

Anemia das doenças crónicas

Anaemia of chronic diseases

Gabriela Sousa*, Teresa Alfaiate**, Mário Rui Ferreira***, Teresa Carvalho****, António Veiga e Moura*****

Resumo

Os autores revêem e discutem os progressos e conceitos actuais de um grupo de anemias que acompanham uma variedade de doenças crónicas e, por isso, é denominado "Anemia das Doenças Crónicas".

O interesse deste tipo de anemias advém do facto de ser a principal causa de anemia em doentes hospitalizados e do seu tratamento passar pela resolução da doença subjacente.

O principal mecanismo patogénico é o bloqueio na reutilização do ferro hemático, que é provocado pela libertação de interleuquinas e outros mediadores de inflamação, em resposta à lesão tecidual crónica.

Em termos de diagnóstico diferencial, o problema coloca-se com a anemia por défice de ferro, da qual deve ser distinguida, dadas as diferentes condutas terapêuticas.

Analizaremos, ainda, as possibilidades terapêuticas da eritropoietina.

Palavras chave: anemia, doença crónica, macrófagos, interleuquinas, patogenia e eritropoietina

Abstract

The authors review and discuss the current concepts concerning anaemia which coexists with multiple chronic diseases, denominated "Anaemia of Chronic Diseases". This is the most common form of anaemia in hospitalised medical patients. It seldom requires treatment as it normally resolves once the underlying disease has been successfully

controlled.

The most important pathogenic mechanism is a block in the re-utilisation of haemoglobin iron. A mechanism, mediated by the release of interleukins and other inflammation mediators, in response to tissue damage.

In terms of differential diagnosis, the problem is to distinguish between "Anaemia of Chronic Diseases" and "Sideropenic Anaemia" as the appropriate treatment differs.

The therapeutic role of erythropoietin is discussed.

Key words: Anaemia, chronic disease, macrophages, interleukins, pathogenesis, erythropoietin

Introdução

O termo *Anemia das doenças crónicas* utiliza-se para definir a anemia que se acompanha de lesão tecidual crónica, como a que ocorre na infecção crónica, nas doenças inflamatórias, traumatismos ou neoplasias.

Este tipo de anemia, se bem que apareça em transtornos muito diferentes (Quadro 1), tem uma patogenia e características comuns. Ao contrário, a fisiopatologia da anemia

Quadro 1

Doenças inflamatórias crónicas:

Artrite reumatóide
Lupus eritematoso sistémico
Sarcoidose
Traumatismos

Doenças infecciosas crónicas:

Tuberculose
Pielonefrite
Osteomielite
Infecções fúngicas crónicas (Aspergilose)
Endocardite bacteriana subaguda
Síndrome de imunodeficiência adquirida
Outras

Neoplasias:

Linfomas malignos
Carcinomas

Doenças associadas a anemia das doenças crónicas

devida a doença endócrina, renal ou hepática, é diferente, pelo que não é englobada nesta denominação. Contudo, dado o interesse clínico desse outro grupo de anemias, a sua abordagem será feita mais adiante.

A anemia associada a doenças crónicas, geralmente apresenta-se como uma *anemia normocrómica e normocítica*,

* Interna do Internato Complementar de Oncologia Médica

** Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

*** Chefe de Serviço de Medicina Interna

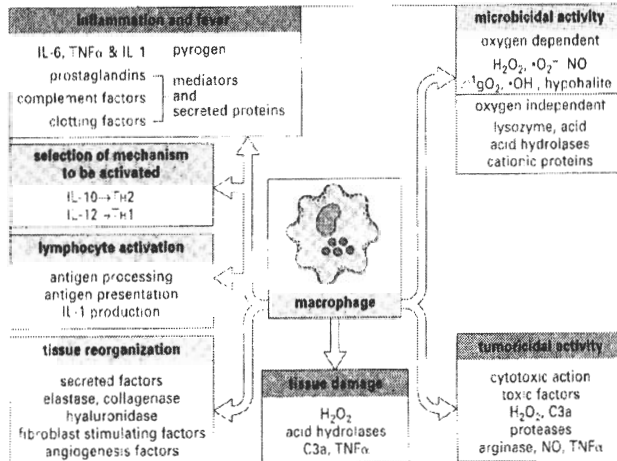
**** Interna do Internato Complementar de Oncologia Médica

***** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Coimbra

Recebido para publicação a 23.03.98

Fig. 1



O papel central dos macrófagos na imunidade e inflamação. Os macrófagos e os seus produtos são importantes, quer na indução da resposta inflamatória, quer na reorganização e reparação tecidual. Na figura mostram-se estes diferentes efeitos (Adaptado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Immunology. London: Mosby, 1996: p9.8).

com *hipossideremia plasmática* e, paradoxalmente, com *aumento dos depósitos de ferro*.

