

BMJ Best Practice

Anemia de doença crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	15
Critérios de diagnóstico	18
Tratamento	19
Abordagem passo a passo do tratamento	19
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	23
Novidades	30
Acompanhamento	31
Recomendações	31
Complicações	31
Prognóstico	33
Diretrizes	34
Diretrizes de diagnóstico	34
Diretrizes de tratamento	34
Nível de evidência	36
Referências	37
Aviso legal	43

Resumo

- ◇ É caracterizada por anemia e evidência de ativação do sistema imunológico.
- ◇ A anemia se deve principalmente à diminuição da produção de eritrócitos; pode ser agravada pela redução da sobrevivência de eritrócitos.
- ◇ Comumente encontrada em infecções aguda e crônica, distúrbios autoimunes, após trauma e cirurgia importantes e em enfermidades críticas.
- ◇ Os achados do exame físico são aqueles do distúrbio subjacente.
- ◇ A abordagem terapêutica é principalmente o tratamento do distúrbio subjacente, embora o tratamento da anemia em si seja às vezes apropriado.

Definição

A anemia de doença crônica (ADC) é uma síndrome comum, na qual a anemia é decorrente de uma redução na produção mediada por inflamação e, às vezes, na sobrevida de eritrócitos.[1]

Os estudos laboratoriais, que identificam coletivamente a síndrome, tipicamente apresentam anemia normocítica normocrômica ou microcítica hipocrômica, contagem absoluta relativamente baixa de reticulócitos, ferro sérico baixo, capacidade total de ligação do ferro baixa, percentual de saturação da transferrina baixo a normal e ferritina elevada.

Epidemiologia

Em razão da anemia de doença crônica (ADC) ser uma consequência da ativação do sistema imunológico atribuído a várias causas, os dados epidemiológicos específicos para essa entidade não estão disponíveis.

Nos EUA, a prevalência de todos os tipos de anemia em adultos acima de 65 anos é de 10% a 11%. Acredita-se que um terço desses casos seja decorrente de doenças crônicas, incluindo doença renal crônica.[2]

A prevalência de anemia na artrite reumatoide é estimada em 39% a 53%; acredita-se que mais de três quartos dessas pessoas têm ADC.[3]

O desenvolvimento ou agravamento da anemia durante o tratamento na unidade de terapia intensiva (UTI) é multifatorial, mas é frequentemente decorrente de anemia associada à inflamação.[4] Um estudo de sobreviventes de UTI relatou que 77% estavam anêmicos no momento da alta, e 82% dos que tinham características clínicas compatíveis com ADC.[5]

Cerca de 65% dos pacientes hospitalizados desenvolvem nova anemia no hospital, e 57% desses têm ADC.[6]

Etiologia

A anemia de doença crônica (ADC) é causada principalmente por inflamação. Vários processos (principalmente infecção, neoplasias, reações autoimunes e lesão ao tecido decorrente de trauma e cirurgia de grande porte) desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias. A cascata resultante de eventos produz anemia pela diminuição da produção de eritrócitos decorrente de uma queda do ferro sérico e, muitas vezes, também pela redução da sobrevida dos eritrócitos.[1] [7] [8]

Fisiopatologia

Uma variedade de condições subjacentes pode resultar na liberação de citocinas pró-inflamatórias, muitas vezes com a ativação do sistema reticuloendotelial.[9] Essas citocinas desencadeiam alterações no metabolismo intracelular do ferro (notavelmente, maior expressão da síntese de hepcidina e transcrição de ferritina).[1] [10] As interleucinas (IL)-6 e IL-1 desempenham um papel em alguns estados inflamatórios e foi demonstrado que elas fazem diretamente o up-regulation da síntese de hepcidina.[11] A hepcidina e a eritroferrona são os principais reguladores do metabolismo do ferro. A hepcidina, um hormônio peptídeo produzido pelo fígado, regula negativamente o ferro livre pelo aumento da expressão do transportador de metal divalente 1 e pela diminuição da expressão da ferroportina.[12] [13] [14] A eritroferrona, um hormônio

proteico produzido pelas células progenitoras eritroides em resposta à eritropoetina, disponibiliza o ferro para a eritropoese inibindo a produção de hepcidina.[15] [16]

Na ADC, o ferro sérico diminui (como resultado da hepcidina elevada), o que retarda a eritropoese e causa anemia. Essa diminuição de ferro pode ser benéfica já que diminui a disponibilidade do ferro para o crescimento de microrganismos. Entretanto, aqueles eritrócitos produzidos nesse meio de ferro sérico baixo são individualmente microcíticos e hipocrômicos. Se a inflamação é prolongada, toda a população de eritrócitos também muda gradualmente para a faixa de microcítica hipocrômica.

A anemia na doença crônica (ADC) também é causada em parte pela redução dos efeitos da eritropoetina sérica, cujo nível é baixo para o grau de anemia, e pela down-regulation dos receptores de eritropoetina nas células progenitoras eritroides.[7] [17]

A eritropoese é ainda mais prejudicada quando microrganismos comprometem a medula (como no vírus da imunodeficiência humana [HIV], hepatite C e malária) ou quando células tumorais infiltradas na medula produzem citocinas pró-inflamatórias e radicais livres que são localmente tóxicos para as células progenitoras eritroides.[7]

Finalmente, a sobrevivência dos eritrócitos circulantes (especialmente aqueles que estão próximos ao fim da sua vida útil) pode ser reduzida pelo aumento da eritrofagocitose pelos macrófagos e pelos danos causados pelos radicais livres gerados por citocinas.[8] [9]

Classificação

Causa subjacente da inflamação

- Doenças vasculares do colágeno e autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, polimialgia reumática, esclerodermia, doença inflamatória intestinal)
- Infecção crônica (por exemplo, tuberculose, infecções crônicas por fungos, hepatite, osteomielite, vírus da imunodeficiência humana [HIV])
- Infecção aguda (por exemplo, pneumonia, pielonefrite, endocardite, celulite)
- Doenças crônicas (por exemplo, doença renal crônica, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar crônica)
- Malignidade (por exemplo, linfomas, carcinomas, sarcomas)
- Doença crítica e trauma maior.

Prevenção primária

A anemia de doença crônica (ADC) pode somente ser evitada pela prevenção de doença subjacente.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 52 anos, com história de artrite reumatoide relata piora gradual dos sintomas nos últimos 2 meses, com fadiga, mal-estar e aumento da rigidez dos punhos e das articulações das mãos. O exame físico revela alterações para calor, sensibilidade e espessamento sinovial em punhos, articulações metacarpofalângica e interfalângiana proximal bilateralmente. Ela toma medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, quando necessário. O hemograma mostra uma queda na hemoglobina de 123 g/L para 96 g/L (12.3 g/L para 9.6 g/dL) ao longo dos últimos 3 meses e um volume corpuscular médio de 77 fL.

Caso clínico #2

Um homem de 72 anos, previamente saudável, manifesta febre, calafrios, tosse e dispneia. A radiografia torácica mostra um infiltrado no lobo médio direito. Ele foi diagnosticado com pneumonia e hospitalizado para administração de antibióticos intravenosos. Nas hemoculturas eventualmente crescem *Streptococcus pneumoniae*. No dia 3 da internação, ele está sem febre, mas sua hemoglobina é de 105 g/L (10.5 g/dL), abaixo dos 124 g/L (12.4 g/dL) no dia da hospitalização e 135 g/L (13.5 g/dL) há 1 mês. Não tem evidência de sangramento gastrointestinal ou hemólise visível. Os índices de eritrócitos revelam uma anemia normocítica e normocrômica.

Outras apresentações

Ocasionalmente, a anemia de doença crônica (ADC) é a única indicação de uma doença inflamatória subjacente. Por exemplo, a anemia normocítica e normocrômica ou microcítica e hipocrômica descoberta em um indivíduo com sinais e sintomas inespecíficos poderiam ser a única manifestação de polimialgia reumática. Da mesma forma, um abscesso oculto ou foco de osteomielite que é amplamente assintomático pode apresentar-se com ADC.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico é feito principalmente por achados laboratoriais, mas com suporte do quadro clínico.

Sintomas e sinais

Palidez, fadiga, fraqueza, diminuição da tolerância a exercícios e dispneia ao se exercitar podem resultar de anemia por si só.

Pode haver uma história de distúrbio autoimune, malignidade ou infecção subjacente ou de cirurgia de grande porte, trauma maior ou enfermidade crítica.

Características comuns de manifestação de tais distúrbios subjacentes incluem febre, anorexia, sudorese noturna, artralgia, mialgia, perda de peso, presença de uma massa, adenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, diminuição de murmúrios vesiculares com estertores, rigidez de nuca, erupção cutânea, desconforto abdominal e sensibilidade nas articulações, na cintura escapular ou nos ossos.

