

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Anemia no doente oncológico

Anemia associated with malignancy

AMÉLIA FELICIANO¹, AGOSTINHO COSTA², MARIA JOSÉ MELO³

RESUMO

No presente artigo de revisão os autores analisam os principais mecanismos da anemia no doente oncológico, a sua metodologia diagnóstica e as opções terapêuticas, nomeadamente as indicações da transfusão de concentrado eritrocitário e da uti-

ABSTRACT

In this paper the authors reviews the anaemia in cancer patients, its mechanisms, diagnosis, and therapeutics, especially the indications for blood transfusion and the use of recombinant human erythropoietin. Also, the author reviews the impact

¹ Interna do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente (HPV)

² Assistente Graduado de Pneumologia da Unidade de Oncologia Pneumológica do HPV

³ Chefe de Serviço - Responsável da Unidade de Oncologia Pneumológica do HPV

Unidade de Oncologia Pneumológica: Dra. Maria José Melo.

Serviço de Pneumologia Geral: Dra. Felicidade Dias.

Departamento de Pneumologia: Professora Doutora Maria João Marques Gomes.

Hospital de Pulido Valente.

Recebido para publicação: 02.10.09

Aceite para publicação: 03.02.12

lização da eritropoietina recombinante. É também discutido o impacto da anemia na qualidade de vida dos doentes, na evolução e no tratamento da doença oncológica.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (2): 117-128

Palavras-chave: Anemia, neoplasia, quimioterapia, radioterapia, qualidade de vida, RhEPO

of anaemia in quality of life and in the outcome of therapy and of cancer itself.

REV PORT PNEUMOL 2003; IX (2): 117-128

Key-words: Anaemia, cancer, chemotherapy, radiotherapy, quality of life, RhEPO

INTRODUÇÃO

A anemia ocorre frequentemente no decurso das doenças malignas. A sua etiologia é multifactorial, podendo ocorrer vários mecanismos, em simultâneo, no mesmo doente^{1,2,3,4,5,6}. A anemia contribui para a morbidade dos doentes com cancro, compromete a realização das actividades habituais⁴, afecta a qualidade de vida e pode limitar as opções terapêuticas⁷. Um nível baixo de hemoglobina é considerado, por alguns autores, como um factor de prognóstico independente, estando associado a uma baixa sobrevida nos doentes com neoplasia^{5,8,9}.

Oxigenação tumoral

O microambiente tumoral é definido pelo fluxo sanguíneo, microcirculação, aporte de oxigénio e nutrientes, pH tecidual, estado bioenergético e metabólico. O microambiente tumoral influencia as características biológicas dos tumores, como sejam a taxa de proliferação celular, a capacidade de reparação da lesão subletal ou potencialmente letal, a indução da apoptose, o potencial invasivo, metastático e angiogénico, e a expressão de genes responsáveis por resistências aos fármacos. Além disso, influencia a resposta dos tumores à terapêutica, como a irradiação

convencional e a quimioterapia (Qt), tendo sido demonstrado o efeito negativo dos níveis baixos de hemoglobina nos resultados da radioterapia (Rt) no que respeita ao controlo local do tumor e à sobrevida^{10,11}.

Cerca de 50 a 70% dos doentes com neoplasia são submetidos a radiação nalguma fase da sua doença, sendo objectivo desta maximizar o controlo loco-regional do tumor e aumentar a sobrevida. Tem sido demonstrado que a hipóxia tumoral é um obstáculo ao controlo local máximo obtido pela Rt e, estando a hipóxia associada à anemia, a correcção desta pode melhorar os resultados do tratamento⁸. As células bem oxigenadas são destruídas pela radiação, mas as células hipóxicas são resistentes, podendo sobreviver e apoderar-se do fornecimento de oxigénio com posterior proliferação celular. Se as células irradiadas estão sob condições de hipóxia, as doses de irradiação necessárias para a morte celular são cerca de 3 vezes maiores do que as utilizadas sob condições normais¹². Por isso, é importante ajustar e manter níveis adequados de hemoglobina nos doentes seleccionados para radioterapia^{1,9}.

A Rt envolve o emprego de fotões que danificam directamente o ADN celular, ou interagem com as moléculas de oxigénio da água, produzindo iões hidróxilo, os quais por sua vez causam dano do ADN das células¹⁰ (Fig. 1). A radiação

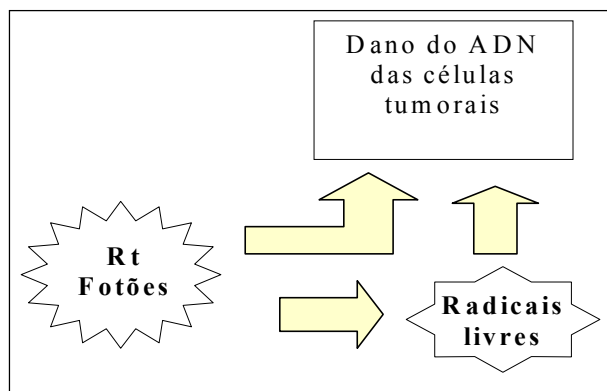


Fig. 1 — Efeitos da radioterapia ao nível do ADN celular.