A sua gravidade pode ser moderada, com concentrações sanguíneas de hemoglobina que variam entre 7 e 11 g/dl, embora só raramente inferiores a 9 g/dl.

É a segunda causa mais frequente de anemia, logo a seguir à anemia ferropénica, sendo a causa mais frequente em doentes hospitalizados.

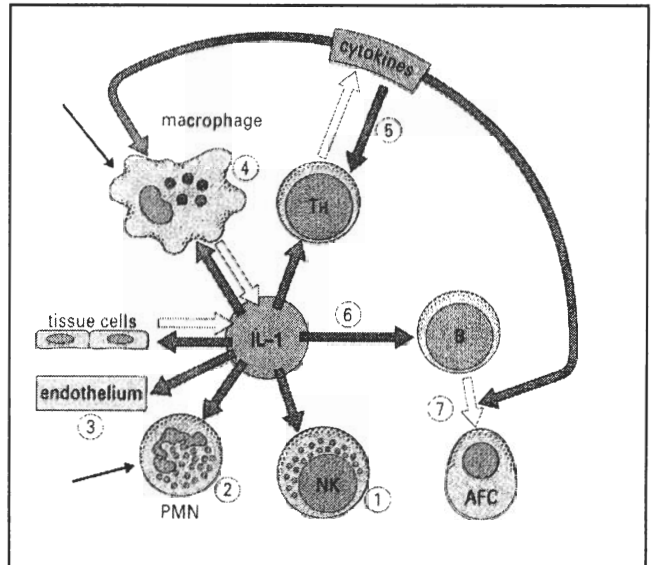
Patogenia

Entre os mecanismos patogénicos responsáveis pelo aparecimento da anemia associada às doenças contam-se os seguintes: diminuição do tempo de sobrevida eritrocitário, eritropoiese ineficiente e alteração do metabolismo do ferro.

Este último é um mecanismo fundamental, já que condiciona uma eritropoiese deficitária em ferro, por dificuldade da sua captação pelos eritroblastos. Todos estes mecanismos são desencadeados pela lesão tecidual (infecção, neoplasia, inflamação) que leva à produção pelo organismo de uma resposta imunitária, resposta essa que tem no centro de todos os acontecimentos a actividade macrofágica (Fig. 1), com a libertação de citoquinas. O papel destas citoquinas (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrose tumoral, interferons) cada vez se conhece melhor, e são as principais responsáveis pelas alterações fisiopatológicas que conduzem em última estância à anemia (Fig. 2 e 3)^{1,2,4-6}.

Há dados que nos permitem afirmar que toda esta actividade do sistema imune constitui um mecanismo de protecção contra a invasão neoplásica ou por microrganismos patogénicos^{2,4,7,8}.

Fig. 2



Acções da Interleucina-1

A IL-1 produzida por diferentes tipos de células, possui vários efeitos, quer sobre os macrófagos, quer sobre outras células mediadoras da resposta imune. Na figura indica-se com seta de cor preta, as duas principais acções da IL-1 sobre os macrófagos, e a partir dos quais é secretada, e sobre os PMN, promovendo a sua desgranulação (Adaptado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Immunology. London: Mos-

Diminuição da sobrevida eritrocitária

O tempo de vida eritrocitária está ligeiramente diminuído (80 a 90 dias)^{2,4,6}, por um mecanismo extracorpúscular, fundamentalmente devido à maior actividade fagocítica dos macrófagos e está em relação com o aumento de secreção da interleucina-1^{2,3} (Fig. 2).

Este facto é demonstrado quando estas hemácias são colocadas em receptores sem qualquer doença sistémica, adquirindo então sobrevidas normais⁹.