Uma história de sangramento é incomum e, se presente, é necessária uma investigação alternativa ou adicional.

Investigações iniciais

Hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos, ferritina e ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (TIBC), saturação de transferrina, creatinina e lactato desidrogenase (LDH) são os exames a serem solicitados primeiro.

A síndrome da anemia de doença crônica (ADC) é definida pelo conjunto de resultados dos exames laboratoriais a seguir:

- Anemia leve à moderada sendo normocítica e normocrômica ou microcítica e hipocrômica
- Morfologia de eritrócitos normal sem outras alterações
- Ferritina sérica elevada
- Saturação de transferrina <15%.

Índices eritrocitários normocíticos e normocrômicos sugerem ADC de início relativamente recente. Índices eritrocitários e esfregaço de sangue microcíticos e hipocrômicos sugerem que a ADC está presente há algumas semanas ou meses.[18] [20] [21] A abordagem diagnóstica pode se basear mais facilmente na medição do volume corpuscular médio (VCM).[20]

Investigações subsequentes

Como a ADC não é um diagnóstico de exclusão, testes adicionais para descartar outras causas de anemia são frequentemente necessários (quando os resultados dos exames iniciais não são clássicos ou quando o quadro clínico é inesperado ou complexo). Os níveis de proteína C-reativa e a velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentam na presença de inflamação e podem ajudar a confirmar o diagnóstico de ADC, se a causa da anemia for incerta.

Pessoas com VCM baixo

Ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (TIBC), saturação de ferro e ferritina são exames iniciais para descartar anemia ferropriva.

Baixa ferritina (<33 picomoles/L [<15 nanogramas/mL]) é geralmente diagnóstico de deficiência de ferro, enquanto que a ferritina está normal ou elevada na ADC.[19] Anisocitose e poiquilocitose proeminentes, incluindo eritrócitos em forma de lápis, no esfregaço de sangue periférico tendem a favorecer a deficiência de ferro ao longo da ADC. Proteína C-reativa elevada e VHS significativamente alta dão suporte à ADC.

A saturação de ferro na ADC é tipicamente >5%, mas <15%, e a capacidade de ligação de ferro reduzida também é sugestiva de ADC. Por outro lado, uma saturação de ferro <5% e um TIBC elevada sugerem deficiência de ferro. É importante notar que a ADC e a deficiência de ferro podem coexistir. Nessa situação, o nível de ferritina é menos útil. Contudo, a ferritina é elevada aproximadamente 3 vezes acima da linha basal quando uma inflamação está presente. Portanto, um nível de ferritina de 100 picomoles/L (45 nanogramas/mL), em uma paciente com um valor de ferritina recente conhecido de 33 picomoles/L (15 nanogramas/mL) e nenhuma terapia com ferro preliminar, sugeriria ADC coexistente.

Se a deficiência de ferro não é excluída de modo conclusivo nessa primeira rodada de exames subsequentes, as novas abordagens, orientadas pela suspeita clínica e disponibilidade de exames, incluem:

- Uma pesquisa sistemática de sangramento
- Ensaio de receptor solúvel da transferrina (sTfR) (um exame novo, mas cada vez mais disponível, elevado na deficiência de ferro e normal na ADC)[22]
- Índice de sTfR (mg/L) para ligação da ferritina (microgramas/L) (>2 na deficiência de ferro ou deficiência de ferro coexistente e ADC, mas <1 na ADC isolada)[7] [23]
- Exame da medula óssea para avaliação das reservas de ferro.

Se os perfis de ferro estiverem normais e não houver nenhuma evidência de uma doença subjacente que possa levar à ADC, uma das talassemias será uma possibilidade, em particular se a anemia e o VCM baixo forem conhecidos por serem de longa duração, ou existe uma história familiar positiva. Essa entidade é muito mais comum em pessoas de ascendência do Mediterrâneo, sul da Ásia ou leste asiático. Nesse caso, a análise quantitativa de hemoglobina para a hemoglobina A2 é recomendada para verificar se há traço talassêmico beta.

Pessoas com VCM normal

As causas comuns incluem ADC, deficiência de ferro leve, insuficiência renal, doenças tireoidianas, desnutrição significativa e distúrbios primários da medula óssea (por exemplo, mielodisplasia).

Perfis de ferro são indicados (como para os pacientes com baixo VCM), bem como a verificação do nível de creatinina sérica (elevado na doença renal). São indicados testes da função tireoidiana, pois hipo e hipertireoidismo são causas ocasionais de anemia.

O teste de eritropoetina pode mostrar um nível abaixo do esperado para o grau de anemia.

É necessário um questionamento específico sobre medicamentos, ingestão de bebidas alcoólicas e exposição a produtos químicos para descartar a anemia normocítica decorrente desses agentes.

Pessoas com VCM elevado

Questões específicas sobre o consumo de bebidas alcoólicas e nutrição são importantes porque alcoólicos ou indivíduos desnutridos podem ter deficiência de folato ou B12 causando anemia macrocítica (excluída pela mensuração de folato e B12 séricos).

Os testes da função hepática são indicados em pessoas com suspeita de doença hepática, pois a doença hepática pode resultar em anemia macrocítica.

Deve-se suspeitar de anemia hemolítica quando a contagem de reticulócitos absoluta for maior que a esperada para o grau de anemia ou se LDH e bilirrubina indireta estiverem elevadas.

Exame da medula óssea, se não tiver sido realizado previamente para avaliar as reservas de ferro

Por fim, o exame da medula óssea pode ser considerado se:

- As anormalidades no esfregaço sanguíneo não são consistentes com o distúrbio subjacente que causa a ADC (por exemplo, granulócitos baixos, plaquetas baixas, plaquetas acentuadamente aumentadas, eritrócitos nucleados, outras células precursoras em circulação)
- A LDH está elevada sem outra explicação adequada

- Não há outras explicações aparentes para a anemia (uma situação mais frequentemente encontrada em pessoas com mais de 50 anos de idade, dado o aumento da incidência de mielodisplasia e das várias neoplasias hematológicas com a idade).

Uma consulta à hematologia é comumente obtida antes dessa etapa.

Fatores de risco

Fortes

doenças autoimunes

- A inflamação sistêmica em muitas doenças autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, polimialgia reumática, esclerodermia, doença inflamatória intestinal) levam à anemia de doença crônica (ADC).[18]

neoplasia maligna

- Geralmente, há um desenvolvimento de anemia associada à malignidade por causa da liberação de citocinas mediada pelo hospedeiro e pelo tumor e da infiltração da medula pelo tumor.[7] [18] [19]

infecção aguda ou crônica

- A resposta normal do hospedeiro à infecção acarreta a liberação de citocinas e ativação do sistema imunológico que leva à ADC.[7]

enfermidade crítica, trauma maior ou cirurgia de grande porte com recuperação demorada

- A ADC é muito comum entre os pacientes de unidade de terapia intensiva[5]
- Da mesma forma, a ADC resulta de trauma de tecidos e inflamação que ocorrem com trauma maior e cirurgia de grande porte.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem distúrbios autoimunes, malignidade, infecção aguda ou crônica, enfermidade crítica, trauma maior ou cirurgia de grande porte com recuperação demorada.

sintomas sistêmicos de doença subjacente (comum)

- Sintomas como febre, sudorese noturna, anorexia, perda de peso, fraqueza, mialgias ou artralgias requerem uma pesquisa da doença subjacente.

ausência de história de sangramento (comum)

- É importante determinar se os sintomas de sangramento estão presentes (por exemplo, melena, hematoquezia, menorragia, metrorragia). Sangramento não é esperado na anemia de doença crônica (ADC) e requer uma investigação diferente.

achado físico que sugere infecção (comum)

- Isso pode incluir rigidez de nuca; sensibilidade de articulações, cintura escapular, abdome ou ossos; diminuição de murmúrios vesiculares ou estertores bolhosos.
- Qualquer infecção não trivial pode causar ADC.

achado físico que sugere neoplasia (comum)

- Incluindo a presença de uma massa, adenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia.
- Qualquer neoplasia ativa pode causar ADC.

achado físico que sugere distúrbio autoimune (comum)

- Isso pode incluir sensibilidade de articulações ou cintura escapular ou presença de uma erupção cutânea.