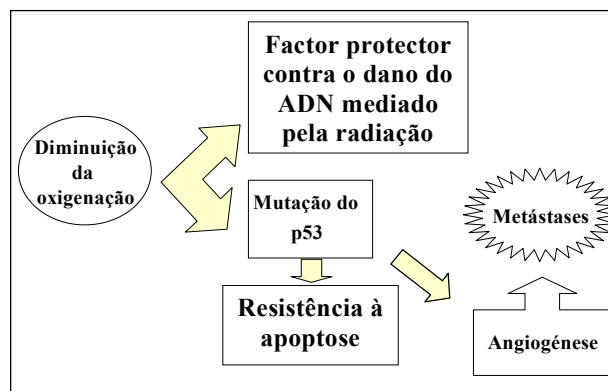


Fig. 2 — Oxigenação tumoral e a eficácia do tratamento.

ionizante interage também com o oxigénio molecular, formando radicais livres que causam mutações no ADN das células tumorais. A citotoxicidade provém do dano do ADN, que não consegue ser reparado pelos mecanismos celulares.

A falta de oxigénio nas regiões hipóxicas do tumor é factor protector contra o dano do ADN mediado pela radiação, sendo que os fenótipos tumorais que toleram a atmosfera hipóxica têm vantagem competitiva durante a Rt¹³ (Fig. 2).

A resistência à apoptose mediada pela hipóxia ocorre pela perda funcional do gene p53, a qual leva também a um aumento da angiogénese e tendência ao desenvolvimento de metástases à distância, comprometendo a eficácia do tratamento¹³.

Assim, a manutenção de uma normal oxigenação tumoral é um importante componente da terapêutica. Dados recentes mostram que a melhoria no controlo local do tumor associada a níveis mais elevados de hemoglobina se reflecte numa melhoria na taxa de sobrevivência aos 2 anos¹³.

ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

Nas doenças malignas, a incidência de anemia é variável e depende da localização, estágio, duração do regime e intensidade da terapêutica,

de possíveis intercorrências infecciosas ou de intervenções cirúrgicas⁵.

Mais de 50 % dos doentes com cancro desenvolverão anemia, independentemente do tratamento, e aproximadamente 20 % dos doentes que realizam quimioterapia necessitarão de transfusão sanguínea⁵.

A doença óssea metastática e o mieloma múltiplo são as condições mais frequentemente associadas a anemia; e nas neoplasias hematológicas a anemia é uma constante⁵.

Os doentes com tumores hematológicos requerem duas vezes mais transfusões do que os doentes com tumores sólidos. Cerca de 15-25 % destes requerem transfusão nalguma fase da sua quimioterapia, sendo o cancro do pulmão (33-50 %) e do ovário (22-34 %) os mais transfundidos^{4,5}.

Na Unidade de Oncologia Pneumológica do Hospital de Pulido Valente, efectuou-se um estudo retrospectivo com os objectivos de determinar a frequência da anemia e a necessidade de transfusão de concentrado eritrocitário nos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em quimioterapia, concluindo-se que, dos doentes com CPNPC que iniciaram quimioterapia com sais de platina durante o ano de 2000, 21 % foram submetidos a, pelo menos, um episódio transfusional. Neste estudo concluiu-se que ocorreu uma elevada frequência de transfusões de CE nos

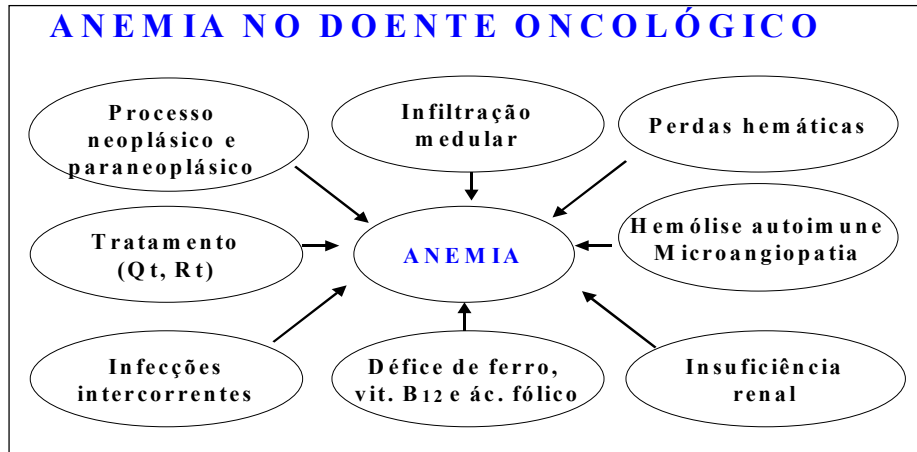


Fig. 3 — Causas de anemia no doente oncológico.

doentes com CPNPC em quimioterapia com sais de platina, em especial na sua associação com a gemcitabina, mas que a anemia grave não parece ter repercussões na sobrevida global*.

