

Revisão / Review

Deficiência de ferro no paciente com câncer

Iron deficiency in cancer patients

Aknar F. C. Calabrich¹

Artur Katz¹

O desenvolvimento de anemia é bastante frequente nos pacientes com câncer. Geralmente é decorrente de diversos fatores, sendo a deficiência de ferro um importante mecanismo. Ela pode ser absoluta, decorrente de perdas do estoque de ferro, ou funcional, devido à redução na absorção e disponibilização do ferro. Além de sintomas ligados à diminuição dos níveis de hemoglobina, como dispneia, palpitação e tonturas, a anemia impacta negativamente na sobrevida e acentua a fadiga relacionada ao câncer. Todos os pacientes com câncer e anemia devem ter seus parâmetros de ferro medidos e a investigação diagnóstica é guiada pelo tipo de tumor e sinais e sintomas do paciente. A deficiência funcional do ferro também está relacionada a menor resposta durante o tratamento com agentes estimuladores da eritropoese e já existem subsídios na literatura para o uso de suplementação de ferro endovenoso para melhorar a resposta hematopoiética. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl.2):95-98.

Palavras-chave: Anemia; ferro; câncer.

Introdução

Anemia é uma complicação frequente no paciente com câncer. Até 70% destes pacientes apresentam anemia em algum momento da sua doença ou tratamento. A incidência e severidade da anemia depende do tipo de tumor, idade do paciente, estágio da doença, do tipo e intensidade do tratamento.¹ A anemia pode ser um dos sinais iniciais de uma doença neoplásica, porém mais comumente relaciona-se ao tratamento antineoplásico ou à progressão de doença.

Dois grandes estudos avaliaram a epidemiologia da anemia em pacientes com câncer. O ECAS (European Cancer Anemia Survey) é uma grande estudo prospectivo com 15.367 portadores de câncer em qualquer estágio e tratamento, conduzido entre 2001-2002. Aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam níveis de Hb menores do que 12 g/dL e até 75% dos pacientes em tratamento quimioterápico desenvolveram anemia em um intervalo de seis meses.² Os fatores que mais se relacionaram ao desenvolvimento de anemia foram os níveis basais de hemoglobina, sítio do tumor primário,

esquemas contendo platinas, sexo feminino, idade avançada e baixo *performance status*. Um dado interessante é que apenas 40% dos pacientes receberam tratamento para anemia, sendo 17,4% tratados com eritropoetina, 15% receberam transfusão e apenas 6,5% foram tratados com ferro. O ACT (Anemia of Cancer Therapy) é um estudo retrospectivo observacional, com 2.192 pacientes com câncer e Hb < 11 g/dL, conduzido entre 2005 e 2007.³ Avaliou os padrões de tratamento para anemia na população e sua eficácia. Foi detectado um maior número de pacientes tratados para anemia (68,3%). Transfusões sanguíneas foram efetuadas em 19,4%, os agentes estimuladores da eritropoese (AEE) foram utilizados em 62,2% e 32,8% receberam suplementação de ferro.

Existem poucos dados na literatura sobre a prevalência da deficiência de ferro em pacientes oncológicos. Um estudo avaliou parâmetros hematológicos em pacientes com câncer que iriam iniciar tratamento com AEE. Dezesete por cento dos casos apresentavam ferritina sérica <100 ng/mL, saturação de transferrina < 20%, e conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos (CHbR) < 32 g/dL foi encontrado em 59% e 27%

¹ Médica(o) oncologista do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês – São Paulo-SP.

Hospital Sírio-Libanês – São Paulo-SP.

Correspondência: Aknar Freire de Carvalho Calabrich

Rua Adma Jafet, 91 – Bela Vista

01308-050 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (55 11) 3155-1144

E-mail: aknar@bol.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000049

dos pacientes, respectivamente.⁴ Como discutido no tópico abaixo, o desenvolvimento de anemia em pacientes oncológicos é um processo complexo. A deficiência de ferro é apenas um dos mecanismos envolvidos, que, por si só, também é decorrente de diversas causas. Ainda são necessários grandes estudos que descrevam a real incidência da deficiência de ferro nesta população.

Causas

O desenvolvimento de anemia em pacientes com câncer é multifatorial. Mecanismos diferentes, como perdas sanguíneas, aumento da destruição dos glóbulos vermelhos ou diminuição na sua produção, podem coexistir em um mesmo paciente. A deficiência de ferro absoluta ou relativa contribui de forma importante para a ocorrência de anemia nesta população.

