



**Politécnico
Castelo Branco**

Escola Superior de Saúde
Dr. Lopes Dias

Anemias induzidas por quimioterapia – mecanismos, impacto clínico e estratégias terapêuticas – Revisão Bibliográfica

Daniela Fortunato Silva

Nº20211459

Orientadora:

Professora Doutora Cláudia Manuela Pereira Córdova Marcos

Co-orientadora:

Professora Doutora Sílvia Raquel Monteiro Martins

Artigo de Revisão apresentado à Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias do Instituto Politécnico de Castelo Branco para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biomédicas Laboratoriais, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Cláudia Manuela Pereira Córdova Marcos e coorientação da Professora Doutora Sílvia Raquel Monteiro Martins, do Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Junho de 2025

Composição do júri

Presidente do júri

Professor Doutor Francisco José Barbas Rodrigues

Professor Adjunto da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias – Instituto Politécnico de Castelo Branco

Orientadora

Professora Doutora Cláudia Manuela Pereira Córdova Marcos

Professora Adjunta da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco

Arguente

Professor Sérgio Farias Pereira

Professor Assistente Convidado da Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias - Instituto Politécnico de Castelo Branco

Agradecimentos

A realização deste trabalho não teria sido possível sem o apoio e dedicação de várias pessoas, às quais deixo aqui o meu mais sincero agradecimento.

À Professora Cláudia Marcos, minha orientadora, e à Professora Sílvia Martins, minha co-orientadora, agradeço pela orientação científica, pela disponibilidade e motivação ao longo de todo o processo.

À Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias e ao Instituto Politécnico de Castelo Branco, pelo apoio institucional e pela formação académica que me proporcionaram.

Agradeço à minha família e amigos, especialmente à minha mãe, ao meu pai e ao meu irmão por serem os pilares da minha vida. Obrigada pelo amor incondicional, pela compreensão e pelo apoio, especialmente nos momentos mais desafiantes.

A todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste trabalho, o meu muito obrigado.

Resumo

A anemia é uma condição comum nos doentes oncológicos, frequentemente induzida pela quimioterapia. Esta resulta da ação direta dos fármacos sobre a medula óssea, da diminuição da produção de eritropoietina e da inflamação crónica induzida pelo tratamento. O presente trabalho teve como objetivo caracterizar a anemia induzida por quimioterapia, abordando os seus mecanismos fisiopatológicos, impacto clínico, prevalência e principais estratégias terapêuticas atualmente utilizadas.

Realizou-se uma revisão bibliográfica, recorrendo às bases de dados PubMed e Google Scholar. Foram incluídos 19 estudos publicados entre 2000 e 2025, selecionados com base na sua relevância para o tema.

A prevalência de anemia induzida por quimioterapia, varia entre 48% e 89%, agravando-se ao longo dos ciclos. A sintomatologia mais frequente inclui a fadiga e dispneia, que afetam negativamente a qualidade de vida e a resposta ao tratamento. Os principais fatores de risco incluem o uso de quimioterapia à base de platina, o tipo de neoplasia e a presença de metástases ósseas. As estratégias terapêuticas incluem transfusões sanguíneas, agentes estimuladores da eritropoiese e suplementação de ferro.

A anemia induzida por quimioterapia é uma condição prevalente e multifatorial. Uma abordagem terapêutica individualizada e baseada em protocolos de rastreio, como monitorização contínua.

Palavras chave

Anemia; Cancro; Quimioterapia

Abstract

Anemia is a common condition in cancer patients, often induced by chemotherapy. This type of anemia results from the direct effects on the bone marrow, decreased erythropoietin production, and chronic inflammation induced by treatment. This study aimed to characterize chemotherapy-induced anemia, focusing on its pathophysiological mechanisms, clinical impact, prevalence, and the main therapeutic strategies currently in use.

A literature review was conducted using the PubMed and Google Scholar databases. 19 studies published between 2000 and 2025 were included, selected based on their relevance to the topic.

The prevalence of chemotherapy-induced anemia ranges from 48% to 89%, with progressive worsening over successive treatment cycles. The most common symptoms include fatigue and dyspnea, which negatively impact patients' quality of life and response to therapy. Major risk factors include the use of platinum-based chemotherapy, the type of malignancy, and the presence of bone metastases. Therapeutic approaches include blood transfusions, erythropoiesis-stimulating agents, and iron supplementation.

Chemotherapy-induced anemia is a prevalent and multifactorial condition. An individualized therapeutic approach, supported by screening protocols and continuous monitoring, is essential to minimize risks and ensure effective treatment outcomes.