O risco de anemia está igualmente associado a outros factores, nomeadamente a idade superior a 65 anos, emagrecimento antes do tratamento, valores baixos de hemoglobina antes do início da Qt, valores basais de hemoglobina normais mas com grande diminuição durante o 1.º ciclo de quimioterapia com cisplatina^{1, 5, 15}.

Cerca de metade dos doentes oncológicos desenvolve anemia por perda aguda ou crónica de sangue, envolvimento da medula óssea pelo tumor, efeitos mielossupressivos da Qt ou Rt (Fig. 3). Menos frequentemente a anemia pode dever-se a aplasia eritrocitária pura, défice de factores hematológicos (ferro, vitamina B₁₂, ácido

fólico), processos hemolíticos ou hiperesplenismo². Nos doentes em que não se consegue determinar a causa da anemia, esta é considerada como devida à doença crónica^{2, 6}.

O diagnóstico etiológico da anemia é feito mediante a realização do hemograma completo, com contagem de reticulócitos, doseamento da vitamina B₁₂, ácido fólico e ferro sérico, ponderando-se, face aos resultados destes exames, na necessidade de realização de estudo do esfregaço do sangue periférico e mielograma^{2, 5}.

Nos casos em que há diminuição dos reticulócitos devem colocar-se as hipóteses de anemia por supressão medular, deficiente nutrição, ou anemia da doença crónica; enquanto nos casos de produção aumentada de reticulócitos se deve pensar nas causas de destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise, hiperesplenismo, ou perda aguda de sangue)^{2, 5}.

A observação do esfregaço do sangue periférico pode revelar algumas alterações características dos eritrócitos, como a policromasia e a esferocitose, e sugerir mecanismos de destruição. A presença de glóbulos vermelhos nucleados ou células mielóides imaturas no sangue periférico sugere infiltração da medula óssea ou neoplasia hema-

* Anemia nos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em quimioterapia — factor de prognóstico? — Feliciano A., Santos J., Costa A., Barradas P., Cristovão M., Alves P., Sancho M. C., Melo M. J. Poster apresentado no XVII congresso de Pneumologia. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 2001, VII, n.º 4-5: 441.

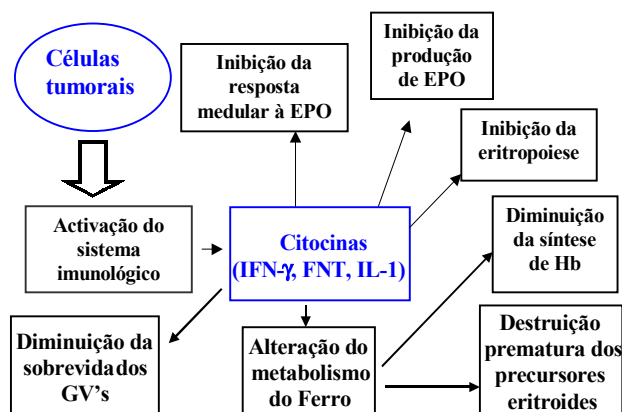


Fig. 4 — Anemia da doença crónica — papel das citocinas.

tológica primária. A avaliação da medula óssea permite determinar a celularidade, distribuição e número dos precursores hematopoiéticos, deficiência de ferro, eritropoiese megaloblástica ou sideroblástica, hematófagocitose, fibrose, necrose, infecção ou presença de células malignas⁵.

Analisemos de forma breve as principais causas de anemia nos doentes com cancro do pulmão.

I — Anemia da doença crónica

A anemia da doença crónica, semelhante à das doenças inflamatórias e infecciosas, como sejam a artrite reumatóide e a tuberculose, é responsável por mais de metade dos casos de anemia na população hospitalar, sendo 19 % atribuíveis às neoplasias⁵. A anemia é geralmente normocítica e normocrómica, desenvolve-se nos primeiros 2 meses da doença, mantendo-se mais ou menos estacionária, e é rara no cancro do pulmão^{2, 4}.

A anemia da doença crónica resulta da activação do sistema imunológico e inflamatório, mediante a produção de citocinas (interferão, factor de necrose tumoral e interleucina I) em res-

posta às células tumorais. Estas citocinas condicionam inibição da eritropoiese, da produção ou da resposta medular à eritropoietina (EPO), bem como alteração do metabolismo do ferro (Fig. 4).

Em condições normais, os glóbulos vermelhos senis são destruídos pelo sistema retículo-endotelial, com libertação do ferro, o qual é captado pela ferritina, constituindo as reservas, ou transportado pela transferrina para os eritroblastos para ser novamente incorporado na hemoglobina. Na presença de doença inflamatória, os macrófagos activados produzem citocinas inflamatórias que condicionam uma retenção do ferro no próprio macrófago, de que resulta diminuição da síntese de hemoglobina, dos níveis de ferro e da saturação da transferrina, apesar dos níveis normais ou mesmo elevados de ferritina. Assim o ferro não fica disponível para ser incorporado na síntese do heme. Por outro lado, verifica-se uma diminuição da vida dos glóbulos vermelhos, de 120 dias para 60-90 dias, provavelmente por destruição destes na vasculatura tumoral, ocorrendo também destruição prematura dos precursores eritroides ferropénicos pelo sistema retículo-endotelial. Por fim, ocorre igualmente diminuição da produção de eritropoietina, com níveis inadequadamente baixos relativamente ao grau de anemia. Assim, a inadequada resposta da medula que ocorre nestes doentes pode dever-se à diminuição da concentração de ferro na medula, níveis inadequados de EPO e supressão da eritropoiese^{1, 2, 4, 7, 11}.