Outros fatores de diagnóstico**história ausente de ingestão elevada de bebidas alcoólicas (comum)**

- Embora uma história positiva possa estar presente em pessoas com ADC, ela pode levar à consideração de uma causa alternativa da anemia.

história ausente de exposição a produtos químicos e radiação (comum)

- Embora uma história positiva possa estar presente em pessoas com ADC, ela pode levar à consideração de uma causa alternativa da anemia.

ausência de história de medicamentos conhecidos por estarem associados ao risco de anemia (comum)

- Embora uma história positiva possa estar presente em pessoas com ADC, o desenvolvimento de anemia logo após o início de um novo medicamento pode necessitar uma investigação (já que o medicamento pode ser o agente causador).

história ausente de desnutrição (comum)

- Embora uma história positiva possa estar presente em pessoas com ADC, ela pode levar à consideração de uma desnutrição como uma causa alternativa da anemia.

tolerância reduzida ao exercício (comum)

- Muitas vezes é útil para determinar quais alterações podem ter ocorrido no nível de atividade do paciente, já que os pacientes muitas vezes reduzem o esforço físico para evitar os sintomas.

dispneia no exercício (comum)

- Um sintoma comum de anemia moderada ou grave de qualquer causa.

fadiga (comum)

- Um sintoma comum de anemia moderada ou grave de qualquer causa.

palidez (comum)

- Palidez conjuntival e das palmas das mãos, pregas palmares e leitos ungueais são uma característica comum a todos os tipos de anemia.
- A sensibilidade varia de 19% a 70% e a especificidade de 70% a 100%.^{[24] [25] [26] [27]}

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemoglobina (Hb) <ul style="list-style-type: none"> O grau de anemia na anemia de doença crônica (ADC) é normalmente leve a moderado (Hb 80 g/L [8 g/dL] a 110 g/L [11 g/dL]) A anemia grave pode indicar uma causa alternativa ou coexistente (por exemplo, sangramento, anemia ferropriva ou um distúrbio hematológico primário). 	mulheres <120 g/L (12 g/dL); homens <130 g/L (13 g/dL)
leucócitos e diferencial <ul style="list-style-type: none"> Infecção associada ou outros estímulos na ADC podem causar o aumento de leucócitos, contagem absoluta de neutrófilos e/ou contagem absoluta de monócitos. 	a contagem pode estar elevada
contagem plaquetária <ul style="list-style-type: none"> Pode haver aumento leve a moderado de plaquetas decorrente de infecção ou inflamação subjacente. 	pode estar elevada
volume corpuscular médio (VCM) <ul style="list-style-type: none"> A anemia na ADC é normocítica ou microcítica. 	normal ou reduzida
CHCM <ul style="list-style-type: none"> A anemia na ADC é normocrômica ou hipocrômica. 	normal ou reduzida
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Esferócitos, fragmentos de eritrócitos, macro-ovalócitos, esquistócitos, formas em formato de lápis, eritrócitos nucleados sugerem outros diagnósticos. Leucócitos e plaquetas com morfologia tipicamente normal ou compatível com infecção (aumento de bandas, granulações tóxicas, corpos de Dohle). Outras anormalidades morfológicas de qualquer linhagem celular devem levar a uma pesquisa de alterações hematológicas alternativas. 	normal
ferritina sérica <ul style="list-style-type: none"> Moderadamente útil na distinção de ADC e deficiência de ferro (a ferritina aumenta na primeira e diminui na última). Pouco útil quando duas doenças coexistem. A ferritina na ADC, com deficiência de ferro ausente, é tipicamente >225 picomoles/L (100 nanogramas/mL) e muitas vezes significativamente maior, o que reflete as suas funções duplas no armazenamento de ferro e como um reagente de fase aguda.^[12] 	aumentada
ferro sérico <ul style="list-style-type: none"> Menos útil que a saturação de transferrina. 	reduzida
capacidade total de ligação do ferro <ul style="list-style-type: none"> Tipicamente <45 micromoles/L (250 microgramas/dL) Se estiver elevada (>70 micromoles/L [400 microgramas/dL]), é sugestiva de anemia ferropriva e podem ser necessários mais perfis de ferro. 	normal ou reduzida

Exame	Resultado
saturação de transferrina <ul style="list-style-type: none"> A saturação de transferrina é tipicamente 5% a 15% na ADC. 	reduzida
contagem absoluta de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Indicativa de subprodução pela medula (típica na ADC). 	baixa para o grau de anemia
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> Talvez seja útil para descartar anemia associada à insuficiência renal, embora a ADC possa complicar a anemia que é principalmente decorrente da doença renal. 	variável
lactato desidrogenase (LDH) <ul style="list-style-type: none"> Útil para descartar hemólise ou outro transtorno da medula óssea (LDH elevado). 	geralmente normal, embora às vezes possa estar aumentada pela doença que causa a ADC

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a confirmar presença de inflamação e, portanto, a ADC, se a causa da anemia for incerta. 	elevado
velocidade de hemossedimentação <ul style="list-style-type: none"> Ajuda a confirmar presença de inflamação e, portanto, a ADC, se a causa da anemia é incerta. Amplamente usada, após o diagnóstico, como um marcador de atividade da doença em determinadas doenças associadas à ADC (por exemplo, artrite reumatoide, polimialgia reumática). 	elevado
vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> Útil para descartar a deficiência de B12. 	normal
folato sérico <ul style="list-style-type: none"> Útil para excluir a deficiência de folato. 	normal
testes da função tireoidiana <ul style="list-style-type: none"> Útil como um exame para descartar hipo ou hipertireoidismo que pode causar anemia. 	normal
TFHs <ul style="list-style-type: none"> Útil para descartar doença hepática como causa da anemia. 	normal
bilirrubina direta e indireta <ul style="list-style-type: none"> Útil para descartar hemólise como a causa da anemia. 	normal
eritropoetina <ul style="list-style-type: none"> Também pode ser útil para prever se os pacientes responderão à eritropoetina (pacientes com eritropoetina <500 miliunidades/mL são mais propensos a responder).[28] [29] [30] [31] [32] 	tipicamente menor que a esperada para o grau de anemia
análise quantitativa de hemoglobina A2 <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usada para descartar o traço talassêmico beta (microcitose, poiquilocitose significativa, CHCM relativamente normal). 	normal

Exame	Resultado
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente realizada se houver suspeita de um distúrbio hematológico primário (por exemplo, mielodisplasia ou uma neoplasia maligna hematológica). • Também pode ser realizada, quando necessária, para determinar se há deficiência de ferro. 	presença de ferro; sem evidência de tumor, displasia ou outras anomalias