Keywords

Anemia; Cancer; Chemotherapy

Índice geral

1. Introdução	1
2. Materiais e métodos	2
3. Revisão da literatura.....	3
3.1. Anemia	3
3.2. Mecanismos da anemia induzida por quimioterapia	5
3.3. Impacto clínico da anemia em doentes com cancro	6
3.4. Prevalência de anemia induzida por quimioterapia.....	6
3.5. Estratégias terapêuticas	10
4. Discussão.....	13
5. Conclusão	15
6. Referências Bibliográficas	16

Lista de tabelas

Tabela 1 - Valores normais dos parâmetros hematológicos	3
Tabela 2 - Graus de anemia, segundo o <i>National Cancer Institute</i>	6
Tabela 3 - Resumo dos estudos analisados	9
Tabela 4 - Resumo das estratégias terapêuticas	12

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

EPO – Eritropoietina

EPO-R – Recetor específico de Eritropoietina

ESAs – Agentes Estimuladores da Eritropoiese

EUA – Estados Unidos da América

Hb – Hemoglobina

HCM – Hemoglobina Corpuscular Média

IFN- γ – Interferão Gama

IL-6 – Interleucina 6

NCI – *National Cancer Institute*

OMS – Organização Mundial de Saúde

TNF- α – Fator de Necrosa Tumoral Alfa

VCM – Volume Corpuscular Médio

1. Introdução

A anemia é uma condição frequentemente observada em doentes oncológicos. Esta caracteriza-se pela diminuição da quantidade de hemoglobina circulante, fazendo com que o transporte de oxigénio não seja suficientemente adequado às necessidades fisiológicas do organismo. (1,2) Nos doentes oncológicos, a anemia pode ser classificada de duas formas diferentes, quando ocorre em manifestação da própria doença oncológica, designada anemia relacionada ao cancro, ou quando é induzida por tratamentos, como pela quimioterapia. (3,4)

É estimado que até 70% dos doentes oncológicos desenvolvam anemia durante o tratamento de quimioterapia. Embora a quimioterapia tenha como principal objetivo a destruição das células cancerígenas, esta também afeta outras células de rápida proliferação, incluindo as células precursoras eritroides localizadas na medula óssea. Além disso, a citotoxicidade da quimioterapia, especialmente a baseada em platina, pode ter efeitos sobre o sistema renal, resultando numa diminuição da produção de eritropoietina, hormona essencial para a eritropoiese. (2,4) Os sintomas clínicos mais comuns da anemia induzida por quimioterapia incluem, predominantemente, fadiga, dispneia e dificuldades de concentração, comprometendo a qualidade de vida dos doentes, e podendo interferir no sucesso do tratamento. (2,4) Observa-se uma maior prevalência de anemia em indivíduos com doenças hematológicas em comparação aos doentes com tumores sólidos. (2)

Relativamente ao tratamento, apesar de variar consoante a etiologia da anemia, este baseia-se principalmente no uso de agentes estimuladores da eritropoiese, que restauram a estimulação da medula óssea e dos precursores eritroides. (4) Além disso, são usadas outras estratégias terapêuticas, com o objetivo de aumentar a capacidade de transporte de oxigénio no sangue, como a transfusão de eritrócitos e a suplementação de ferro. (4–6) No entanto, apesar do desenvolvimento de agentes direcionados, a anemia associada ao cancro continua prevalente nos doentes neoplásicos, quer pela doença em si, quer pela indução quimioterápica. (3)

Neste sentido, este trabalho tem como objetivo descrever a influência dos tratamentos de quimioterapia no desenvolvimento de anemias em doentes oncológicos, bem como caracterizar as anemias associadas à quimioterapia, abordando os seus mecanismos fisiopatológicos, etiologia, impactos clínicos e estratégias terapêuticas.

2. Materiais e métodos

Para a realização do presente trabalho foi efetuada uma revisão bibliográfica, recorrendo às plataformas PubMed e Google Scholar. A pesquisa foi realizada utilizando as palavras-chave “chemotherapy-induced anemia” e “cancer-related anemia”, isoladamente, ou combinadas com os termos “treatment”, “etiology” e “prevalence” através do operador booleano AND, de forma a otimizar os resultados.

Na fase inicial de pesquisa, os artigos foram selecionados com base no título e resumo, sendo excluídos aqueles que não abordavam diretamente o tema em análise. Foram considerados não relevantes os estudos que abordavam anemias provocadas, exclusivamente, por outras causas (défices nutricionais, destruição eritrocitária).

Numa segunda fase, os artigos foram selecionados com base na leitura integral, sendo incluídos estudos que avaliavam a prevalência da anemia em populações oncológicas submetidas a quimioterapia, que analisavam a sintomatologia e os mecanismos fisiopatológicos específicos da anemia induzida por agentes quimioterápicos e discutiam estratégias terapêuticas utilizadas na prática clínica. Nem todos os estudos considerados relevantes abordavam de forma completa todos estes aspetos, tendo-se incluído também artigos com foco parcial.

Deste modo, foram selecionados 19 artigos, escritos em inglês, publicados entre os anos 2000 e 2025, considerados pertinentes para sustentar a análise e a discussão desenvolvidas nesta revisão bibliográfica.