II — Anemia por invasão medular

A anemia por invasão medular é mais frequente no carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC), em estágio avançado (estágio IV), com envolvimento medular². As metástases ósseas destroem as células estaminais e progenitoras, danificando a medula óssea, o que impede a produção dos factores hematopoiéticos, e in-

duzem a produção de citocinas que inibem a eritropoiese⁵. O diagnóstico é feito pelo mielograma². A anemia é geralmente normocítica e normocrómica.

III — Anemia por hemólise auto-imune

A anemia por hemólise é mais frequente nas doenças linfoproliferativas, podendo também surgir nos tumores sólidos. No cancro do pulmão, a anemia por hemólise está frequentemente associada ao carcinoma epidermóide e CPPC. Neste contexto há produção de auto-anticorpos, que podem representar reacções cruzadas dos antígenos tumorais, e deposição de complexos imunes no eritrócito, com destruição acelerada dos glóbulos vermelhos no sistema retículo-endotelial ou no sangue periférico^{2, 16}. A anemia pode ser moderada a grave, e a gravidade não está relacionada com a extensão da doença. A produção de reticulócitos está geralmente elevada, excepto nos casos raros em que os anticorpos reagem também contra os precursores eritróides; o teste de Coombs directo é positivo². O aparecimento de anemia hemolítica auto-imune pode antecipar o aparecimento de neoplasia¹⁶.

IV — Anemia secundária à terapêutica

Os mecanismos indutores de anemia secundária à terapêutica são vários, nomeadamente a morte das células estaminais, bloqueio ou inibição dos factores hematopoiéticos, dano oxidativo das células hematopoiéticas maduras, mielodisplasia de longa duração, destruição das células hematopoiéticas por mecanismo imunológico, microangiopatia e expansão do volume plasmático com anemia de diluição⁵.

A anemia decorrente dos efeitos da terapêutica está frequentemente associada à Qt com cisplatina, e mais raramente com teniposido, metotrexato e mitomicina C^{2, 5}. As alterações da eritropoiese relacionadas com os sais de platina são devidas ao

efeito tóxico directo nas células renais produtoras de eritropoietina e ao efeito supressor nas células progenitoras eritróides na medula^{1, 2}. É uma anemia normocítica e normocrómica. Ocasionalmente, pode ocorrer anemia hemolítica, com o uso de cisplatina, metotrexato, melfalan e teniposido¹⁷, por adsorção da droga na membrana do glóbulo vermelho, sendo esta anemia caracterizada por um teste antiglobulina positivo.

Certos fármacos podem causar alterações no metabolismo dos glóbulos vermelhos — doxorubicina, metotrexato, carmustina e vincristina¹³ —, enquanto outros podem causar alterações na sua morfologia — doxorubicina, vinblastina, vincristina¹⁶. Assim, a poliquimioterapia por poder induzir diferentes mecanismos, pode causar anemia de maior gravidade do que a monoterapia.

Na anemia secundária à terapêutica, verifica-se ainda que as células estaminais da medula, quando submetidas a Rt, têm uma baixa capacidade de reparação dos danos causados pela radiação⁵.

V — Anemia hemolítica microangiopática

Pode ser observada nos doentes com adenocarcinoma metastizado, tem como características um teste de Coombs directo negativo, trombocitopenia e a presença de glóbulos vermelhos fragmentados no esfregaço do sangue periférico.

Algumas drogas causam dano endotelial e expõem os factores endoteliais pró-agregantes às plaquetas. Assim, as plaquetas agregam-se e os glóbulos vermelhos são danificados pelo contacto directo com os vasos. A lesão endotelial secundária pode fornecer mais factores pró-agregantes, e o contacto dos eritrócitos com os vasos parcialmente obstruídos conduz à hemólise. A activação local da cascata de coagulação pode contribuir para este processo¹¹. Em cerca de 2 a 10 % dos doentes submetidos a terapêutica com mitomicina C, pode ocorrer hemólise microangiopática associada a uremia e trombocitopenia.^{2, 17}

Nos casos de anemia hemolítica associada ao

tumor os doentes apresentam grandes disseminações tumorais, ocorrendo frequentemente a coagulação intravascular disseminada (CID). Na anemia hemolítica associada à Qt a maior parte dos doentes estão em remissão tumoral e a CID é mínima ou ausente².

VI — Anemia carencial

O doente com neoplasia tem aumento das necessidades diárias dos nutrientes, sobretudo ácido fólico, estando também alterada a absorção de ferro e de vitamina B₁₂. É frequente a deficiência de ácido fólico nos doentes com tumores volumosos, devido às necessidades acrescidas pelo próprio crescimento celular, ou devido ao emprego de quimioterapia com antifolatos¹⁶.