Novos exames

Exame	Resultado
receptor solúvel de transferrina <ul style="list-style-type: none"> • Útil para distinguir a deficiência de ferro (níveis elevados) de ADC (níveis normais). 	normal
concentração do receptor solúvel de transferrina para se ligar à ferritina <ul style="list-style-type: none"> • Útil para distinguir a deficiência de ferro ou deficiência de ferro coexistente e ADC (valor >2) de ADC (valor <1).^[7] 	baixa (<1)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia ferropriva	<ul style="list-style-type: none"> Os sinais e sintomas de anemia por si só podem ser idênticos aos da anemia de doença crônica (ADC). Evidência de sangramento ou uma causa convincente para má absorção de ferro pode ser encontrada na deficiência de ferro, ao passo que está ausente na ADC. 	<ul style="list-style-type: none"> A ferritina é tipicamente baixa (<112 picomoles/L [50 nanogramas/mL]) na deficiência de ferro; normal ou elevada (>225 picomoles/L [100 nanogramas/mL]) na ADC. O nível de ferritina <33 picomoles/L (<15 nanogramas/mL) sugere fortemente deficiência de ferro. A saturação da transferrina é tipicamente <10% na deficiência de ferro; um valor de <5% torna a deficiência de ferro muito provável. A capacidade total de ligação do ferro é tipicamente elevada na anemia ferropriva (>70 micromoles/L [400 microgramas/dL]) e reduzida (<45 micromoles/L [250 microgramas/dL]) na ADC. O receptor solúvel da transferrina (sTfR) está elevado na deficiência de ferro, normal na ADC.[7] A concentração de receptor solúvel da transferrina (sTfR) (mg/L) para se ligar à ferritina (microgramas/L) é >2 na deficiência de ferro. O ferro da medula óssea é ausente na anemia ferropriva.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia ferropriva coexistente com ADC	<ul style="list-style-type: none"> Talvez não haja sintomas ou sinais diferenciadores. 	<ul style="list-style-type: none"> A ferritina é menos útil. A redução do valor de corte de <225 picomoles/L (<100 nanogramas/mL) a <100 picomoles/L (<45 nanogramas/mL) aumenta a razão de probabilidade de anemia ferropriva de 3.2 a 11.1. Um valor de ferritina de <33 picomoles/L (<15 nanogramas/mL) indica essencialmente deficiência de ferro.[18] É útil saber que a ferritina está aproximadamente três vezes acima da linha basal quando uma inflamação está presente. Portanto, um nível de ferritina de 100 picomoles/L (45 nanogramas/mL) em uma paciente com um valor de ferritina recente conhecido de 33 picomoles/L (15 nanogramas/mL) sugeriria ADC e deficiência de ferro coexistentes.
Anemia associada à doença renal crônica (deficiência de eritropoetina)	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas e sinais podem ser idênticos aos da ADC. Paciente mais propenso a manifestar quadro clínico relacionado à doença renal crônica (por exemplo, diabetes, hipertensão, doença renal policística). Pacientes com doença renal em estágio terminal, incluindo aqueles em diálise, podem ter ADC em associação com anemia da doença renal. 	<ul style="list-style-type: none"> A creatinina sérica está tipicamente no mínimo com discreta elevação. Raramente, apenas o clearance da creatinina é reduzido, como na doença renal crônica diabética precoce. Quando a ADC coexiste com anemia da doença renal, a ferritina (ausente na deficiência de ferro) deve ser maior que da outra forma, e a proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação devem estar elevadas.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Deficiência de B12 (por exemplo, anemia perniciosa)	<ul style="list-style-type: none"> História de dieta pobre em fontes de vitamina B12 ou consumo compulsivo de bebidas alcoólicas. Sintomas e sinais da coluna posterior (por exemplo, ataxia, anomalias de marcha) podem estar presentes. Ocasionalmente, pode haver outros sinais e sintomas neurológicos (por exemplo, neuropatia periférica). 	<ul style="list-style-type: none"> A anemia geralmente é macrocítica (volume corpuscular médio (VCM) >100 fL). B12 sérica é baixa (<200 picogramas/mL).
Deficiência de folato	<ul style="list-style-type: none"> História de dieta pobre em fontes de folato ou consumo compulsivo de bebidas alcoólicas. 	<ul style="list-style-type: none"> A anemia é macrocítica (VCM >100 fL). Folato sérico baixo (<2.5 nanogramas/mL). Nível de folato nos eritrócitos <140 nanogramas/mL.
Talassemia	<ul style="list-style-type: none"> Mais provável que seja uma história familiar de talassemia. Mais comum em determinados grupos étnicos (ascendência do Mediterrâneo, sul da Ásia ou leste asiático). 	<ul style="list-style-type: none"> VCM está baixo e a concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM) está relativamente normal no traço talassêmico, e a hemoglobina A2 está elevada. O esfregaço de sangue mostra microcitose e poiquilocitose significativa.
Anemia decorrente de medicamentos e exposição à radiação e produtos químicos	<ul style="list-style-type: none"> História adequada de exposição à radiação, produtos químicos ou medicamentos, especialmente tendo recentemente iniciado o uso de um medicamento conhecido por causar anemia. 	<ul style="list-style-type: none"> O exame da medula óssea pode mostrar anemia aplásica incipiente ou totalmente desenvolvida. A contagem absoluta de reticulócitos é tipicamente baixa para o grau de anemia na anemia aplásica e hipoplástica.
Distúrbio hematológico primário (por exemplo, mielodisplasia, mieloma múltiplo, leucemia, linfoma)	<ul style="list-style-type: none"> Dor óssea, história recente de fratura, púrpura, equimoses, linfadenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia são mais prováveis no distúrbio hematológico primário que na ADC. 	<ul style="list-style-type: none"> VCM normal a levemente elevado. O hemograma completo pode mostrar leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, leucocitose ou trombocitose. O esfregaço de sangue periférico pode mostrar células precursoras. A lactato desidrogenase (LDH) pode estar elevada.

Critérios de diagnóstico

Escala de gravidade comumente utilizada para anemia

- Anemia com risco de vida: Hb <65 g/L (6.5 g/dL)
- Anemia grave: Hb <80 g/L (8 g/dL)
- Anemia leve a moderada: Hb 80 a 110 g/L (8-11.0 g/dL)

Deve-se notar que esses valores são menos importantes que a velocidade na qual a anemia se desenvolve (por exemplo, um indivíduo cuja Hb cai de 145 para 100 g/L [14.5 a 10 g/dL] em 30 minutos está mais doente que uma pessoa cuja Hb passou para 60 g/L [6 g/dL] durante um período de 3 anos).

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento de primeira escolha na anemia de doença crônica (ADC) é tratar principalmente a doença subjacente.^[7]

Tratamento inicial nos pacientes com anemia leve a moderada (hemoglobina [Hb] 80 a 110 g/L [8 a 11 g/dL])

Se a doença subjacente pode ser melhorada ou curada, a anemia melhora ou desaparece. Isso ocorre regularmente após o tratamento de infecções, após a ressecção completa de tumores e na remissão completa de linfomas.

No caso de distúrbios autoimunes que causam ADC, a Hb normalmente aumenta com o tratamento eficaz (por exemplo, pacientes com artrite reumatoide [AR] tratados com anticorpos do fator de necrose antitumoral mostram uma melhora clara na Hb).^[33]

A suplementação de ferro é recomendada em pacientes com ADC e deficiência absoluta e concomitante de ferro, mas é relativamente contraindicada no contexto de infecção.^[34] A suplementação de ferro não é recomendada para pacientes com ADC com níveis normais ou altos de ferritina.^{[7] [35]}

Terapia subsequente

Se o distúrbio subjacente não responde ao tratamento e a anemia é persistente e sintomática, ou um transtorno comórbido está presente no qual uma Hb moderadamente baixa impõe risco adicional, a seguinte abordagem de tratamento é usada:

- Os pacientes com ADC não grave cuja causa não pode ser tratada, ou nos quais tal tratamento não melhora o nível de Hb, geralmente não necessitam de tratamento para a anemia. Uma simples observação é suficiente.
- Em pacientes com anemia que prejudica significativamente a sua qualidade de vida ou com comorbidades em que uma anemia não grave impõe risco adicional (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença pulmonar significativa), e nos quais a doença subjacente não responde ao tratamento (ou requer tempo para responder), a transfusão de eritrócitos ou agentes estimuladores da eritropoese (AEEs) para estimular a produção endógena de eritrócitos são 2 possíveis opções de tratamento.

transfusão de eritrócitos

Os benefícios da melhora da anemia com transfusão de eritrócitos devem sempre ser ponderados levando-se em conta os vários riscos, os quais não são insignificantes, e incluem sobrecarga de volume, reação transfusional, hemólise aguda com choque, lesão pulmonar associada à transfusão, aloimunização e sobrecarga de ferro.

As diretrizes para o tratamento da anemia no câncer e na doença renal crônica não recomendam a transfusão contínua de eritrócitos, principalmente por causa dos riscos de sobrecarga de ferro.^{[34] [36]}

Agentes estimuladores da eritropoese (AEEs)

Os AEEs incluem eritropoetinas recombinantes humanas derivadas de um gene de eritropoetina humana clonado (epoetinas), como alfaepoetina e os seus análogos, como a alfa darbepoetina. Eles podem ser

usados quando a anemia afeta a qualidade de vida e/ou quando a transfusão de eritrócitos repetida, com os seus riscos, parece injustificada.[37] [38] [39] A decisão de prescrever um AEE costuma ser tomada em consulta com um especialista. A transfusão de eritrócitos pode ser necessária até que os benefícios da terapia com AEE se manifestem. Foi reconhecido que a ADC pode representar uma adaptação fisiológica (e pode não ser necessariamente prejudicial) e que o tratamento da anemia leve e moderada pode diminuir a sobrevida.[40]

- Em pacientes com valores de Hb >80 g/L (>8 g/dL; ADC leve e moderada) e mecanismos de compensação funcionais normais, não há diminuição significativa no fornecimento de oxigênio para os tecidos.
- Embora seja universalmente aceito que a anemia afeta negativamente a sobrevida do paciente, esse achado não é devido à anemia por si só, mas a vários mecanismos patológicos subjacentes, incluindo a doença primária e suas complicações, das quais a anemia só pode representar os epifenômenos. Isso é sustentado pela ausência do benefício de sobrevida obtido por correção da anemia com um AEE.
- O sequestro de ferro em pacientes com ADC pode exercer efeitos benéficos, dado que uma carga excessiva de ferro circulante pode provocar maior ocorrência de infecção e aumento da taxa de crescimento de células tumorais.[40]

As indicações clínicas adequadas para o uso de AEEs no quadro da ADC com anemia leve ou moderada (Hb >80 g/L [Hb >8 g/dL]) devem ser cuidadosamente avaliadas à luz da eficácia relatada, dos efeitos adversos e do impacto econômico associados a esses agentes. Há evidências de que, em paciente com anemia induzida por quimioterapia, a terapia com AEE é efetiva no aumento das concentrações de hemoglobina, melhorando as respostas hematológicas, reduzindo a necessidade de transfusões de sangue[41] e melhorando a qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, pelas evidências disponíveis, não se pode partir da premissa de que o tratamento com AEE prolongue ou diminua a sobrevida em comparação ao tratamento sem um AEE. Os riscos de reações adversas são menores quando AEEs são usados de acordo com as autorizações de comercialização em vigor.[37] Embora a necessidade de transfusão diminua com a utilização de AEEs, o impacto econômico é considerável,[38] [42] portanto, sugere-se fortemente uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício antes de usar um AEE.