3. Revisão da literatura

3.1. Anemia

A anemia é uma condição hematológica caracterizada por uma concentração de hemoglobina dois desvio padrão abaixo do valor médio da população, tendo em conta a idade e o género. (1,2) Essa redução compromete a adequada oxigenação dos tecidos, podendo manifestar-se clinicamente através de sinais como palidez da pele e das mucosas (7), e sintomas como fadiga, fraqueza, dificuldades de concentração, entre outros. (1,2,7) Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), considera-se anemia quando a concentração de hemoglobina é inferior a 13,0 g/dL em homens adultos e inferior a 12,0 g/dL em mulheres adultas (tabela 1). (1,7,8)

Tabela 1 - Valores normais dos parâmetros hematológicos

								Feminino	Masculino
		1 mês	2 meses	3-6 meses	0,5-2 anos	2-6 anos	6-12 anos	12-18 anos	12-18 anos
Hb (g/dL)	Média	14,0	11,5	11,5	12,0	12,5	13,5	14,0	14,5
	- 2SD	10,0	9,0	9,5	10,5	11,5	11,5	12,0	13,0
VCM (fL)	Média	104	96	91	78	81	86	90	88
	- 2SD	85	77	74	70	75	77	78	78
HCM (pg)	Média	34	30	30	27	27	29	30	30
	- 2SD	28	26	25	23	24	25	25	25

Morfologicamente, a anemia pode ser classificada com base no Volume Corpuscular Médio (VCM) e no conteúdo de hemoglobina dos eritrócitos, ou seja, Hemoglobina Corpuscular Média (HCM). Os valores normais e mínimos dos índices hematimétricos encontram-se descritos na tabela 1. Resumidamente, considera-se anemia microcítica quando o VCM é inferior a 80 fL, normocítica quando o VCM se situa entre 80-100 fL, e macrocítica quando o VCM é superior a 100 fL. (1,8,9)

Apesar da anemia ser uma condição de etiologia multifatorial, é possível dividi-la em três categorias, considerando os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Anemia por perda sanguínea, pode ocorrer de forma aguda, em contexto de hemorragia, ou de forma crónica, nos casos de perda gastrointestinal. Por outro lado, a anemia pode ocorrer por aumento da destruição eritrocitária, ou seja, por hemólise. Este subtipo de anemia, pode resultar de alterações intrínsecas dos eritrócitos, por hemoglobinopatias, por exemplo, ou por fatores extrínsecos ao eritrócitos, como as anemias induzidas por anticorpos, as anemias micro e macroangiopáticas. (8) Mais comuns são as anemias por diminuição da produção de eritrócitos, observadas em condições

de ferropenia, déficit de vitamina B12 e ácido fólico ou com produção inadequada de eritropoietina (EPO), frequentemente encontradas nos doentes com insuficiência renal. (1,6,8,10) Estas classificações encontram-se muitas vezes interligadas. As anemias por perda crónica estão frequentemente associadas a déficit de ferro, resultando em anemias microcíticas e hipocrómicas. Já as anemias por hemorragia aguda tendem a apresentar-se como normocíticas, enquanto as anemias por défices de vitamina B12 ou ácido fólico, resultantes de produção ineficaz, caracterizam-se, normalmente, por serem macrocíticas/megaloblásticas. (9,10)

A eritropoiese, processo responsável pela produção e maturação dos eritrócitos, ocorre predominantemente na medula óssea. (10) Este processo é altamente sensível à oxigenação dos tecidos, sendo a hipoxia detetada pelo rim, o principal estímulo fisiológico para a síntese de EPO. A EPO, produzida pelas células intersticiais do córtex renal, é o principal regulador da eritropoiese. Esta estimula os progenitores eritroides, presentes na medula óssea, ao ligar-se a recetores específicos (EPO-R), promovendo a sua proliferação e diferenciação. Além da EPO, a eritropoiese necessita de outros elementos para que este processo seja eficaz, nomeadamente, o ferro, a vitamina B12 e o ácido fólico. O ferro, na sua forma férrica (Fe^{2+}), é essencial para a síntese do grupo heme da hemoglobina. A sua deficiência leva à produção de eritrócitos com menor concentração de hemoglobina, resultando numa anemia microcítica. (2,9,10) Já a vitamina B12 e o ácido fólico, por sua vez, são fundamentais na síntese do DNA, e, conseqüentemente, na divisão celular nos precursores eritroides. A carência de qualquer um destes fatores leva à interrupção da maturação celular, resultando assim em eritrócitos maiores, anemia macrocítica. (1,9,10)

Adicionalmente, citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6), o interferão-gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) atuam como inibidores da eritropoiese. Estas citocinas reduzem a expressão do gene da EPO, suprimem a resposta dos progenitores eritroides à EPO e aumentam a síntese hepática de hepcidina - proteína reguladora que desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo do ferro. A hepcidina atua inibindo a ferroportina (proteína responsável pela exportação do ferro dos macrófagos), limitando a absorção intestinal e a libertação do ferro para a corrente sanguínea, contribuindo para o desenvolvimento de anemia, associada aos estados inflamatórios. (10)

A medula óssea é particularmente vulnerável a alterações sistemáticas. Condições como inflamação crónica, infiltração neoplásica ou doenças autoimunes podem comprometer o ambiente hematopoiético, suprimindo a produção normal de eritrócitos. Nestes casos, observa-se uma eritropoiese ineficaz, mesmo na presença de níveis adequados EPO. (9,10)