O défice de vitamina B12 e ácido fólico conduz à anemia macrocítica, enquanto o défice de ferro conduz à anemia microcítica e hipocrômica. No indivíduo idoso, esta última pode alertar para a existência de neoplasia gastrointestinal.

Por fim, o envelhecimento do próprio doente pode predispor à anemia, devido à redução das reservas das células estaminais hematopoiéticas pluripotenciais, diminuição da produção ou da acção dos factores de crescimento e alterações do microambiente da medula óssea⁵.

CLÍNICA

As consequências da anemia decorrem dos efeitos fisiológicos, dos efeitos adversos por alteração da função dos órgãos afectados e da redução da capacidade funcional. A principal consequência fisiológica da anemia é a redução da capacidade de transporte de oxigénio pelo sangue, desencadeando vários mecanismos compensatórios, como sejam o aumento do *output* cardíaco, vasodilatação periférica, aumento da extracção de oxigénio pelos tecidos, diminuição de afinidade da hemoglobina pelo oxigénio, di-

minuição da viscosidade sanguínea, aumento dos níveis de 2,3- difosfoglicerato⁷.

Em termos clínicos, a anemia pode manifestar-se desde sintomas e sinais ligeiros até quadros de descompensação cárdio-respiratória, o que depende do grau de anemia, da rapidez da sua instalação e da função pulmonar e cardiovascular do doente (Quadro I)^{1, 3, 5, 7}.

No doente neoplásico há diminuição da capacidade de desenvolvimento dos mecanismos compensatórios, e a clínica depende da rapidez de instalação, da idade, do volume plasmático, das doenças concomitantes, e do estado nutricional do doente⁵.

Dado o desenvolvimento de protocolos terapêuticos da dor e da emese o controlo destes sintomas é satisfatório, enquanto a fadiga se tornou uma das principais queixas dos doentes com cancro¹⁸. A fadiga relacionada com o cancro é um sintoma frequente e está associada a efeitos debilitantes que ocorrem num ciclo contínuo que não é aliviado pelo sono, ao contrário do que acontece com os indivíduos saudáveis¹⁹. A fadiga é causada por factores fisiológicos, como sejam a anemia, e também por factores psicológicos e pela própria neoplasia¹². A fadiga nos doentes com cancro é um problema multifactorial, sendo a anemia um factor contributivo frequente¹⁹. O tratamento da anemia ligeira a mode-rada permite a melhoria da fadiga, independentemente da evolução tumoral¹⁸.

Seja qual for a sintomatologia, a anemia tem um impacto negativo na qualidade de vida do doente, sendo muitas vezes subestimada em relação a outros sintomas, como a dor, e o doente é inadequadamente tratado¹.

TRATAMENTO

O tratamento da anemia passa em primeiro lugar pelo tratamento dirigido à causa subjacente².

Existem duas indicações principais para a

QUADRO I

Quadro clínico da anemia no doente oncológico

Sistema cardíaco-respiratório	Sistema Nervoso Central
Dispneia de esforço	Fadiga
Hipotensão ortostática	Vertigens
Aumento da silhueta cardíaca	Depressão/ Irritabilidade
Palpitações	Alteração da função cognitiva
Sopro sistólico	Insónia
Risco de ICC	Sistema Gastro-Intestinal
	Anorexia
Sistema Vasculár	Náuseas
Diminuição da temperatura cutânea	
Palidez da pele e mucosas	

transfusão de concentrado eritrocitário: hemorragia grave e anemia sintomática crónica para a qual não existe terapêutica, sendo o principal objectivo da transfusão a melhoria do fornecimento de oxigénio aos tecidos através do aumento do conteúdo do oxigénio no sangue⁵.

O nível de hemoglobina que conduz à transfusão varia segundo os autores; alguns recomendam transfusão quando a hemoglobina é inferior a 10,0 g/dl, enquanto outros recomendam transfusão para valores de hemoglobina menores que 8,0 g/dl¹⁷. Os efeitos benéficos da transfusão duram entre 2 a 4 semanas, e nessa altura pode ser necessária nova transfusão¹².

A transfusão de concentrado eritrocitário tem várias vantagens, como sejam o efeito imediato, possibilitar a realização de um procedimento cirúrgico, menor custo e eficácia nos doentes não respondedores à eritropoietina recombinante humana. Para além da disponibilidade de o concentrado eritrocitário ser limitada, a transfusão pode ser passível de recusa por parte de alguns doentes, e tem algumas complicações potenciais (Quadro II)^{1, 5, 7, 11}.

