- Consequências da **hiperplasia mieloide** e da produção aumentada de eritrócitos: número elevado de reticulócitos, presença de células imaturas (eritroblastos) em circulação, alterações esqueléticas.

As anemias hemolíticas podem ser hereditárias ou adquiridas, crônicas ou de aparecimento abrupto. Têm

expressão clínica muito variada, que depende da intensidade da hemólise, a rapidez com que se instalou o quadro, eficiência da compensação pela medula óssea, e causa da doença. Por exemplo, a queda brusca de hemoglobina associada a uma hemólise aguda pode resultar em sintomatologia muito intensa, com fraqueza, tontura e taquicardia, insuficiência renal aguda, enquanto que uma anemia hemolítica crônica pode ser oligossintomática.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da anemia são variadas e dependem não apenas da anemia propriamente dita como também do mecanismo determinante. Igualmente variável é a **intensidade dos sintomas**, dependendo do grau da anemia (concentração de hemoglobina), idade do paciente, atividade física, e velocidade com que se estabeleceu a anemia.

Todas as **manifestações clínicas da anemia** decorrem da redução da capacidade de transporte de oxigênio do sangue e conseqüente menor oxigenação dos tecidos. Numerosos mecanismos fisiológicos atuam no sentido de compensar a reduzida capacidade de transporte de oxigênio e, desta forma, minimizar a hipóxia tissular. Esses mecanismos contribuem para a gênese das manifestações clínicas nas anemias.

Os **sinais e sintomas** das anemias refletem, portanto:

- a hipóxia não corrigida dos tecidos;
- a participação dos mecanismos compensatórios.

► Sintomas ocasionados pela hipóxia

Os sintomas principais são: cefaleia, vertigens, tonturas, lipotímia, zumbidos, fraqueza muscular, câibras, claudicação intermitente e angina. Além disso, anemias que se manifestam nos primeiros anos de vida e que cursam com níveis baixos de hemoglobina, como as anemias hereditárias, podem comprometer ou retardar o desenvolvimento somático, neuromotor e sexual.

► Sintomas ocasionados pelos mecanismos compensatórios

As principais manifestações envolvem os **aparelhos cardiovascular e respiratório**, que são os responsáveis por tentar compensar a reduzida capacidade de transporte de oxigênio e, dessa forma, corrigir a hipóxia tissular.

Tabela 8.2

- Principais mecanismos compensatórios nas anemias.

Diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, condicionando maior liberação de oxigênio por unidade de hemoglobina.

Aumento do volume minuto cardíaco e, conseqüentemente, aumento da velocidade de circulação do sangue, o que permite que cada unidade de hemoglobina seja utilizada mais vezes em cada intervalo de tempo.

Redistribuição do fluxo sanguíneo, procurando proteger áreas mais nobres e mais sensíveis à hipóxia.

Os principais mecanismos compensatórios nas anemias envolvem (Tabela 8.3): a) aumento do débito cardíaco; b) redução da resistência vascular sistêmica global; c) redistribuição do fluxo sanguíneo para os diferentes tecidos; d) diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

Como resultado do aumento do débito cardíaco, da redistribuição do fluxo sanguíneo (privilegiando tecidos e órgãos mais sensíveis à hipóxia) e a redução da resistência periférica, ocorrem manifestações clínicas como palidez cutaneomucosa (vasoconstrição periférica), taquicardia, aumento da diferencial de pressão, sopros no precórdio, sopro arterial ou venoso no pescoço, choque da ponta impulsivo, e dispnéia de esforço.

O aparelho cardiovascular, e em especial o coração, podem sustentar por tempo prolongado os mecanismos compensatórios. No entanto, quando a capacidade de compensação é excedida, seja porque a anemia é acentuada ou estabelece-se rapidamente ou, ainda, em consequência de uma lesão cardíaca prévia, instala-se um quadro de **insuficiência cardíaca** com cardiomegalia, estase jugular, edema periférico, hepatomegalia, congestão pulmonar e dispnéia

de decúbito. Observe-se que a insuficiência cardíaca neste caso ocorre com o **volume minuto cardíaco aumentado** (acima do normal), embora ainda insuficiente para atender à demanda metabólica do organismo.