3.2. Mecanismos da anemia induzida por quimioterapia

A quimioterapia é um dos principais métodos terapêuticos aplicados no tratamento de doenças oncológicas, com o objetivo de eliminar a proliferação de células tumorais. Esta consiste na utilização de agentes citotóxicos, que interferem no ciclo celular de células com elevado índice mitótico, por um ou mais mecanismos, que, frequentemente, se encontram interligados. Estes fármacos induzem a apoptose, comprometendo diversos processos fundamentais, como a replicação do DNA e síntese proteica. (2,4)

No entanto, a quimioterapia não é seletiva e não diferencia as células tumorais das células saudáveis com elevada taxa de proliferação, como as células hematopoiéticas da medula óssea. (2) Certos agentes quimioterápicos, nomeadamente os alquilantes, antraciclinas e anti metabólitos, interferem com a replicação do DNA e com a mitose celular, reduzindo a capacidade proliferativa das células da linhagem eritroide. (11) Este efeito compromete diretamente o processo de eritropoiese e contribui para o desenvolvimento de anemia, que é, geralmente, normocítica. (2,4,11) Adicionalmente, esta terapia pode também diminuir a produção renal de EPO, devido ao efeito tóxico de alguns agentes quimioterápicos, como a platina, que afetam diretamente a função renal. (2,4)

Quer a própria doença neoplásica, como o tratamento de quimioterapia, induzem frequentemente um estado de inflamação crónica mediado por citocinas, como a IL-6, o IFN- γ e o TNF- α . O efeito inibitório destas citocinas sobre a eritropoiese, ocorre através da atuação indireta na indução da síntese hepática de hepcidina, provocando assim uma redução da disponibilidade de ferro para o processo de eritropoiese, e conseqüentemente, anemia microcítica. (4,10)

Muitas vezes, a quimioterapia também interfere com a absorção e com o metabolismo de nutrientes essenciais, devido à sintomatologia provocada, como náuseas, vômitos ou má absorção intestinal. Deste modo, são comuns os défices de ferro, vitamina B12 e de ácido fólico durante o tratamento. (4,9,10)

A anemia induzida por quimioterapia resulta, na maioria dos casos, da interação complexa entre os vários mecanismos referidos, dificultando a abordagem terapêutica. É uma complicação hematológica frequentemente diagnosticada em cerca de 70% dos casos de indivíduos submetidos ao tratamento com quimioterapia. (2) Deste modo, o *National Cancer Institute* (NCI), dos Estados Unidos, desenvolveu uma escala de classificação da anemia, através dos critérios estabelecidos no sistema *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) e com base nos níveis de hemoglobina circulante e, de modo a permitir uma avaliação padronizada. Esta escala compreende 5 graus, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Graus de anemia, segundo o *National Cancer Institute*

	Níveis de Hemoglobina (g/dL)	Descrição
Grau 1	10 – 12 g/dL nas Mulheres 10 – 14 g/dL nos Homens	Anemia Ligeira
Grau 2	8 – 10 g/dL	Anemia Moderada
Grau 3	6,5 – 8 g/dL	Anemia Grave
Grau 4	< 6,5 g/dL	Risco de vida
Grau 5	-	Morte

3.3. Impacto clínico da anemia em doentes com cancro

Os impactos clínicos da anemia induzida, por quimioterapia, ou decorrente da própria doença oncológica, são bastante relevantes e influenciam diretamente a qualidade de vida e a tolerância ao tratamento. A diminuição dos níveis de hemoglobina, compromete o transporte de oxigénio para os tecidos, resultando em sintomas como fadiga, dispneia, dificuldades de concentração, anorexia, taquicardia, entre outros. Além disso, a presença de anemia pode reduzir a tolerância dos doentes à quimioterapia, levando à necessidade de ajustes na dosagem ou até a interrupções temporárias do tratamento, podendo comprometer a eficácia do mesmo. (4,12)

3.4. Prevalência de anemia induzida por quimioterapia

A prevalência da anemia induzida por quimioterapia tem sido amplamente estudada em diferentes contextos clínicos e geográficos, evidenciando-se como uma complicação frequente e muitas vezes subvalorizada no tratamento oncológico.

Num estudo desenvolvido por Kitano T. et al (2007), no Japão, que incluiu 83 participantes inicialmente não anémicos, diagnosticados com cancro da mama, pâncreas, colorretal e estômago, verificou-se que 60 indivíduos (72%) desenvolveram anemia durante o tratamento de quimioterapia. A classificação da gravidade da anemia foi realizada com base nos critérios do NCI, demonstrando predominância de anemia leve a moderada: 45 pacientes desenvolveram anemia de grau 1, 9 de grau 2, 5 de grau 3 e 1 participante apresentou anemia de grau 4. Além disso, verificou-se uma maior prevalência da anemia em indivíduos com cancro colorretal, seguido do cancro pancreático. (13)

Cheng K. et al (2012), estudaram 220 doentes com tumores sólidos recentemente diagnosticados, e com ausência de anemia no momento de diagnóstico, e verificou-se que, após, pelo menos, dois ciclos de quimioterapia, 63,2% (139 em 220) dos doentes desenvolveram anemia, verificando-se uma maior prevalência nos doentes com cancro do esófago (86,4%) e cancro do pulmão (80,3%). Neste estudo, em termos de género, os homens apresentaram uma taxa de anemia mais elevada (70,5%) em comparação com as mulheres (54,1%). Além disso, regimes de quimioterapia com platina estiveram significativamente associados a um maior risco de anemia.(14)