É ainda controverso se os doentes com neoplasia do pulmão que receberam transfusão de

QUADRO IIComplicações potenciais da transfusão de sangue^{5, 7}

Complicações Imediatas	Complicações Tardias
Reacção febril (5-10%)	Reacção Hemolítica
Reacção Alérgica (Urticária, Anafilaxia) (3-5%)	Doença do enxerto contra o hospedeiro
Reacção Hemolítica	Aloimunização
Sobrecarga de volume	Hemosiderose
	Infecção (VIH, hepatite, etc.)
	Púrpura pós transfusão

sangue durante o tratamento de quimioterapia, têm redução da sua sobrevida, devido à supressão da imunidade e a riscos de infecção que a transfusão acarreta, o que estaria na base do aparecimento precoce de recidivas e metástases^{2, 5, 8}. Foi relatado que após transfusão ocorre uma diminuição dos linfócitos T CD4, diminuição da relação CD₄/CD₈, bem como das células *natural killer* e da função macrófago/monócito⁵.

Nos doentes terminais é difícil estabelecer se as transfusões sanguíneas são benéficas na palição dos sintomas, e quais os doentes que podem beneficiar com a transfusão. Assim, a transfusão sanguínea nos doentes com neoplasia avançada deve ser avaliada individualmente, atendendo-se sobretudo à presença de sintomas debilitantes, e não com base nos valores de hemoglobina ou na esperança de vida⁵.

A eritropoietina recombinante humana (RhEPO) pode ser usada na profilaxia, expansão da série eritróide, ou no tratamento da anemia, evitando o recurso a transfusão sanguínea, uma vez que apresenta várias vantagens em relação às transfusões repetidas.

A eritropoietina é uma glicoproteína produzida em 90 % pelas células peritubulares do córtex renal, e o restante no fígado, pelas células intersticiais e hepatócitos. A sua produção é estimulada pela hipóxia tecidual e directamente propor-

cional às necessidades, aumentando por exemplo na hemorragia ou infecção. A produção de eritropoietina aumenta na anemia e quando ocorre diminuição da tensão do oxigénio no ambiente, aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigénio e noutras condições que diminuem a entrega do oxigénio aos tecidos²⁰.

Este factor de crescimento mantém a viabilidade das células progenitoras eritróides e estimula o seu desenvolvimento. Actua nas células com receptores específicos, como sejam as *BFU-E* (*burst-forming unit-erythroid*) e *CFU-E* (*colony-forming unit-erythroid*). O aumento do número de eritrócitos circulantes fornece mais oxigénio aos tecidos, que é detectado pelas células produtoras de eritropoietina, levando à redução da sua produção e mantendo assim o equilíbrio. O gene da EPO encontra-se localizado no cromossoma 7. Foi criada uma hormona recombinante que é indistinguível da eritropoietina humana, na sua sequência proteica, actividade biológica e reactividade imunológica¹.

O tratamento com RhEPO reduz a anemia e a necessidade de transfusão no doente oncológico em aproximadamente 50 % dos casos^{1, 4, 19, 20}.

Antes de considerar o uso de RhEPO é importante excluir causas corrigíveis de anemia, como deficiência nutricional, lesões crónicas sangrantes, bem como condições subjacentes que predisponham à anemia, como o hipotiroidismo⁵.

A taxa de resposta é variável e está relacionada com a própria doença e o seu tratamento, e também com a dose, frequência e via de administração da RhEPO, duração da terapêutica e critérios de resposta utilizados. Devido ao seu efeito gradual a nível medular, a actividade máxima é atingida após algumas semanas de tratamento⁸⁻¹², e cerca de 50 % dos doentes têm resposta ao fim de 4 semanas^{1, 4}.

A RhEPO desencadeia uma resposta hematológica se houver boas reservas de ferro para suportar o aumento da hemoglobina¹⁷.

No caso de administração profiláctica durante

a quimioterapia, a resposta completa é definida pela manutenção do hematócrito normal; resposta *major* por uma diminuição do hematócrito inferior a 6 % e resposta *minor* por uma diminuição mais acentuada do hematócrito mas sem necessidade de transfusão¹. A RhEPO é eficaz para prevenir e corrigir a anemia induzida pela Qt, e pode manter os níveis de hemoglobina por um longo período de tempo¹.

A taxa de resposta à eritropoietina é variável, estimando-se entre 32 e 85 %^{5, 15}.

Em vários estudos são considerados factores não preditivos de resposta à RhEPO a localização e o tipo de neoplasia (tumores sólidos ou hematológicos), idade, sexo, intensidade da quimioterapia, envolvimento da medula óssea, *status performance* e nível sérico da eritropoietina¹⁹.

Existe um grupo de doentes refractários ao tratamento com eritropoietina. O défice de ferro é o maior factor limitativo da eficácia da terapêutica, isto é o desequilíbrio entre as necessidades de ferro na medula eritróide e o seu fornecimento, o qual depende dos níveis de depósitos de ferro e da sua mobilização. O estudo das reservas de ferro deve ser efectuado antes do início do tratamento com a eritropoietina¹⁸. Os suplementos de ferro devem ser dados por via oral ou endovenosa na presença de ferritina menor 40-100mg/l, saturação da transferrina diminuída para menos que 20 %, ou quando a percentagem de células hipocrómicas for superior a 10 %^{1, 5}. Muitos doentes tratados com RhEPO desenvolvem deficiência funcional de ferro, em que as reservas de ferro são normais mas o fornecimento de ferro à medula é inadequado para as necessidades. Esta deficiência é detectada pela presença de glóbulos vermelhos hipocrómicos que aumentam para mais que 10 % (valor normal < 2,5 %) durante o tratamento com RhEPO, apesar de manter reservas férricas normais^{1, 12}.