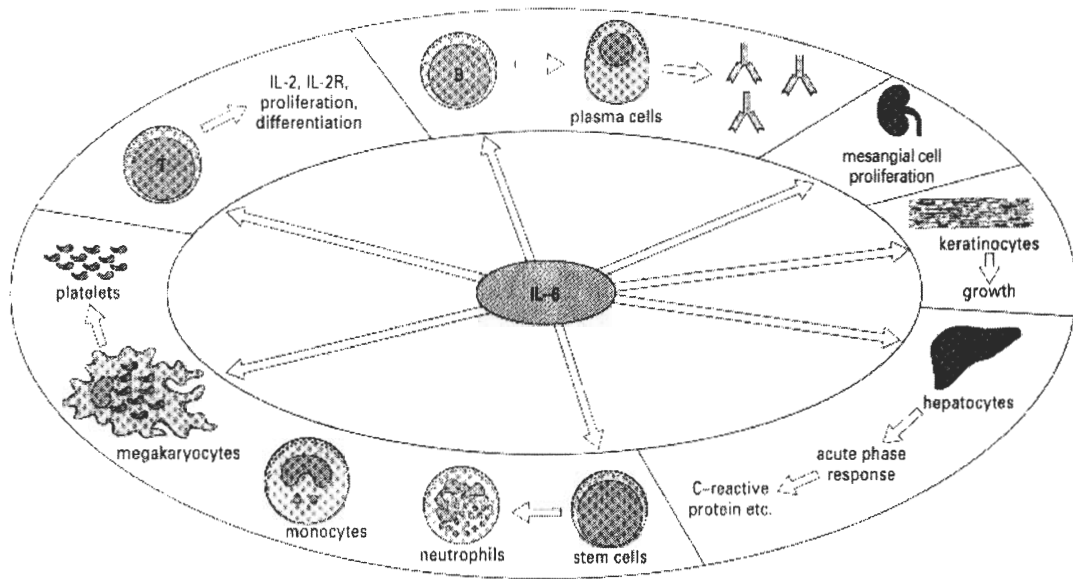
Eritropoiese ineficiente

Neste tipo de anemia não se produz a resposta compensadora da medula óssea, como que existindo uma inibição da eritropoiese.

Inicialmente pensava-se que existia uma resistência relativa à eritropoietina nestes doentes. Contudo, estudos recentes mostraram resultados contraditórios^{2,5,10}. Enquanto alguns autores encontram como causa primária da anemia um défice de resposta da medula óssea à eritropoietina, havendo níveis sanguíneos compatíveis com o grau de anemia⁵, outros encontram doentes com níveis baixos e doentes com níveis normais, havendo, em qualquer dos casos, uma resposta adequada dos progenitores hematopoiéticos à eritropoietina⁴.

Há ainda outros estudos que relacionam a inibição da eritropoiese à interleucina-1, TNF, e interferons, dada a sua capacidade para inibir o crescimento dos progenitores

Fig. 3



Acções da Interleucina-6.

A IL-6 possui diferentes efeitos, tanto sobre progenitores hematopoiéticos (stem cells, megakaryocytes), linfócitos T e B, como sobre outros tecidos (hepatócitos e fibrócitos), levando à resposta tecidual inflamatória, destacando-se o aumento das proteínas de fase aguda (Adaptado de Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Immunology. London: Mosby, 1996;

eritropoiéticos formadores de colónias (CFU-E), quer seja de forma sinérgica ou sequencial^{2,4,5,11} (Fig. 4).

Alteração do metabolismo do ferro

A presença de baixos níveis de ferro no plasma, apesar deste se encontrar em quantidade adequada a nível dos depósitos, indica uma profunda alteração do metabolismo do mesmo.

O parâmetro mais importante é a diminuição da libertação tecidual de ferro, que conduz à diminuição dos seus níveis circulantes e, por conseguinte, a uma menor disponibilidade para a eritropoiese (Fig. 4)^{2, 5-7,12}.

A interleucina-1, uma citocina libertada pelo sistema monocítico-macrofágico, é um importante mediador de resposta de fase aguda e, entre as diferentes acções que desempenha na resposta imunitária, promove a desgranulação dos granulócitos polimorfonucleares (PMN)¹³ (Fig. 2), e estes libertam dos seus grânulos uma proteína – lactoferrina – que, embora muito semelhante à transferrina, tem maior afinidade para o ferro, mas ao contrário da transferrina, não consegue incorporar nos eritroblastos. Isto implica que o ferro que está ligado à lactoferrina não se utilize na eritropoiese, sendo finalmente captado pelos macrófagos e acumulado no seu interior (Fig. 4).

Por outro lado, a hipossideremia plasmática, associada à secreção de interleucina-1, estimula a síntese de apoferritina que, ao aumentar a sua concentração, favorece a imobilização do ferro dentro dos macrófagos.

Em consequência desta acumulação, há uma maior des-

naturação da ferritina, que se converte em hemossiderina (para o que também contribui o aumento dos mediadores da resposta inflamatória). Assim, vamos ter um aumento da porção intracelular de ferro em forma de hemossiderina, cujo resultado é a menor disponibilidade do ferro. Também se encontra uma diminuição da concentração de transferrina livre, quer por diminuição da produção, quer por aumento da sua captação pelos macrófagos activados⁴.

Todas estas alterações levam à diminuição do ferro sérico e à acumulação de ferro intracelularmente.