Um outro estudo conduzido por Steegmann J. L. et al. (2012), em Espanha, incluiu 214 pacientes com neoplasias não mieloides (cancro da mama, gastrointestinal e do pulmão), submetidos a diversas terapias, sendo a predominante a quimioterapia. A prevalência global de anemia foi de 48,1%, sendo 31% dos casos sintomáticos. Na maioria dos doentes, foi diagnosticada anemia leve (42%), seguida por anemia moderada (5,6%) e severa (0,5%). Os dados indicaram uma associação significativa entre o tipo de tratamento e a ocorrência de anemia, com maior prevalência em doentes submetidos a quimioterapia à base de platina. Além disso, 58% dos pacientes apresentavam anemia no quarto ciclo de quimioterapia. (15)

No estudo desenvolvido por Muñoz-Langa J. et al (2015), na Espanha, analisaram a ocorrência de anemia induzida por quimioterapia em doentes com cancro do pulmão. Dos 349 doentes, 64 (18,3%) já apresentavam anemia antes do início do tratamento de quimioterapia, enquanto 230 (80,7%) desenvolveram anemia durante o curso do mesmo. Sendo que, 49,1% desenvolveu anemia ligeira, 25,6% anemia moderada e 6% anemia grave. Verificou-se ainda que a incidência da anemia aumentava progressivamente com o número de ciclos de quimioterapia, sendo que, 1,4% dos doentes desenvolveram anemia após dois ciclos, 28,4% após três ciclos, 55,1% após quatro ciclos, 67,4% após cinco ciclos e 80,7% no final do tratamento, ou seja, após o sexto ciclo.(16)

Em 2016, nos Estados Unidos da América, foi desenvolvido um estudo por Xu H. et al, com 4426 participantes diagnosticados com cancro da mama, pulmão, colorretal, estômago e ovário. Os resultados revelam que 89,5% (3962) desenvolveram anemia durante o tratamento quimioterápico. A maioria dos casos classificada como anemia de grau 1 (58%), seguido de anemia de grau 2 (34%), grau 3 (8%) e grau 4 (<1%), conforme os critérios do NCI. Observou-se também predominância do tipo morfológico microcítico (85%). Quanto ao regime quimioterápico, a maior incidência de anemia foi verificada nos doentes com cancro do ovário, que receberam quimioterapia à base de platina, sendo que 59,2% dos casos de anemia de grau 2, ou superior, ocorreram neste grupo. Adicionalmente, verificou-se um aumento progressivo da prevalência de anemia ao longo dos ciclos de tratamento, passando de 59% no primeiro ciclo para 83% no quinto. (17)

No trabalho desenvolvido por Wondm A. S. et al (2024), na Etiópia, incluiu 402 doentes oncológicos. A amostra englobava tanto indivíduos com tumores sólidos (mama e cervical), quanto com neoplasias hematológicas (linfoma não-Hodgkin e leucemia linfoblástica aguda), todos submetidos a tratamentos de quimioterapia. A prevalência global de anemia induzida por quimioterapia foi de 75,4% (303). Entre estes, 51,8%, 26,1%, 18,5% e 3,6% desenvolveram anemia de grau 1, 2, 3 e 4, respetivamente, sendo, maioritariamente do tipo normocítica e normocrómica. A análise multivariada identificou diversos fatores estatisticamente significativos associados ao desenvolvimento de anemia, destacando-se o maior risco entre doentes com cancro hematológico e a presença de metástases ósseas.(18)

A tabela 3 resume os dados das investigações descritas. Na sua análise comparativa verifica-se uma maior incidência de estudos em tumores sólidos, destacando-se o cancro do pulmão e o cancro da mama, ambos presentes em quatro dos seis estudos analisados. Seguidos dos tumores gastrointestinais, colorretal, estômago e esófago. Apenas um estudo incluiu doentes com neoplasias hematológicas, evidenciando uma lacuna na investigação deste grupo específico.

A prevalência de anemia variou entre 48,1% e 89,5%, ou seja, uma média de, aproximadamente, 71,5%, confirmando que esta condição hematológica é uma complicação muito frequente em doentes oncológicos submetidos a tratamento quimioterápico.

Quanto à gravidade da anemia, verificou-se na maioria dos estudos uma predominância dos casos de grau 1 e grau 2, e, apesar de menos frequentes, foram identificados também casos de anemia de grau 3 e grau 4, principalmente associados à progressão do número de ciclos de quimioterapia.

Outra observação relevante é a progressão da anemia com o número de ciclos de quimioterapia. Vários estudos evidenciam que a prevalência e a gravidade da anemia tendem a aumentar à medida que os ciclos de quimioterapia aumentam. No estudo de Muñoz-Langa et al. (2015), foi registada uma evolução clara, sendo que apenas 1,4% dos doentes apresentavam anemia após dois ciclos de quimioterapia, 28,4% após três ciclos, 55,1% após quatro, 67,4% após cinco e 80,7% após o sexto ciclo.