São indicadores de resposta, durante a fase precoce do tratamento, o aumento dos níveis de

QUADRO III

Previsão da resposta em função da hemoglobina e reticulócitos, após 4 semanas de tratamento com RhEPO

Aumento da Hb (g/dl)	Aumento dos Reticulócitos (/μl)	Probabilidade de resposta (%)
≥ 1	≥ 40000	84 %
≥ 1	< 40000	61 %
< 1	≥ 40000	43 %
< 1	< 40000	36 %

hemoglobina ou da contagem de reticulócitos e a ferritina sérica. Se os valores de ferritina forem maiores do que 400 ng/ml após 2 semanas de tratamento, verifica-se que há uma probabilidade de 88 % de falência da terapêutica, enquanto se os níveis de ferritina forem inferiores a 400 ng/ml há uma probabilidade de 72 % de sucesso¹. O uso do doseamento da ferritina como indicador de resposta é para alguns autores inferior a outros, uma vez que em 12 % dos doentes não será realizado tratamento potencialmente útil, e 28 % dos doentes serão tratados sem resposta¹.

No trabalho de Henry e Abels, a previsão da resposta foi determinada em função da subida dos valores da hemoglobina e dos reticulócitos, após 4 semanas de tratamento nos doentes em quimioterapia concomitante (Quadro III)¹.

Estudos recentes apontam que os melhores indicadores de resposta são a combinação da alteração dos níveis de hemoglobina e o nível sérico de eritropoietina, após 2 semanas de tratamento, como se mostra no Quadro IV¹.

Dados recentes indicam que os doentes respondedores têm uma concentração de eritropoietina geralmente inferior a 300 mU/ml, e se a concentração for superior a 500 mU/ml indica praticamente não resposta¹⁵.

Na prática clínica diária é mais fácil e económico utilizar os indicadores constantes no Quadro III e o doseamento da ferritina, que são suficientes para orientar a nossa atitude terapêutica.

Nos doentes que respondem ao tratamento com a eritropoietina ocorre um aumento de hemoglobina e do hematócrito, com diminuição da necessidade de transfusão, o que se traduz numa melhoria da qualidade de vida^{1,4,5,17}. Estudos recentes mostram uma correlação entre o aumento da he-

QUADRO IV

Previsão da resposta em função da hemoglobina e nível sérico da eritropoietina, após 2 semanas de tratamento com RhEPO

Concentração da Eritropoietina	Aumento da Hb (g/dl)	Probabilidade de resposta (%)
≥ 100 mU/ml	< 0,5 g/dl	7 %
≥ 100 mU/ml	≥ 0,5 g/dl	20 %
< 100 mU/ml	< 0,5 g/dl	80 %
< 100 mU/ml	≥ 0,5 g/dl	> 95 %

hemoglobina, particularmente para valores entre 8 e 12 g/dl, e a melhoria da qualidade de vida (energia e actividade) como independentes da resposta tumoral^{6, 12, 18}. O potencial benefício do tratamento da anemia está inversamente relacionado com o nível basal de hemoglobina, observando-se benefícios maiores nos doentes com hemoglobina mais baixa (<11 g/dl). A melhoria da qualidade de vida está associada à correcção da anemia para níveis de hemoglobina de 12 g/dl^{4, 19}.

Sabendo-se que a probabilidade de resposta à RhEPO é muito variável e o seu custo elevado (cerca de 85 € cada 10 000 U) é fundamental que a sua prescrição e a monitorização da sua eficácia seja rigorosa. Assim, devem ser identificados os subgrupos de doentes que podem beneficiar deste tratamento caro, como sejam aqueles cujo nível de hemoglobina é inferior a 10g/dl e que vão iniciar Qt, aqueles que tiveram uma diminuição marcada da hemoglobina no início do segundo ciclo de tratamento, aqueles em que a transfusão não é opção terapêutica e os candidatos à Rt⁵.

O esquema posológico habitualmente recomendado é de 150 unidades/kg dada por via subcutânea 3 vezes por semana, e se não houver resposta após 8 semanas deve ser aumentada a dose para 300 unidades/kg, 3 vezes por semana durante 1 mês. Se ao fim deste tempo não houver resposta, a RhEPO deve ser interrompida⁵. Estudos recentes apontam para o tratamento com RhEPO na dose de 40 000 unidades, dada por via subcutânea uma vez por semana, como igualmente eficaz em comparação com o esquema anterior¹².