A deficiência de ferro deve ser excluída antes do início da terapia. Por causa dos AEEs muitas vezes produzirem deficiência funcional de ferro em indivíduos repletos de ferro, terapia suplementar de ferro pode ser necessária para atingir uma resposta terapêutica adequada.[43] Essa decisão é melhor se feita em consulta com especialistas, como a distinção entre: se uma resposta inicialmente insuficiente aos AEEs é decorrente da oferta inadequada de ferro ou se a subdosagem de AEE é difícil. A terapia de ferro deve ser considerada se a saturação de transferrina é <20% (como é comum na ADC). O ferro intravenoso é preferido porque o efeito do AEE ideal exige que a saturação de transferrina seja elevada, de preferência para o intervalo de 30% a 40%, e isso geralmente não pode ser feito com ferro oral na ADC.[44] [45] [46] [47] No entanto, o ferro intravenoso geralmente não deve ser administrado em pacientes com infecção ativa, já que o ferro promove o crescimento de vários micro-organismos. Se não houver resposta a um AEE após 8 a 12 semanas, o tratamento deverá ser descontinuado.[48]

Os AEEs são altamente recomendados para a anemia na doença renal crônica decorrente da eritropoetina baixa, uma condição que muitas vezes inclui um elemento da ADC. A ausência de resposta deve requerer uma pesquisa da causa adicional da anemia. O uso de AEEs também é aprovado e adequado na malignidade não mieloide quando a anemia é decorrente de quimioterapia concomitante

e, em pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) que recebem tratamento com zidovudina.

O uso de AEEs na ADC associado a mieloma múltiplo tem sido associado a uma taxa de resposta de 80%;[21] e taxas de resposta de aproximadamente 100% têm sido observadas com AEEs em pacientes com artrite reumatoide[49] e doença renal crônica.[50]

Os AEEs devem ser usados com cautela, e são necessários monitoramento rigoroso (especialmente durante as fases iniciais do tratamento) e ajuste cuidadoso da dose para manter os níveis corretos de hemoglobina.[36] [51] [52] [53] [54] [55] [56] 1[A]Evidence Durante o tratamento inicial e o ajuste da dose, os níveis de hemoglobina devem ser monitorados semanalmente até se estabilizarem e depois mensalmente. Há relatos de aumento da mortalidade, reações adversas cardiovasculares graves e acidente vascular cerebral em pacientes com doença renal crônica tratados com AEEs para um nível de hemoglobina alvo >120 g/L (>12 g/dL).[52] Além disso, houve relatos de que os AEEs reduzem a sobrevida global e aumentam o risco de progressão ou recorrência do tumor em pacientes com certos tipos de câncer (incluindo mama, pulmonar de células não pequenas, cabeça, pescoço, linfóide e cervical).[53] Como resultado, a Food and Drug Administration dos EUA publicou uma advertência em relação aos AEEs (alfaepoetina e alfadarbepoetina) para destacar que esses agentes devem ser usados na dose mais baixa suficiente para reduzir a necessidade de transfusões de eritrócitos, com o tratamento sendo diminuído ou interrompido em pacientes com doença renal crônica se os níveis de hemoglobina excederem 100 g/L (10 g/dL) naqueles que não estão em diálise ou se os níveis de hemoglobina se aproximarem de ou excederem 110 g/L (11 g/dL) naqueles que estão em diálise, ou se houver um aumento rápido da hemoglobina (>10 g/L [>1 g/dL] em qualquer período de 2 semanas). Eis as advertências adicionais para os pacientes com câncer:

- Use apenas para tratar a anemia que resulta de quimioterapia mielossupressora
- Não é indicado em pacientes que recebem quimioterapia mielossupressora quando a cura é prevista
- Interrompa o tratamento quando a quimioterapia for concluída.

Advertências semelhantes também foram incorporadas às informações de prescrição europeias para alfaepoetina e alfadarbepoetina. A European Medicines Agency recomenda tratar somente pacientes com anemia sintomática e não exceder o valor de meta da Hb de 120 g/L (12 g/dL).[51] [54]

Anemia grave (Hb <80 g/L [<8 g/dL]) ou anemia com risco de vida (Hb <65 g/L [6.5 g/dL])

O tratamento da doença subjacente é iniciado. A transfusão de eritrócitos pode ser adequada na anemia grave ou com risco de vida, dependendo das comorbidades clínicas e da velocidade de desenvolvimento da anemia.[7] Provavelmente os benefícios da transfusão precisam ser ponderados levando-se em conta os possíveis riscos (por exemplo, sobrecarga de volume, reação transfusional, hemólise aguda com choque, reação transfusional hemolítica tardia, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, aloimunização e sobrecarga de ferro).

O tratamento precoce com AEE em pacientes é uma terapia preventiva importante para aqueles que podem necessitar de transfusões de urgência, mas para os quais elas podem ser inaceitáveis e indisponíveis ou trazer risco excessivo (por exemplo, Testemunhas de Jeová, aqueles com tipos sanguíneos raros ou com vários aloanticorpos). Ferro intravenoso suplementar concomitante também deve ser considerado. A terapia com AEE não é geralmente benéfica para redução da necessidade de transfusão na enfermidade crítica e está associada ao aumento da trombose.[57]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
anemia persistente leve a moderada (hemoglobina [Hb] 80 a 110 g/L [8 a 11 g/dL])		
<div> <div></div> <div>doença subjacente não responsiva ao tratamento e anemia sintomática, ou que impõe risco adicional</div> </div>	1a	tratamento de doença subjacente e observação
	adjunto	transfusão de eritrócitos
	adjunto	agentes estimuladores da eritropoese (AEEs)
	adjunto	suplementação de ferro
anemia grave (Hb <80 g/L [<8 g/dL]) ou anemia com risco de vida (Hb <65 g/L [6.5 g/dL])		
	1a	tratamento de doença subjacente e transfusão de eritrócitos
	2a	tratamento de doença subjacente e agentes estimuladores da eritropoese (AEEs)
	adjunto	suplementação de ferro

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

anemia persistente leve a moderada (hemoglobina [Hb] 80 a 110 g/L [8 a 11 g/dL])

anemia persistente leve a moderada (hemoglobina [Hb] 80 a 110 g/L [8 a 11 g/dL])

1a

tratamento de doença subjacente e observação

» O nível de anemia se correlaciona com a atividade da doença subjacente, e o tratamento da doença subjacente melhora ou elimina a anemia.

» Os pacientes com anemia não grave decorrente de anemia de doença crônica (ADC), cuja causa não pode ser tratada, ou nos quais tal tratamento não melhora o nível de Hb, geralmente não necessitam de tratamento para a anemia. Uma simples observação geralmente é suficiente.

■ **doença subjacente não responsiva ao tratamento e anemia sintomática, ou que impõe risco adicional**

adjunto

transfusão de eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A transfusão é considerada quando o paciente tem anemia sintomática ou um transtorno comórbido para o qual a Hb moderadamente baixa impõe risco adicional, como insuficiência cardíaca ou doença pulmonar significativa.

» Os riscos das transfusões (por exemplo, sobrecarga de volume, reação transfusional, hemólise aguda com choque, reação transfusional hemolítica tardia, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, aloimunização e sobrecarga de ferro) devem ser considerados levando-se em conta os benefícios.^{[34] [36]}

adjunto

agentes estimuladores da eritropoese (AEEs)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 unidades por via subcutânea uma vez por semana; se a Hb não aumentar pelo menos 1 g/dL após 4 semanas, a dose poderá ser aumentada para 60,000 unidades uma vez por semana se os níveis de ferro forem satisfatórios

Agudo

OU

» **alfadarbepoetina**: 200 microgramas por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas; a dose pode ser aumentada para 300 microgramas uma vez a cada 2 semanas

» O uso de AEEs pode ser apropriado em um subgrupo de pacientes com ADC que tenham uma doença subjacente que não responda ao tratamento (ou que requeira tempo para se manifestar), uma anemia sintomática e/ou que de outro modo exigiria transfusões contínuas.[37] [38] [39]

» Os pacientes pode também ter transtornos comórbidos para os quais uma anemia não grave impõe risco adicional (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença pulmonar significativa).

» Os AEEs devem ser usados com cautela, e são necessários monitoramento rigoroso (especialmente durante as fases iniciais do tratamento) e ajuste cuidadoso da dose para manter os níveis corretos de hemoglobina.[36] [51] [52] [53] [54] [55] [56] 1[A]Evidence Os níveis de hemoglobina devem ser monitorados semanalmente até se estabilizarem e depois mensalmente.