O sangramento externo é uma manifestação clínica que pode ocorrer em paciente com tumores intraluminais, como os primários, ou metastáticos para o trato gastrointestinal e genitourinário. Ocorre na forma de melena, hematêmese, hemoptise, hematúria e menorragia. As perdas sanguíneas podem ser agudas ou crônicas e levam à diminuição progressiva dos estoques de ferro com consequente anemia. O câncer de cólon é um tumor que frequentemente leva a sangramentos ocultos no trato gastrointestinal, principalmente se originário do cólon direito.⁵ As perdas sanguíneas também podem ser internas e ocorrem em tumores que envolvem o fígado ou retroperitônio.

Outro mecanismo envolvido na anemia ferropriva dos pacientes com câncer é a diminuição da capacidade de absorção do ferro pelo trato gastrointestinal, principalmente em tumores que envolvem a mucosa do duodeno ou jejuno, locais de absorção do ferro. A infiltração da mucosa pode ser diretamente pelo tumor, como nos linfomas, ou por substâncias por eles produzidas, como o amiloide no mieloma múltiplo. Não é infrequente também os pacientes oncológicos serem submetidos a cirurgias do trato gastrointestinal que podem levar à diminuição da absorção do ferro, como, por exemplo, gastrectomias totais ou parciais, ou ressecções de alças intestinais.

Manifestações hematológicas, como coagulopatias, anemia hemolítica autoimune e anemia hemolítica microangiopática, podem ocorrer nos pacientes com câncer e contribuem para o desenvolvimento de carência do ferro.

A deficiência do ferro em pacientes com câncer também pode ser relativa, devido à alteração no metabolismo do ferro. Ocorre uma "deficiência funcional" decorrente de uma retenção de ferro nos macrófagos e diminuição de ferro disponível para a eritropoese, apesar de estoques adequados de ferro no sistema reticuloendotelial.⁶

A proteína de fase aguda, hepcidina, é considerada atualmente a principal responsável nesta alteração do metabolismo do ferro, pois leva à diminuição da absorção intestinal

do ferro e da liberação de ferro pelos macrófagos (Figura 1).⁷ Citocinas liberadas em processos inflamatórios, principalmente IL-6, são capazes de aumentar a produção de hepcidina com consequente diminuição no ferro circulante.⁸ Diversos estudos revelaram que a quimioterapia eleva a produção de citocinas inflamatórias, dentre elas a IL-6.⁹ Além das consequências acima citadas, outra implicação é a baixa biodisponibilidade do ferro administrado por via oral em pacientes com câncer.

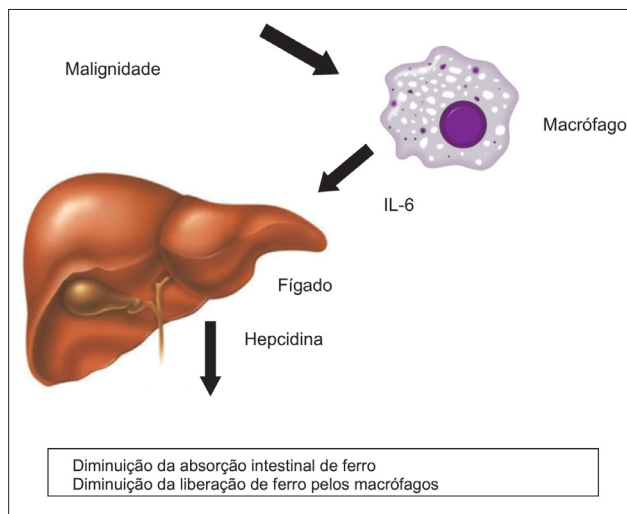


Figura 1. Fisiopatologia da deficiência funcional de ferro no câncer

Repercussões clínicas

A anemia resulta em uma série de sintomas que podem influenciar o estado físico e funcional dos pacientes, interferindo negativamente no tratamento e qualidade de vida dos mesmos. As manifestações clínicas são variadas como a redução na capacidade de exercícios, dor de cabeça, dispneia, perda de libido, tonturas, palpitação, náusea, depressão, disfunção cognitiva.^{10,11} A redução subjetiva do bem-estar também interfere em outros aspectos sociais do paciente, como habilidade para o trabalho, interação social e participação em atividades de entretenimento.¹² Diversos estudos demonstraram relação direta entre a anemia e a qualidade de vida.^{13,14}

Um dos efeitos mais importantes da anemia é a fadiga, que tem um impacto negativo acentuado na qualidade de vida. A fadiga é um dos sintomas mais prevalentes no paciente com câncer, por vezes sendo considerada mais importante do que náuseas ou vômitos.¹⁵ A fadiga pode levar a manifestações físicas, psicológicas e cognitivas.