No entanto, tendo em conta os estudos referidos anteriormente, a monitorização da resposta deve ser feita mais precocemente com os métodos laboratoriais descritos e o tratamento interrompido quando a possibilidade de resposta for baixa, não prolongando desnecessariamente um tratamento caro e ineficaz

As reacções adversas mais frequentemente encontradas no tratamento com RhEPO são o

aparecimento de sintomas *flu-like* (cefaleias, artralgias, astenia, tonturas, fadiga), aumento de ácido úrico e fósforo devido ao *turnover* rápido do ácido nucleico da medula, e o aumento da tensão arterial, sendo este aumento moderado e facilmente controlável com fármacos anti-hipertensores. Foram descritos casos de crises hipertensivas, cefaleias, mialgias, astenia, vertigens, hipercaliemia, trombocitose^{16, 21}. Nos casos de HTA não controlada é contra-indicado o uso da RhEPO. Para minimizar o risco de HTA a taxa de subida da hemoglobina deve ser cerca de 1 g/dl por mês, e não exceder os 2 g/dl por mês. A RhEPO deve ser usada com precaução na presença de epilepsia, trombocitose, insuficiência hepática crónica.

CONCLUSÃO

A anemia grave ocorre muito frequentemente nos doentes com cancro, em particular com cancro do pulmão (33 a 50 %), repercutindo-se na qualidade de vida, no prognóstico, na continuidade e na resposta ao tratamento. A sua etiologia é multifactorial, sendo necessário o esclarecimento da causa para melhor orientação terapêutica.

O tratamento da anemia é importante, não só na melhoria da qualidade de vida dos doentes, mas também para aumentar a eficácia da quimio e da radioterapia. A transfusão de concentrado eritrocitário tem indicações precisas (hemorragia grave e anemia sintomática crónica para a qual não existe terapêutica), mas pode associar-se a complicações imediatas e tardias. A correcção não urgente da anemia pode ser feita com a prescrição de RhEPO. No entanto atendendo ao custo deste tratamento e à variabilidade da resposta é necessário proceder a uma criteriosa selecção de doentes e monitorização frequente dos seus resultados.

São necessárias análises futuras para melhor relacionar os níveis de hemoglobina com a oxi-

genação tumoral e os resultados das terapêuticas, em particular os da radioterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. TEIXEIRA E. Factores de Crescimento Hematopoiético no Cancro do Pulmão. *Rev Port Pneumol* 1999; V (2): 192-211.
2. PARENTE M B. Anemia e Cancro do Pulmão. *Rev Port Pneumol* 1996; II (2): 133-139.
3. SWEENEY P, NICOLAE D, IGUACIO L et al. Effect of Subcutaneous Recombinant Human Erythropoietin in Cancer Patients Receiving Radiotherapy: Final Report of a Randomized Open-Labelled, Phase II Trial. *Br J Cancer* 1998; 77 (11): 1996-2002.
4. SOIGNET S. Management of Cancer-Related Anemia: Epoetin Alfa and Quality of Life. *Semin Hematol* 2000; 37 (4) (supl 6): 9-13.
5. MERCADANTE S, GEBBIA V, MARRAZZO A et al. Anaemia in Cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 303-311.
6. DEMETRI G, KRIS M, WADE J et al. Quality-of-life in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. *Clin Oncol* 1998; 16 (10): 3412-3425.
7. SILVER R. The Anemia of Malignancy Issues and treatment. Monografia.
8. GROGAN M., THOMAS M, MELAMED I et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer* 1999; 86 (8): 1528-1535.
9. GLASER C, MILLESI W, KORNEK G et al. Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (3): 705-715.
10. KUMAR P. Tumor Hypoxia and Anemia: Impact on the Efficacy of Radiation Therapy. *Semin Hematol* 2000; 3 (4) (supl 6): 4-8.
11. LAVEY R, DEMPSEY H. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27: 1147- 1152.
12. LITTLEWOOD T J. Erythropoietin for the treatment of anemia associated with hematological malignancy. *Hematological Oncology* 2001; 19: 19-30.
13. DUNST J. Hemoglobin Level and Anemia in Radiation Oncology: Prognostic Impact and Therapeutic Implications. *Semin Oncol* 2000; 27 (2) (supl 4): 4-8.
14. FELICIANO A, SANTOS J, COSTA A et al. Anemia nos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células em quimioterapia - factor de prognóstico? *Rev Port Pneumol*, 2001; VII (4-5): 441.
15. THATCHER N. Erythropoiesis: Predicting the response to R-HuEPO in anaemic cancer patients undergoing chemotherapy. New dimensions in the treatment of anaemia 1995; 6: 99-106.
16. Correction of anemia by r-HuEPO: Potential for improved therapy management. Monograph of the 5th International Cancer Congress (1990).
17. EGUCHI K. Chemotherapy - induced Anemia in Patients with Lung Cancer. *Topics on Supportive Care in Oncology* 1993; 10: 8-11.
18. GLASPY J., HARPER P. Discussion. *Semin Oncol* 2000; 27 (2) (supl 4): 16-17.
19. ITRIL M. Optimal Hemoglobin Levels for Cancer Patients. *Semin Oncol* 2000; 27 (2) (supl 4): 12-15.
20. LUDWIG H. Prediction of response to Erythropoietin treatment in Chronic Anemia of Cancer. *Blood* 1994; 84 (4): 11066-1063.
21. SOUSA M, GOUVEIA J. Factores de crescimento hematopoiético no tratamento das neoplasias malignas não hematológicas. *Oncologia Clínica* 1993; 1: 20-25.