» Há relatos de aumento da mortalidade, reações adversas cardiovasculares graves e acidente vascular cerebral em pacientes com doença renal crônica tratados com AEEs para um nível de hemoglobina alvo >120 g/L (>12 g/dL).[52] Além disso, houve relatos de que os AEEs reduzem a sobrevida global e aumentam o risco de progressão ou recorrência do tumor em pacientes com certos tipos de câncer (incluindo mama, pulmonar de células não pequenas, cabeça, pescoço, linfóide e cervical).[53] Como resultado, a Food and Drug Administration dos EUA publicou uma advertência em relação aos AEEs (alfaepoetina e alfadarbepoetina) para destacar que esses agentes devem ser usados na dose mais baixa suficiente para reduzir a necessidade de transfusões de eritrócitos, com o tratamento sendo diminuído ou interrompido em pacientes com doença renal crônica se os níveis de hemoglobina excederem 100 g/L (10 g/dL) naqueles que não estão em diálise ou se os níveis de hemoglobina se aproximarem de ou excederem 110 g/L (11 g/dL) naqueles que estão em diálise, ou se houver um aumento rápido da hemoglobina (>10 g/L [>1 g/dL])

Agudo

em qualquer período de 2 semanas). Eis as advertências adicionais para os pacientes com câncer: use apenas para tratar a anemia que resulta de quimioterapia mielossupressora; não é indicado em pacientes que recebem quimioterapia mielossupressora quando a cura é prevista; e interrompa o tratamento quando a quimioterapia foi concluída. Advertências semelhantes também foram incorporadas às informações de prescrição europeias para alfaepoetina e alfadarbepoetina. A European Medicines Agency (EMA) recomenda tratar somente pacientes com anemia sintomática e não exceder o valor de meta da Hb de 120 g/L (12 g/dL).^{[51] [54]}

adjunto **suplementação de ferro**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: foram relatadas doses de 62.5 mg por via intravenosa uma vez por semana (com alfaepoetina) ou 62.5 mg por via intravenosa a cada 2 semanas (com alfadarbepoetina); entretanto, consulte um especialista para obter orientações adicionais quanto à dose

OU

» **sacarose de ferro**: foram relatadas doses de 50 mg por via intravenosa uma vez por semana (com alfaepoetina) ou 50 mg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas (com alfadarbepoetina); entretanto, consulte um especialista para obter orientações adicionais quanto à dose

OU

» **ferrodextrana**: foram relatadas doses de 50 mg por via intravenosa uma vez por semana (com alfaepoetina) ou 50 mg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas (com alfadarbepoetina); entretanto, consulte um especialista para obter orientações adicionais quanto à dose

» A deficiência de ferro deve ser excluída antes de iniciar com AEEs.

» Às vezes, o ferro intravenoso pode ser necessário durante a terapia com AEE se a saturação de ferro sérico for <20%, mesmo em pessoas repletas de ferro, ou se a resposta de

Agudo

Hb estiver abaixo do ideal e a saturação de ferro for <40%.^{[44] [45] [46] [47]}

» A suplementação de ferro é relativamente contraindicada no contexto de infecção.

» As doses abaixo se referem ao ferro elementar. Doses de teste podem ser necessárias antes de iniciar a terapia.

anemia grave (Hb <80 g/L [<8 g/dL]) ou anemia com risco de vida (Hb <65 g/L [6.5 g/dL])

1a tratamento de doença subjacente e transfusão de eritrócitos

» O início do tratamento para uma doença subjacente é importante quando o nível de anemia está correlacionado à atividade da doença subjacente e seu tratamento melhora ou elimina a anemia.

» A transfusão de eritrócitos pode ser efetiva na anemia grave ou com risco de vida,^[7] dependendo das comorbidades clínicas e da velocidade de desenvolvimento da anemia.

» Os riscos das transfusões (por exemplo, sobrecarga de volume, reação transfusional, hemólise aguda com choque, reação transfusional hemolítica tardia, lesão pulmonar aguda associada à transfusão, aloimunização e sobrecarga de ferro) devem ser considerados levando-se em conta os benefícios.^{[34] [36]}

» Tipicamente, o tratamento deve começar com o número de unidades de eritrócitos necessário para aumentar a Hb até 90 a 100 g/L (9 a 10 g/dL) e, em seguida, voltar a ser avaliado.^[58]

2a tratamento de doença subjacente e agentes estimuladores da eritropoese (AEEs)

Opções primárias

» tratamento da doença subjacente

--E--

» **alfaepoetina**: 40,000 unidades por via subcutânea uma vez por semana; se a Hb não aumentar pelo menos 1 g/dL após 4 semanas, a dose poderá ser aumentada para 60,000 unidades uma vez por semana se os níveis de ferro forem satisfatórios

-ou-

» **alfadarbepoetina**: 200 microgramas por via subcutânea uma vez a cada 2 semanas;

Agudo

a dose pode ser aumentada para 300 microgramas uma vez a cada 2 semanas

» O tratamento precoce com AEE em pacientes é uma terapia preventiva importante para aqueles que podem necessitar de transfusões de urgência, mas para os quais elas podem ser inaceitáveis e indisponíveis ou trazer risco excessivo (por exemplo, Testemunhas de Jeová, aqueles com tipos sanguíneos raros ou com vários aloanticorpos).

» Os AEEs devem ser usados com cautela, e são necessários monitoramento rigoroso (especialmente durante as fases iniciais do tratamento) e ajuste cuidadoso da dose para manter os níveis corretos de hemoglobina.[36] [51] [52] [53] [54] [55] [56] 1[A]Evidence Os níveis de hemoglobina devem ser monitorados semanalmente até se estabilizarem e depois mensalmente.

» Há relatos de aumento da mortalidade, reações adversas cardiovasculares graves e acidente vascular cerebral em pacientes com doença renal crônica tratados com AEEs para um nível de hemoglobina alvo >120 g/L (>12 g/dL).[52] Além disso, houve relatos de que os AEEs reduzem a sobrevida global e aumentam o risco de progressão ou recorrência do tumor em pacientes com certos tipos de câncer (incluindo mama, pulmonar de células não pequenas, cabeça, pescoço, linfóide e cervical).[53] Como resultado, a Food and Drug Administration dos EUA publicou uma advertência em relação aos AEEs (alfaepoetina e alfacarbepoetina) para destacar que esses agentes devem ser usados na dose mais baixa suficiente para reduzir a necessidade de transfusões de eritrócitos, com o tratamento sendo diminuído ou interrompido em pacientes com doença renal crônica se os níveis de hemoglobina excederem 100 g/L (10 g/dL) naqueles que não estão em diálise ou se os níveis de hemoglobina se aproximarem de ou excederem 110 g/L (11 g/dL) naqueles que estão em diálise, ou se houver um aumento rápido da hemoglobina (>10 g/L [>1 g/dL] em qualquer período de 2 semanas). Eis as advertências adicionais para os pacientes com câncer: use apenas para tratar a anemia que resulta de quimioterapia mielossupressora; não é indicado em pacientes que recebem quimioterapia mielossupressora quando a cura é prevista; e interrompa o tratamento quando a quimioterapia foi concluída. Advertências semelhantes também foram incorporadas às

Agudo

informações de prescrição europeias para alfaepoetina e alfadarbepoetina. A European Medicines Agency (EMA) recomenda tratar somente pacientes com anemia sintomática e não exceder o valor de meta da Hb de 120 g/L (12 g/dL).[\[51\]](#) [\[54\]](#)

» A terapia com AEE não é geralmente benéfica para redução da necessidade de transfusão na enfermidade crítica e está associada ao aumento da trombose.[\[57\]](#)

adjunto

suplementação de ferro

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **complexo de gluconato férrico de sódio:** foram relatadas doses de 62.5 mg por via intravenosa uma vez por semana (com alfaepoetina) ou 62.5 mg por via intravenosa a cada 2 semanas (com alfadarbepoetina); entretanto, consulte um especialista para obter orientações adicionais quanto à dose

OU

» **sacarose de ferro:** foram relatadas doses de 50 mg por via intravenosa uma vez por semana (com alfaepoetina) ou 50 mg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas (com alfadarbepoetina); entretanto, consulte um especialista para obter orientações adicionais quanto à dose

OU

» **ferrodextrana:** foram relatadas doses de 50 mg por via intravenosa uma vez por semana (com alfaepoetina) ou 50 mg por via intravenosa uma vez a cada 2 semanas (com alfadarbepoetina); entretanto, consulte um especialista para obter orientações adicionais quanto à dose

» A deficiência de ferro deve ser excluída antes de iniciar com AEEs.