Yellen desenvolveu e validou dois instrumentos que medem o impacto da fadiga e outros sintomas relacionados a anemia em pacientes com câncer¹²: 1) a escala FACT-F (Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue); 2) a escala FACT-Anemia (FACT-An), que contém a escala

FACT-F mais questões sobre anemia não relacionadas a fadiga. A presença de níveis maiores de hemoglobina foi relacionada a menos fadiga e melhor qualidade de vida

Outro importante aspecto é o impacto da anemia no prognóstico do paciente. Diversos estudos demonstraram que a oxigenação inadequada no sítio do tumor e/ou baixos níveis de hemoglobina estão associados a pior evolução em pacientes tratados com radioterapia com intuito curativo.^{16,17} A oxigenação tecidual prejudicada leva à produção de fatores angiogênicos que podem induzir progressão tumoral. A anemia também está correlacionada a aumento de mortalidade.¹⁸ Entretanto, não está claro se a anemia contribui diretamente para o pior prognóstico ou se é apenas marcador de doença avançada.

Abordagem diagnóstica

A deficiência de ferro nos pacientes com câncer é caracterizada principalmente pela baixa saturação de transferrina (SAT) (<20%) e pelo conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos (CHbR) (<26 pg/célula). A dosagem de ferritina sérica pode estar falsamente elevada em pacientes com câncer por ser uma proteína de fase aguda; entretanto, valores menores do que <15 ng/mL são bastante específicos, apesar de pouco sensíveis, para detectar deficiência de ferro. A porcentagem de células vermelhas hipocrômicas no sangue também é um importante indicador de deficiência funcional de ferro.

Investigar as causas de deficiência de ferro no paciente oncológico depende das manifestações clínicas apresentadas assim como do tipo e localização do câncer. Antes de tudo, é necessário identificar o mecanismo responsável pela carência do ferro, como sangramentos, hemólise intravascular ou redução da absorção. Como investigação inicial, devem ser solicitados níveis séricos de bilirrubina e haptoglobina, teste de Coombs, pesquisa de sangue oculto nas fezes, exame de urina I, função hepática e renal, coagulograma. A solicitação de exames invasivos deve ser guiada pela combinação dos resultados acima com os sinais e sintomas do paciente, a fim de se evitarem custos e sofrimentos desnecessários.

Prevenção

O ferro administrado por via oral é pobremente absorvido em doenças inflamatórias crônicas e na insuficiência renal, sendo este fato também questionável em pacientes com câncer.¹⁹ Entretanto, altas doses de ferro oral geram sintomas gastrointestinais que levam a baixa aderência de seu uso nesta população de pacientes. Devido à eficácia do ferro parenteral nas doenças inflamatórias e renais crônicas, seu uso está sendo cada vez mais estudado na oncologia.

Estudos randomizados avaliaram o benefício da administração de ferro endovenoso associada ao uso de eritro-

poetina (EPO). Em 2004, Auerbach *et al.* avaliaram o uso do ferro associado a EPO em 157 pacientes portadores de câncer em quimioterapia e que possuíam Hb ≤ 10.5 g/dL associado a ferritina sérica ≤ 200 ng/dL ou SAT ≤ 19%. O aumento dos níveis de hemoglobina foi maior nos pacientes que receberam ferro, principalmente na forma endovenosa (EV) (p<0.02), além deste grupo apresentar uma melhora significativa na qualidade de vida.²⁰ Em outro estudo, 187 pacientes em quimioterapia e com ferritina sérica ≥ 100 ng/dL ou SAT ≥ 15% foram randomizados à EPO sem ferro, com ferro oral ou com ferro EV. O aumento dos níveis de Hb ≥ 2g/dL ocorreu em mais pacientes que receberam ferro EV (73%) do que ferro oral (46%, p<0.01) ou sem ferro (41%, p<0.003).²¹ Recentemente, Bastit *et al.* randomizaram 396 pacientes portadores de neoplasias não mieloides em quimioterapia e Hb < 11 g/dL para darbepoetina com ou sem ferro EV. A taxa de resposta hematológica determinada foi estatisticamente maior com uso do ferro combinado; houve também redução na necessidade de transfusão sanguínea.²² Outros dois importantes estudos demonstraram o papel do ferro EV associado a agentes estimuladores de eritropoese (AEE) em pacientes sem deficiência de ferro.^{23,24}

O NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomenda a suplementação de ferro em todos os pacientes com câncer que apresentam deficiência absoluta de ferro determinado pela ferritina sérica <30 ng/mL e SAT < 15%, ou relativa, por eles caracterizada como ferritina sérica <300 ng/mL e SAT < 20%.²⁵ As recomendações da American Society of Clinical Oncology e American Society of Hematology são menos específicas, com poucas evidências discriminadas.²⁶

Portanto, em todos os pacientes com câncer e que desenvolvam qualquer grau de anemia é importante investigar se há deficiência de ferro. Caso os parâmetros indiquem níveis baixos de ferritina, saturação de transferrina ou conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos, está indicada a suplementação de ferro, de preferência por via parenteral. O ferro parenteral também deve ser considerado em todos os pacientes que irão iniciar tratamento com AEE, visto a maior resposta na elevação dos níveis de hemoglobina com o tratamento combinado.