As principais causas da anemia identificadas nos estudos centram-se, sobretudo, na utilização de quimioterapia à base de platina, associada a uma maior prevalência e gravidade da anemia. Apenas dois estudos descrevem o tipo morfológico predominante. Xu et al. (2016) relatam predominância da anemia microcítica, e identificam uma forte associação entre o desenvolvimento de anemia e o uso de fármacos à base de platina.

Tabela 3 - Resumo dos estudos analisados

	População (n)	Tipos de cancro	Prevalência da anemia	Gravidade da anemia	Observações
Kitano T. et al (2007, Japão)	83	Tumores sólidos: mama, pâncreas, colorretal e estômago	72% (60)	G1: 45 G2: 9 G3: 5 G4: 1	Maior prevalência: cancro colorretal e pancreático
Cheng K. et al (2012, China)	220	Tumores sólidos: pulmão, gastrointestinal, esófago, nasofaringe e mama	63,2% (139)	-	Maior prevalência: esófago e pulmão Maior risco: homens; quimioterapia à base de platina
Steegmann J. L. et al. (2012, Espanha)	214	Tumores sólidos: mama, gastrointestinal e pulmão	48,1% (103)	G1: 90 G2: 12 G3: 1	Maior risco: quimioterapia à base de platina
Muñoz-Langa J. et al (2015, Espanha)	349	Tumor sólido: pulmão	80,7% (230)	G1: 140 G2: 73 G3: 17	Aumento da prevalência de anemia ao longo dos ciclos de quimioterapia
Xu H. et al (2016, EUA)	4426	Tumores sólidos: mama, pulmão, colorretal, estômago e ovário	89,5% (3962)	G1: 2298 G2: 1347 G3: 316 G4: 1	Maior risco: quimioterapia à base de platina Aumento da prevalência de anemia ao longo dos ciclos de quimioterapia Prevalência de anemia microcítica
Wondm A. S. et al (2024, Etiópia)	402	Tumores sólidos: mama e cervical; Neoplasias hematológicas: linfoma não-Hodgkin e leucemia linfoblástica aguda	75,4% (303)	G1: 157 G2: 79 G3: 56 G4: 11	Maior risco entre pacientes com cancro hematológico Prevalência de anemia macrocítica e normocítica

Por sua vez, Wondm et al. (2024), relatam uma prevalência maior da anemia normocítica e normocrômica, particularmente entre doentes com neoplasias hematológicas e metástases ósseas, sugerindo um comprometimento direto da medula óssea como fator principal. Os restantes estudos não especificam a morfologia da anemia, o que limita a comparação direta.

De forma geral, a anemia induzida por quimioterapia apresenta elevada prevalência, e tende a agravar ao longo do tratamento. Estes dados reforçam a necessidade de intervenções terapêuticas adaptadas e individualizadas a cada doente.

3.5. Estratégias terapêuticas

O tratamento da anemia induzida por quimioterapia tem como principal objetivo aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do doente.(2) Para isso, é fundamental que a abordagem terapêutica seja individualizada, tendo em conta a etiologia da anemia, quando identificável, a gravidade da mesma e a sintomatologia apresentada. (2,5)

As principais estratégias terapêuticas utilizadas atualmente são as transfusões eritrocitárias, o uso de agentes estimulantes da eritropoiese (ESAs) e a suplementação férrica (oral ou intravenosa). (2–5)

As transfusões de concentrados eritrocitários são indicadas em doentes com anemias moderadas a grave e com sintomatologia severa. Esta estratégia terapêutica permite uma correção rápida da anemia, sendo que uma unidade transfundida pode aumentar os níveis de hemoglobina em 1 g/dL. (2,4) Contudo, esta abordagem não trata a causa da anemia, e está bastante associada a diversos riscos, como reações hemolíticas, aloimunização e eventos trombóticos. (3,4)

Quanto aos agentes estimulantes da eritropoiese, estes têm sido amplamente utilizados para corrigir anemias e melhorar a qualidade de vida do doente, reduzindo a necessidade de transfusões sanguíneas. (5) Estes têm como objetivo estimular a medula óssea a produzir eritrócitos, e, consequentemente, aumentar o valor de hemoglobina. O seu uso é recomendado em doentes com anemias sintomáticas, com valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dL. (2,4,5) No entanto, também apresenta alguns riscos associados, como eventos tromboembólicos. Este risco está associado, sobretudo, ao aumento do hematócrito, o que leva a um aumento da viscosidade sanguínea, favorecendo a formação de trombos. O risco torna-se mais significativo quando os níveis de hemoglobina ultrapassam os valores alvo. (4)

Os ESAs são categorizados de acordo com a sua duração de ação, em duas categorias, os de curta duração, como a epoetina alfa, e os de longa

duração, como a darbepoetina alfa.(2,4) A epoetina alfa possui um tempo de semi-vida mais curto e, por isso, requer uma administração frequente, todas as semanas. A darbepoetina alfa, apresenta um tempo de semi-vida mais prolongado, o que permite uma administração mais espaçada, com intervalos de duas a três semanas. Ambos demonstram eficácia no aumento dos níveis de hemoglobina, embora os de curta duração possam, por vezes, promover um aumento mais rápido nos níveis de hemoglobina quando utilizados corretamente. (4,19)