» Às vezes, o ferro intravenoso pode ser necessário durante a terapia com AEE para a eficácia terapêutica se a saturação de ferro sérico for <20%, mesmo em pessoas repletas de ferro, ou se a resposta de Hb for abaixo do ideal e a saturação de ferro for <40%.[\[44\]](#) [\[45\]](#) [\[46\]](#) [\[47\]](#)

Agudo

- » A suplementação de ferro é relativamente contraindicada no contexto de infecção.
- » As doses abaixo se referem ao ferro elementar. Doses de teste podem ser necessárias antes de iniciar a terapia.

Novidades

Modificação do metabolismo intracelular do ferro

Os novos tratamentos para a anemia de doença crônica são novidades que têm como alvo o eixo da hepcidina-ferroportina. Eles incluem antagonistas diretos da hepcidina, inibidores de produção da hepcidina, agentes que mimetizam a eritroferrona e agentes que promovem a resistência de ferroportina à ação da hepcidina.[59] A vitamina D tem um efeito supressor sobre a hepcidina in vitro e in vivo,[60] e a deficiência está associada a uma maior prevalência de anemia da inflamação em pacientes idosos.[61] A suplementação de vitamina D reduziu a necessidade de eritropoetina nos pacientes em hemodiálise com deficiência de vitamina D.[62] A interleucina 6 (IL-6) é uma das mais importantes citocinas pró-inflamatórias que desencadeiam alterações no metabolismo intracelular do ferro. O uso de tocilizumabe (um anticorpo contra o receptor da interleucina 6) na doença de Castleman reduz os níveis de hepcidina e melhora a anemia de inflamação nessa doença.[63] No entanto, há algumas evidências de aumento do risco de complicações infecciosas com o uso de inibidores de IL-6.[64]

Novos derivados de epoetina (biossimilares)

Diversas novas epoetinas foram desenvolvidas ou estão em desenvolvimento,[65] incluindo epoetina beta, epoetina gama, epoetina delta, epoetina zeta, epoetina theta, epoetina kappa e epoetina ômega. Elas são produzidas a partir de genes clonados ou linhagens celulares diferentes, e podem variar no seu padrão de glicosilação, embora compartilhem a mesma característica de sequência de 165 aminoácidos da eritropoetina humana. O ativador de ação prolongada do receptor de eritropoetina contínua, a metoxi polietilenoglicol-epoetina beta também está disponível. Muitos desses agentes demonstraram a eficácia e segurança semelhantes às preparações biológicas de referência (as primeiras epoetinas licenciadas),[66] [67] [68] [69] embora os dados confirmatórios sejam aguardados no quadro da anemia oncológica.

Recomendações

Monitoramento

A frequência do monitoramento de hemoglobina depende da etiologia da doença subjacente e é específica para o paciente.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
agravamento da insuficiência cardíaca preexistente	curto prazo	alta
O aumento do débito cardíaco necessário devido à anemia, muitas vezes, piora a insuficiência cardíaca; pode induzir a uma nova insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com compensação limítrofe prévia.		
ocorrência de angina pectoris em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) em níveis mais baixos de esforço físico	curto prazo	média
O aumento do esforço cardíaco decorrente da anemia pode desencadear angina com menos esforço físico em pacientes com DAC conhecida ou pode induzir nova angina em pacientes com DAC significativa, mas anteriormente oculta.		
reação transfusional	curto prazo	média
Febre, calafrios, prurido, urticária, hipertensão, anafilaxia, morte.		
reação transfusional hemolítica tardia	curto prazo	baixa
<p>Diminuição de hemoglobina 3 a 10 dias após a transfusão decorrente da hemólise de algumas ou todas as unidades de eritrócitos transfundidas.</p> <p>É resultado do desenvolvimento de aloanticorpo específico para o(s) antígeno(s) da célula doadora.</p> <p>Em geral, autolimitada.</p>		
reação transfusional hemolítica aguda importante	curto prazo	baixa
<p>Geralmente decorrente de incompatibilidade ABO.</p> <p>Raramente ocorre como resultado de um anticorpo irregular que seja hemolítico.</p> <p>Pode causar insuficiência renal aguda ou morte.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão	curto prazo	baixa
<p>Edema pulmonar não cardíaco agudo, geralmente decorrente de anticorpos no plasma do doador específicos para o antígeno de granulócitos do receptor.</p> <p>Frequentemente exige terapia intensiva. Ocasionalmente fatal.</p>		
hipertensão relacionada a AEE	curto prazo	baixa
<p>O aumento na hemoglobina com terapia com AEE pode elevar a pressão arterial.</p> <p>Isso tem sido observado principalmente em pacientes com insuficiência renal com hipertensão preexistente.</p> <p>Particularmente ocorre quando a Hb sobe muito rapidamente ou ultrapassa a Hb alvo de 110 a 120 g/L (11-12 g/dL).</p> <p>Pode ser necessário tratamento com anti-hipertensivos.</p>		
sobrecarga de ferro relacionada à transfusão	longo prazo	média
<p>A terapia de transfusão crônica leva à deposição de ferro e toxicidade para fígado, coração e órgãos endócrinos.</p> <p>Os pacientes que recebem transfusões em longo prazo podem se beneficiar da terapia quelante de ferro.</p>		
sensibilização de antígeno leucocitário humano (HLA) relacionada à transfusão	longo prazo	baixa
<p>Ocorre com a exposição repetida a linfócitos do doador presentes no concentrado eritrocitário.</p> <p>Essas células estimulam o sistema imunológico para produzir anticorpos anti-HLA.</p> <p>Isso é bastante reduzido pela filtração de leucócitos realizada no dia da coleta ou no momento da transfusão.</p>		
doenças infecciosas transmitidas por transfusão	variável	baixa
<p>O risco de doença infecciosa transmitida por transfusão de eritrócitos no suprimento de sangue pode variar de acordo com o país e o agente infeccioso. O risco nos EUA é: 1 em 2,000,000; infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1/2 (HTLV-I/II): 1 em 3,000,000; hepatite A é desconhecido, provavelmente <1 em 1000,000; hepatite B é 1 em 205,000; hepatite C é 1 em 2,000,000; agente da doença de Creutzfeldt-Jacob é desconhecido, provavelmente <1 em 1,000,000; bactéria associada à sepsé sistêmica: 1 em 500,000.[70]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
eventos trombóticos venosos e arteriais relacionados a agentes estimuladores da eritropoese (AEEs)	variável	baixa
Quando usados para aumentar a hemoglobina >120 g/L (>12 g/dL), os AEEs estão associados ao aumento do risco de eventos trombóticos arteriais e venosos, incluindo morte, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral (AVC) e oclusão de enxerto de hemodiálise.[21] [52]		
estimulação de crescimento tumoral relacionada a AEE	variável	baixa
Os agentes estimuladores da eritropoese (AEEs) podem estimular o crescimento de tumores em alguns tipos de cânceres. Dados recentes mostram mortalidade elevada em determinadas populações tratadas com AEEs.[53]		

Prognóstico

Se a doença subjacente responsável pela anemia de doença crônica (ADC) for passível de tratamento e responder, a anemia normalmente se tornará mais leve ou se resolverá. Se a anemia não melhora, uma segunda causa de anemia está presente.

Os pacientes com câncer que receberam agentes estimuladores da eritropoese poderão se beneficiar de melhora da qualidade de vida e evitar a transfusão de sangue.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Anaemia of chronic kidney disease

Publicado por: The Renal Association (UK)

Última publicação em:
2017

Chronic kidney disease: managing anaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Internacional

Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases

Publicado por: An international working party for the evaluation and treatment of anaemia and iron deficiency for practicing gastroenterologists

Última publicação em:
2007

América do Norte

KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2012

Diretrizes de tratamento

Europa

Anaemia of chronic kidney disease

Publicado por: The Renal Association (UK)

Última publicação em:
2017

Chronic kidney disease: managing anaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2014

Europa

Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2010

EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update

Publicado por: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Última publicação em:
2006

América do Norte

KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

Última publicação em:
2012

Clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer

Publicado por: American Society of Clinical Oncology; American Society of Hematology

Última publicação em:
2010

Oceania

KHA-CARI guideline: biochemical and haematological targets: haemoglobin concentrations in patients using erythropoiesis-stimulating agents

Publicado por: Kidney Health Australia; Caring for Australians with Renal Impairment

Última publicação em:
2012

Nível de evidência

1. Limiar de hemoglobina e mortalidade: há evidências de alta qualidade a partir de revisões sistemáticas e estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de que a mortalidade aumenta quando a hemoglobina está elevada >120 g/L (>12 g/dL).[\[36\]](#) [\[51\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) Há recomendações para que a Hb seja monitorada semanalmente com titulação da dose ou suspensão temporária se ela aumentar rapidamente ou se aproximar de 120 g/L (12 g/dL). Verificações mensais devem ser feitas após a estabilização da Hb.