A redução da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é um importante mecanismo compensatório nas anemias, e deve-se ao aumento da concentração intraeritrocitária de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Esse composto, formado durante metabolismo da glicose, fixa-se à molécula de hemoglobina desoxigenada, dificultando sua ligação com o oxigênio. A diminuição da afinidade (desvio da curva para a direita) não altera a saturação da hemoglobina nos pulmões (onde a PO_2 é elevada), mas leva a maior liberação de oxigênio nos tecidos. A P_{50} média de sangue anêmico com hemoglobina de 8 g/dL é da ordem de 30 mmHg (comparada com 26 mmHg em normais), o que é suficiente para aumentar em 25% a quantidade de oxigênio liberada nos tecidos.

► Outras manifestações

Algumas manifestações clínicas observadas em pacientes anêmicos são sinais e sintomas de uma doença subjacente

Tabela 8.3

► Tópicos relevantes na observação clínica e no exame de paciente com anemia.

Sinais ou sintomas que permitem identificar a presença de anemia (consequentes à hipóxia dos tecidos ou aos mecanismos compensatórios)	
fraqueza muscular	palidez cutaneomucosa
claudicação intermitente	dispnéia
tonturas	taquicardia
zumbidos nos ouvidos	aumento diferencial de pressão
amenorreia	sopros cardíacos
hipodesenvolvimento	sinais de insuficiência cardíaca
Sinais ou sintomas adicionais, que permitem identificar o tipo e a etiologia da anemia	
manifestações hemorrágicas	febre
esplenomegalia	infecções
adenomegalia	hemorragia genital anormal
icterícia	hemorragia gastrointestinal
dores ósseas,	diarreia
dores articulares	manifestações neurológicas
Antecedentes pessoais e familiares	
consanguinidade dos pais	origem racial
presença de anemia em outros familiares	retardo do desenvolvimento somático, neuromotor ou sexual
Hábitos	
profissão e ambiente de trabalho	uso de medicamentos
alcooolismo	contato com substâncias tóxicas
alimentação (qualidade e quantidade dos alimentos)	grupo de risco para HIV
Condições que provocam ou facilitam o aparecimento de anemia	
períodos de crescimento	insuficiência renal
gravidez	doença infecciosa ou inflamatória crônica
neoplasias	hipotireoidismo

que conduziu à anemia. Por exemplo, as principais queixas de um paciente que desenvolve anemia ferropriva em consequência da hemorragia crônica de uma úlcera péptica podem estar relacionados com a úlcera: dispepsia, pirose e dor epigástrica.

Além disso, há manifestações que podem acompanhar alguns tipos particulares de anemias, estando ausentes em outras, tais como:

- manifestações hemorrágicas e infecções na anemia aplásica ou leucemias agudas;
- esplenomegalia e linfonodomegalia em leucemias e linfomas;
- icterícia e esplenomegalia nas anemias hemolíticas;
- parestesias e outras manifestações neurológicas na anemia perniciosa;
- dores ósseas, fraturas sob trauma mínimo, e síndrome de compressão de medula espinhal em mieloma múltiplo ou metástases carcinomatosas. Esses sintomas adicionais, quando analisados cuidadosamente, permitem, na maioria dos casos, um diagnóstico muito aproximado da causa e do mecanismo da anemia, que podem, então, ser confirmados com base nos **exames laboratoriais**.

► Intoxicações e hipóxia tecidual

As manifestações clínicas da anemia representam as consequências da **redução da capacidade de transpor-**

te de oxigênio pelo sangue, resultante da diminuição da concentração de hemoglobina. A capacidade do sangue de transportar oxigênio pode ocasionalmente estar reduzida em outras situações, além da anemia. Isso ocorre principalmente quando a função da hemoglobina está alterada. Na **intoxicação pelo CO**, que tem uma afinidade pela hemoglobina cerca de 210 vezes maior do que o CO_2 , a hemoglobina é convertida em **carboxi-hemoglobina**, que não transporta oxigênio. Em intoxicações pelas sulfonas e nitritos ocorre a oxidação da hemoglobina (Hb-Fe^{++}), com formação de **metemoglobina** (Hb-Fe^{+++}), também incapaz de transportar oxigênio. Essas alterações podem levar a manifestações de anoxia tissular semelhantes à anemia, embora os níveis de hemoglobina estejam normais.