A suplementação férrica desempenha um papel cada vez mais importante no tratamento de anemia induzida por quimioterapia, uma vez que a deficiência de ferro é altamente prevalente nesta população. O ferro é um componente essencial na produção de hemoglobina, sendo indispensável para a eritropoiese eficaz. (2,4,5)

Esta abordagem terapêutica pode ser administrada por via oral ou intravenosa, sendo a escolha influenciada por diversos fatores clínicos, como o grau de anemia, o grau da insuficiência de ferro, o estado inflamatório e a presença de comorbidades gastrointestinais que possam comprometer a absorção intestinal do ferro. Embora a via oral possa ser considerada em casos leves e em doentes sem inflamação ou intolerância gastrointestinal, a administração intravenosa é geralmente mais eficaz. (2,4)

A suplementação férrica é utilizada em associação com os ESAs, já que a sua eficácia depende da disponibilidade de ferro no organismo. Estudos demonstram que a combinação de ESA com ferro intravenoso melhora significativamente a resposta hematológica, reduz a dose necessária de ESA e diminui a necessidade de transfusões. (2,4,19)

A tabela 4 apresenta um resumo das principais estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento da anemia induzida por quimioterapia, incluindo as suas indicações, vantagens, desvantagens e observações.

Tabela 4 - Resumo das estratégias terapêuticas utilizadas no tratamento de anemias induzidas por quimioterapia

	Quando aplicar	Vantagens	Desvantagens	Observações
Transfusão eritrocitária	Anemia moderada/grave Sintomatologia severa	Correção rápida da hemoglobina	Reações hemolíticas Aloimunização Eventos trombóticos	Não corrige a causa da anemia
Agentes estimulantes da eritropoiese (ESAs)	Anemia moderada Doentes assintomáticos	Estimula eritropoiese Reduz o número de transfusões	Eventos tromboembólicos	Requer quantidades de ferro adequadas
Suplementação férrica oral	Deficiência de ferro leve Ausência de inflamação	Fácil administração	Baixa absorção em casos de inflamação	-
Suplementação férrica intravenosa	Deficiência de ferro agravada	Atuação rápida	-	Geralmente combinada com ESAs

4. Discussão

A anemia induzida por quimioterapia é uma complicação hematológica frequente em doentes oncológicos, com implicações clínicas significativas. A sua elevada prevalência, influência negativa sobre a qualidade de vida e interferência no tratamento fazem com que ela seja uma preocupação na prática clínica. A presente revisão permite compreender de forma abrangente os diferentes mecanismos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos desta anemia.

Do ponto de vista etiológico, os dados corroboram que a anemia é multifatorial. A quimioterapia compromete diretamente a eritropoiese, ao afetar as células progenitoras eritroides na medula óssea e, de forma indireta, ao reduzir a produção de eritropoietina, devido à sua nefrotoxicidade. Paralelamente, citocinas inflamatórias, induzidas pela própria doença ou pelo tratamento, contribuem para a disfunção do metabolismo do ferro, agravando o quadro da anemia. Adicionalmente, défices nutricionais, como os de vitamina B12 e ácido fólico, acentuam o problema.

Entre os estudos analisados, a prevalência da anemia varia entre 48,1% e 89,5%. O estudo de Xu et al. (2016), nos Estados Unidos, reporta uma das maiores incidências (89,5%), com predominância de anemia ligeira, um padrão que se repetiu em diversos estudos, como o de Kitano et al. (2007), no Japão, e o de Muñoz-Langa J. et al (2015), na Espanha. Além disso, os estudos de Muñoz-Langa et al. (2015) e Xu et al. (2016) demonstraram um aumento da prevalência da anemia com o número de ciclos de quimioterapia, atingindo 80,7% dos doentes no sexto ciclo e 83% no quinto, respetivamente. Este padrão sugere que a anemia induzida por quimioterapia é, muitas vezes, acumulativa, o que reforça a necessidade de monitorização hematológica contínua ao longo do tratamento.

Outro fator relevante é o tipo de neoplasia, uma vez que, nos estudos analisados, os cancros do pulmão, esófago, colorretal e ovário apresentaram as maiores taxas de anemia induzida por quimioterapia. Embora apenas o estudo de Wondm et al. (2024) tenha abordado os tumores hematológicos, os resultados demonstraram um risco elevado para o desenvolvimento de anemia, sobretudo na presença de metástases ósseas.

Além disso, os regimes quimioterápicos à base de platina foram consistentemente associados a maior risco e gravidade de anemia, como evidenciado nos estudos de Cheng et al. (2012), Steegmann et al. (2012) e Xu et al. (2016). A toxicidade destes agentes justifica a associação, sublinhando a importância da escolha dos fármacos e da vigilância laboratorial.