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

Artigos principais

- Roy CN. Anemia of inflammation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:276-80. [Texto completo](#)
- Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. Blood. 2014 Oct 16;124(16):2569-74. [Texto completo](#)
- Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014 Jul;46(7):678-84. [Texto completo](#)
- Jelkmann W. Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. Br J Haematol. 2008 May;141(3):287-97.
- Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. Ann Oncol. 2010 May;21(suppl 5):v244-7. [Texto completo](#)

Referências

- Roy CN. Anemia of inflammation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:276-80. [Texto completo](#)
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: Evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004 Oct 15;104(8):2263-8. [Texto completo](#)
- Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, et al. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. Ann Rheum Dis. 1996 Mar;55(3):162-8. [Texto completo](#)
- Van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. Br J Haematol. 2001 Dec;115(4):739-43.
- Walsh TS, Saleh EE, Lee RJ, et al. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. Intensive Care Med. 2006 Aug;32(8):1206-13.
- Wong P, Intragumtornchai T. Hospital-acquired anemia. J Med Assoc Thai. 2006 Jan;89(1):63-7.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
- Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. FASEB J. 1989 Mar;3(5):1637-43.
- Spivak J. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology (Williston Park). 2002 Sep;16(9 suppl 10):25-33.

10. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol*. 2005 Mar;12(2):107-11.
11. Lee P, Peng H, Gelbart T, et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 8;102(6):1906-10. [Texto completo](#)
12. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3505-16. [Texto completo](#)
13. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, et al. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003 May 15;101(10):4148-54. [Texto completo](#)
14. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004 May;113(9):1271-6. [Texto completo](#)
15. Kautz L, Jung G, Nemeth E, et al. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood*. 2014 Oct 16;124(16):2569-74. [Texto completo](#)
16. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):678-84. [Texto completo](#)
17. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, et al. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood*. 1997 Sep 15;90(6):2244-52. [Texto completo](#)
18. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician*. 2000 Oct 1;62(7):1565-72. [Texto completo](#)
19. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med*. 1990 Jun 14;322(24):1693-9. [Texto completo](#)
20. 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 Aug;82(8):958-66.
21. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003 Oct;78(10):1274-80.
22. Beutler E, Hoffbrand A, Cook JD. Iron deficiency and overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;40-61. [Texto completo](#)
23. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997 Feb 1;89(3):1052-7. [Texto completo](#)
24. Nardone DA, Roth KM, Mazur DJ, et al. Usefulness of physical examination in detecting the presence or absence of anemia. *Arch Intern Med*. 1990 Jan;150(1):201-4.
25. Gjorup T, Bugge PM, Hendriksen C, et al. A critical evaluation of the clinical diagnosis of anemia. *Am J Epidemiol*. 1986 Oct;124(4):657-65.

26. Hung OL, Kwon NS, Cole AE, et al. Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. *Acad Emerg Med*. 2000 Feb;7(2):146-56. [Texto completo](#)
27. Sheth TN, Choudhry NK, Bowes M, et al. The relation of conjunctival pallor to the presence of anemia. *J Gen Intern Med*. 1997 Feb;12(2):102-6. [Texto completo](#)
28. Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood*. 1994 Aug 15;84(4):997-1004. [Texto completo](#)
29. Pincus T, Olsen NJ, Russell IJ, et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin in correction of anemia in rheumatoid arthritis. *Am J Med*. 1990 Aug;89(2):161-8.
30. Henry DH, Beall GN, Benson CA, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia associated with human immunodeficiency virus (HIV) infection and zidovudine therapy. Overview of four clinical trials. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 1;117(9):739-48.
31. Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C, et al. Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer. *Blood*. 1994 Aug 15;84(4):1056-63. [Texto completo](#)
32. Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, epoetin Beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2002 May 15;20(10):2486-94.
33. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1997 Jul 17;337(3):141-7. [Texto completo](#)
34. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:279-335. [Texto completo](#)
35. Weinberg ED. Iron loading and disease surveillance. *Emerg Infect Dis*. 1999 May-Jun;5(3):346-52. [Texto completo](#)
36. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2010 Nov;6(6):317-20. [Texto completo](#)
37. National Institute for Health and Care Excellence. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy. November 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
38. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Overview of systematic review and economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents for anemia of cancer or of chemotherapy. April 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
39. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(2):258-70.

40. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? CMAJ. 2008 Aug 12;179(4):333-7. [Texto completo](#)
41. Leyland-Jones B, Bondarenko I, Nemsadze G, et al. A randomized, open-label, multicenter, phase III study of epoetin alfa versus best standard of care in anemic patients with metastatic breast cancer receiving standard chemotherapy. J Clin Oncol. 2016 Apr 10;34(11):1197-207.
42. Crathorne L, Huxley N, Haasova M, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating cancer treatment-induced anaemia (including review of technology appraisal no. 142): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2016 Feb;20(13):1-588.
43. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 4;(2):CD009624. [Texto completo](#)
44. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. Clin Med Res. 2008 Dec;6(3-4):93-102. [Texto completo](#)
45. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2008 Nov;52(5):897-906.
46. Littlewood TJ, Alikhan R. The use of intravenous iron in patients with cancer-related anaemia. Br J Haematol. 2008 Jun;141(6):751-6.
47. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010;2010:338-47. [Texto completo](#)
48. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis. 2007 Dec;13(12):1545-53.
49. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, et al. Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001 Nov;28(11):2430-6.
50. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006 May;47(5 suppl 3):S11-145. [Texto completo](#)
51. Jelkmann W. Developments in the therapeutic use of erythropoiesis stimulating agents. Br J Haematol. 2008 May;141(3):287-97.
52. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. [Texto completo](#)
53. Blau CA. Erythropoietin in cancer: presumption of innocence? Stem Cells. 2007 Aug;25(8):2094-7. [Texto completo](#)

54. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines for use. *Ann Oncol.* 2010 May;21(suppl 5):v244-7. [Texto completo](#)
55. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsie M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):381-8.
56. Wish JB, Coyne DW. Use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with anemia of chronic kidney disease: overcoming the pharmacological and pharmacoeconomic limitations of existing therapies. *Mayo Clin Proc.* 2007 Nov;82(11):1371-80.
57. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2007 Sep 6;357(10):965-76. [Texto completo](#)
58. Hebert PC, Fergusson DA. Can erythropoietin eradicate red cell transfusions in the critically ill? *Crit Care Med.* 2006 Sep;34(9):2490-1.
59. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol.* 2012 Apr;87(4):392-400. [Texto completo](#)
60. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Lisse TS, et al. Vitamin D as a new regulator of iron metabolism: vitamin D suppresses hepcidin in vitro and in vivo. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(suppl 2):ii28-30.
61. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, et al. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood.* 2011 Mar 10;117(10):2800-6. [Texto completo](#)
62. Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, et al. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2011 Jan-Feb;24(1):98-105.
63. Song SN, Tomosugi N, Kawabata H, et al. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood.* 2010 Nov 4;116(18):3627-34. [Texto completo](#)
64. Lang VR, Englbrecht M, Rech J, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2012 May;51(5):852-7. [Texto completo](#)
65. Schmid H, Schiffli H, Lederer SR. New strategies for managing anemia of chronic kidney disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012 Dec;10(4):339-51.
66. Kamioner D. Erythropoietin biosimilars currently available in hematology-oncology. *Target Oncol.* 2012 Mar;7(suppl 1):S25-8.
67. Locatelli F, Del Vecchio L. An expert opinion on the current treatment of anemia in patients with kidney disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Mar;13(4):495-503.

68. Debeljak N, Sytkowski AJ. Erythropoietin and erythropoiesis stimulating agents. Drug Test Anal. 2012 Nov;4(11):805-12.
69. Gertz B, Kes P, Essaian A, et al. Epoetin theta: efficacy and safety of subcutaneous administration in anemic pre-dialysis patients in the maintenance phase in comparison to epoetin beta. Curr Med Res Opin. 2012 Jul;28(7):1101-10. [Texto completo](#)
70. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. eds. Hematology: basics, principles, and practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005.

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Jul 04, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Alice Ma, MD

Associate Professor

Hemophilia and Thrombosis Center, University of North Carolina, Chapel Hill, NC

DIVULGAÇÕES: AM declares that she has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Alice Ma would like to gratefully acknowledge Dr Damon Houghton, Dr Marco Giovannini, Dr Pasquale Niscola, Dr Karen D. Serrano, and Dr Robert D. Woodson, previous contributors to this topic. DH, MG, PN, KDS, and RDW declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Sean R. Lynch, MD

Professor of Clinical Medicine

Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA

DIVULGAÇÕES: SRL declares that he has no competing interests.

Christopher Pechlaner, MD

Associate Professor of Medicine

Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.

Robert Chen, MD

Hematology/Oncology Fellow

Department of Medical Oncology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO

DIVULGAÇÕES: RC declares that he has no competing interests.