ANÁLISE DA OBSERVAÇÃO CLÍNICA

Ao avaliar um paciente com anemia, vários aspectos devem ser rigorosamente questionados e observados, incluindo: sinais ou sintomas que permitem identificar a **presença** de anemia (consequentes à hipóxia dos tecidos ou aos mecanismos compensatórios), sinais ou sintomas adicionais, que permitem identificar o **tipo** e a **etiologia** da anemia, antecedentes pessoais e familiares, hábitos (incluindo alimentação, uso de medicamentos e contato com substâncias químicas), e identificação de condições que **provocam ou facilitam** o aparecimento de anemia (Tabela 8.3).

quadro 8.1 Metemoglobinemia

A metemoglobina forma-se pela oxidação do ferro da hemoglobina de Fe^{++} a Fe^{+++} , tornando-se incapaz de transportar oxigênio. O acúmulo de metemoglobina (acima de 15 a 40%) é denunciado pela cor marrom-escuro do sangue, provocando cianose e sintomas de hipóxia (tontura, cefaleia, fraqueza muscular, taquicardia). Concentrações acima de 60% podem provocar insuficiência circulatória e morte. O acúmulo de metemoglobina pode ocorrer em doenças hereditárias (hemoglobinopatias M, em que a hemoglobina é oxidada muito rapidamente, ou defeitos enzimáticos como a deficiência de NADH-diaforase). Mais comum é a ocorrência de metemoglobinemia tóxica, provocada

por água ou alimentos contaminados ou com excesso de nitritos ou nitratos, ou medicamentos como fenacetina ou sulfonamidas (em especial, dapsona).

O tratamento das intoxicações acompanhadas de metemoglobinemia tem por base o estímulo da metemoglobina-reductase por substâncias como o azul de metileno ou ácido ascórbico. Casos agudos, com metemoglobinemia acima de 10 a 15%, podem ser tratados com 1 mg/kg de azul de metileno intravenoso, dose que pode ser repetida se necessário após 8 a 12 horas ou seguida de tratamento oral com azul de metileno ou ácido ascórbico.

Cerca de 20% das pessoas com mais de 85 anos têm anemia segundo os limites estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (12 g/dL para mulheres, 13 g/dL para homens). A presença de anemia é um importante risco prognóstico: a mortalidade de cinco anos é de 1,6 a 2,4 (mulheres e homens, respectivamente) vezes maior do que na população não anêmica, mesmo quando se faz correção para situações preexistentes e capacidade funcional. A presença de anemia piora consideravelmente

o prognóstico da insuficiência cardíaca em qualquer idade, mas a associação é particularmente frequente em idosos. A causa é multifatorial, mas há muitas características comuns com a anemia da doença inflamatória crônica, com alteração do metabolismo do ferro e certo grau de resistência à eritropoetina. Há iniciativas para tratar com eritropoetina os pacientes com insuficiência cardíaca e anemia, mas os resultados ainda não são conclusivos.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Balducci L, Ershler WB, Krantz S. Anemia in the elderly. Clinical findings and impact on health. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;58:156-65.
2. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol.* 2011;154:289-300.
3. Ebert RV, Stead EA, Gibson JG. Response of normal subjects to acute blood loss. *Arch Intern Med.* 1941;68:578.
4. Hassaballa H, Izaks GJ, Westendorp RGJ. Anemia in older patients. *JAMA.* 2001;82:999.
5. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA.* 1999;281:1714-17.
6. Le Jemtel TH, Arain S. Mediators of anemia in chronic heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6:289-93.
7. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. Is this patient hypovolemic? *JAMA.* 1999;281:1022-9.
8. Provan D, Weatherall D. Red cells II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet.* 2000;355:1260-8.
9. Rice L. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Int Med.* 1999;159:2746-7.
10. Savage D, Lindenbaum J. Anemia in alcoholics. *Medicine.* 1986;65:322-8.
11. Spivak JL. The blood in systemic disorders. *Lancet.* 2000;355:1707-12.
12. Stewart T, Freeman J, Stewart J, Sullivan A, Ward C, Töfler GH. Anaemia in heart failure: a prospective evaluation of clinical outcome in a community population. *Heart Lung Circ.* 2010;19:730-5.
13. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi Jr JL, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Heart.* 2009;95:1309-14.
14. Volberding P. Consensus statement: anemia in HIV infection. Current trends, treatment options, and practice strategies. *Clin Ther.* 2000;22:1004-20.