Um aspeto particularmente notável é que, embora os estudos incluídos nesta revisão abranjam um intervalo temporal considerável, desde 2007 até

2024, a prevalência da anemia permanece consistentemente elevada. Isto revela que, apesar da contínua evolução da ciência e do aparecimento de terapias mais modernas, a anemia induzida por quimioterapia continua a ser uma complicação comum e pouco controlada.

As estratégias terapêuticas mais utilizadas – transfusões, ESAs e suplementação de ferro – apresentam vantagens e limitações, observando-se ainda uma lacuna na aplicação consistente destas abordagens, sugerindo assim, a necessidade de uma maior sensibilização e padronização nos protocolos de tratamento e monitorização da anemia induzida por quimioterapia.

Em síntese, a anemia induzida por quimioterapia é uma condição complexa, com etiologia multifatorial e impacto clínico relevante. A análise dos estudos internacionais confirma a sua alta prevalência, tendência de agravamento ao longo do tratamento, e associação a determinados tipos de tumores e regimes farmacológicos.

5. Conclusão

A anemia induzida por quimioterapia é uma complicação frequentemente diagnosticada em doentes oncológicos, com impacto negativo na qualidade de vida e na eficácia do tratamento. Resulta de múltiplos fatores, incluindo a toxicidade dos fármacos, inflamação crónica e défices nutricionais. A subutilização das terapias disponíveis levanta preocupações sobre a necessidade de uma abordagem mais sistematizada e individualizada. A sua elevada prevalência reforça a implementação de protocolos de rastreio precoces, uma monitorização contínua e estratégias terapêuticas adequadas às características de cada doente, de modo a garantir uma melhor qualidade de vida e a continuidade eficaz do tratamento oncológico.

6. Referências Bibliográficas

1. Newhall DA, Oliver R, Lugthart S. Anaemia: A disease or symptom? *Neth J Med.* 2020;78(3).
2. Bryer E, Henry D. Chemotherapy-induced anemia: etiology, pathophysiology, and implications for contemporary practice. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine.* 2018 Nov;6:21–31.
3. Gilreath JA, Rodgers GM. How I Treat Series ANEMIA How I treat cancer-associated anemia. *The American Society of Hematology* [Internet]. 2020 Aug;136(7). Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/7/801/1752710/bloodbld2019004017c.pdf>
4. Madeddu C, Neri M, Sanna E, Oppi S, Macciò A. Experimental drugs for chemotherapy-and cancer-related anemia. *J Exp Pharmacol.* 2021 Jun;13:593–611.
5. Abdel-Razeq H, Hashem H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia. Vol. 145, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2020.
6. George M. Rodgers III MP, Pamela Sue Becker MP, Morey Blinder M, David Cella P, Asher Chanan-Khan M, Charles Cleeland P, et al. Cancer and Chemotherapy Induced Anemia. *Journal of The National Comprehensive Cancer Network.* 2012;10(5).
7. A. Victor Hoffbrand, Paul A. H. Moss. *Hoffbrand's Essential Haematology.* 7th ed. Wiley Blackwell; 2016. 12–26 p.
8. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Vol. 1450, *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 15–31.
9. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. Vol. 15, *World Journal of Gastroenterology.* Baishideng Publishing Group Co; 2009. p. 4627–37.
10. Hodges VM, Rainey S, Lappin TR, Maxwell AP. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. Vol. 64, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2007. p. 139–58.
11. Caley A, Jones R. *Surgery.* Vol. 30:4. Elsevier; 2012. 186–190 p.
12. Muthanna FMS, Hassan BAR, Karuppanan M, Ibrahim HK, Mohammed AH, Abdulrahman E. Prevalence and Impact of Fatigue on Quality of Life (QOL) of Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 24, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2023. p. 769–81.

13. Kitano T, Tada H, Nishimura T, Teramukai S, Kanai M, Nishimura T, et al. Prevalence and incidence of anemia in Japanese cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Int J Hematol*. 2007 Jul;86(1):37–41.
14. Cheng K, Zhao F, Gao F, Dong H, Men HT, Chen Y, et al. Factors potentially associated with chemotherapy-induced anemia in patients with solid cancers. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012;13(10):5057–61.
15. Steegmann JL, Sánchez Torres JM, Colomer R, Vaz A, López J, Jalón I, et al. Prevalence and management of anaemia in patients with non-myeloid cancer undergoing systemic therapy: A Spanish survey. *Clinical and Translational Oncology*. 2013 Jun;15(6):477–83.
16. Muñoz-Langa J, De Castro J, Gascó P, Sanchez A, Esteban E, Gasent JM, et al. Chemotherapy-associated anemia in patients with lung cancer: An epidemiological, retrospective and multicenter study. *Future Oncology*. 2015 Jun 1;11(11):1665–74.
17. Xu H, Xu L, Page JH, Cannavale K, Sattayapiwat O, Rodriguez R, et al. Incidence of anemia in patients diagnosed with solid tumors receiving chemotherapy, 2010-2013. *Clin Epidemiol*. 2016 Apr 18;8:61–71.
18. Wondm SA, Dagne SB, Gubae K, Tesfaye TC, Tamene FB. Determinants of anemia among patients receiving cancer chemotherapy in Northwest Ethiopia. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11.
19. Gilreath JA, Stenehjem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):203–12.