Abstract

Anemia is common in cancer patients. A variety of factors contribute to anemia in the cancer patient with iron deficiency being an important mechanism. It can be secondary to a reduction in iron deposits or a functional deficiency with impaired iron absorption in the small intestine and decreased iron availability. Apart from symptoms related to low levels of hemoglobin such as dyspnoea, palpitations and dizziness, anemia negatively impacts survival and accentuates fatigue in cancer patients. Every oncologic patient with anemia should have their iron parameters assessed; the diagnostic investigation should be determined by the type of tumor and the

signs and symptoms exhibited by the patient. Functional iron deficiency is also related to response failure during treatment using erythropoietin-stimulating agents in cancer patients and nowadays there is scientific support for the use of intravenous iron supplementation in order to improve hematopoiesis. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl.2):95-98.

Key words: Anemia; iron; cancer.

Referências Bibliográficas

- Bokemeyer C, Foubert J. Anemia impact and management: focus on patient needs and the use of erythropoietic agents. Seminars in oncology. 2004;31(3 Suppl 8):4-11.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004;40(15):2293-306.
- Ludwig H, Aapro M, Bokemeyer C, Macdonald K, Soubeyran P, Turner M, et al. Treatment patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients in Europe: Findings from the Anaemia Cancer Treatment (ACT) study. Eur J Cancer. 2009 Mar 9: Epub ahead of print.
- Henry DH, Dahl NV. Iron or vitamin B₁₂ deficiency in anemic cancer patients prior to erythropoiesis-stimulating agent therapy. Commun Oncol. 2007;4:95-101.
- Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. Br J Surg. 1993;80(10):1327-9.
- Theurl I, Mattle V, Seifert M, Mariani M, Marth C, Weiss G. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. Blood. 2006; 107(10):4142-8.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003;102(3):783-8.
- Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Different regulatory elements are required for response of hepcidin to interleukin-6 and bone morphogenetic proteins 4 and 9. Br J Haematol. 2007;139(1): 138-47.
- Chen YM, Whang-Peng J, Liu JM, Kuo BI, Wang SY, Tsai CM, et al. Serum cytokine level fluctuations in chemotherapy-induced myelosuppression. Jpn J Clin Oncol. 1996;26(1):18-23.
- Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
- Pujade-Lauraine E, Gascon P. The burden of anaemia in patients with cancer. Oncology. 2004;67(Suppl 1):1-4.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage. 1997;13(2):63-74.
- Holzner B, Kemmler G, Greil R, Kopp M, Zeimet A, Raderer M, et al. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. Ann Oncol. 2002;13(6):965-73.
- Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. Br J Cancer. 2002;86(8): 1243-9.
- Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. Ann Oncol. 2000;11(8):971-5.
- Dubray B, Mosseri V, Brunin F, Jaulerry C, Poncet P, Rodriguez J, et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. Radiology. 1996;201(2):553-8.
- Fyles AW, Milosevic M, Wong R, Kavanagh MC, Pintilie M, Sun A, et al. Oxygenation predicts radiation response and survival in patients with cervix cancer. Radiother Oncol. 1998;48(2):149-56.
- Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. Cancer. 2001;91(12):2214-21.
- Hedenus M, Birgegard G. The role of iron supplementation during epoetin treatment for cancer-related anemia. Med Oncol. 2009; 26(1):105-15.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol. 2004;22(7):1301-7.
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M, Tchekmedyian S, Laufman LR. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. Oncologist. 2007;12 (2):231-42.
- Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pinter T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol. 2008;26(10):1611-8.
- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. J Clin Oncol. 2008;26(10):1619-25.
- Auerbach M, Silberstein T, Webb T, Averyanova S, Ciuleanu T, Cam L, et al. Darbepoetin alfa (da) 500mcg or 300mcg once every three weeks (q3w) with or without iron in patients (pts) with chemotherapy-induced anemia (CIA). Ann Oncol. 2008;19 (suppl 8):viii1-viii4.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-and Chemotherapy-Induced Anemia. Version 3.2009. Available at: <http://www.nccn.org>.
- Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Blood. 2008;111(1):25-41.

O tema foi sugerido e avaliado pelo coeditor deste fascículo educativo, Rodolfo Delfini Caçado, e pelo board interno da RBHH, e publicado após a concordância do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 17/12/2009

Aceito: 15/01/2010