Clínica

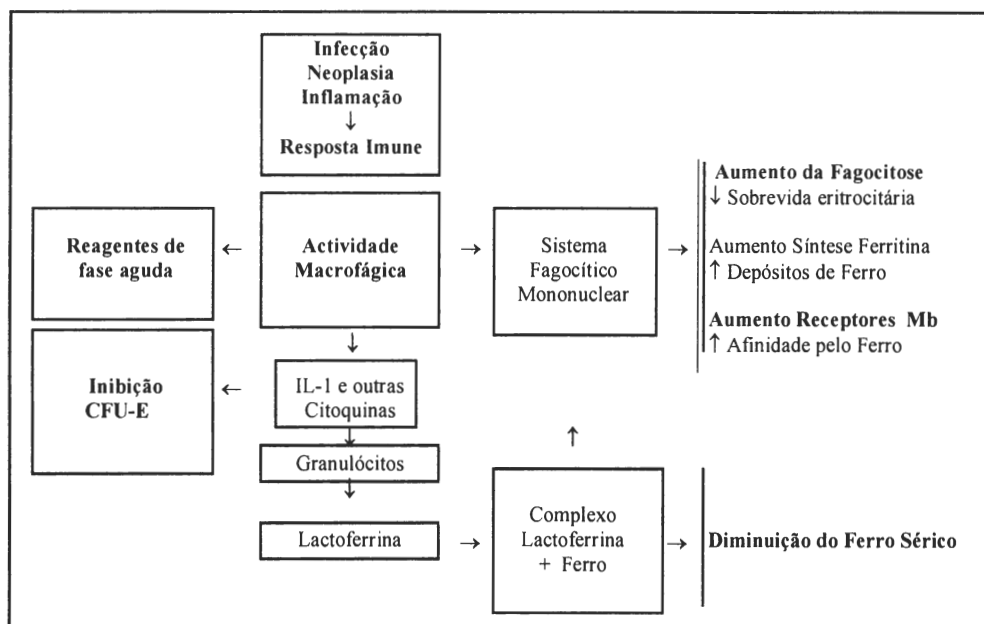
O principal problema clínico perante uma anemia é a hipoxemia. Contudo, neste tipo de anemia, que na maioria dos casos é leve e de início insidioso, o organismo tolera os baixos níveis de hemoglobina que se podem observar, pelo que na maior parte dos casos só se observam os sintomas da doença subjacente^{2,3,10,15}.

Podemos no entanto observar um síndrome constitucional, com palidez, astenia, taquicardia, anorexia e emagrecimento.

Avaliação laboratorial (Quadro 2)

A anemia das doenças crónicas descreve-se como normocrómica e normocítica. Contudo 30 a 50% dos doentes apresentam eritrócitos hipocrómicos, com uma concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) inferior a 31 g/dl e microcíticos e com um volume corpuscular médio (VCM) menor que 80 fl.O índice de distribuição celular

Fig. 4



Esquema patogénico da anemia das doenças crónicas

(RDW) é normal ou quase normal, a contagem absoluta de reticulócitos é normal ou baixa, a protoporfirina eritrocitária livre encontra-se elevada e os leucócitos e plaquetas podem não estar alterados, dependendo da doença subjacente. O principal dado laboratorial na avaliação desta anemia é a diminuição da concentração sérica do ferro.

A concentração da transferrina e da capacidade total de fixação do ferro (TIBC) são moderadamente baixas. A ferritina sérica, que reflete os depósitos totais de ferro, pode ser normal ou ligeiramente aumentada, sendo este um dado fundamental para o diagnóstico.

Encontramos ainda um aumento das proteínas de fase aguda (globulina, C3, haptoglobina, (1 anti-tripsina, fibrinogénio, orosomucóide). A elevação destas proteínas condiciona o aumento da velocidade de sedimentação, tão frequentemente observado, e que pode estar correlacio-

Quadro 2

- Hemograma com contagem de reticulócitos
- Esfregaço de sangue periférico
- Estudo da cinética do ferro (ferro sérico, ferritina, transferrina)
- Doseamento de proteínas de fase aguda e VS
- Medulograma (coloração de Perls)

Avaliação laboratorial da anemia das doenças crónicas

nada com a severidade da anemia¹³.

A realização de medulograma deve ficar reservada para casos duvidosos ou quando se suspeita de infiltração medular. A informação que nos dá o medulograma é relativa ao seu conteúdo em ferro e ao padrão caracteristicamente assumido com a coloração de Perls, em que se observa diminuição do número de sideroblastos e a existência de macrófagos medulares com excesso de ferro – padrão este apenas observado neste tipo de anemia.

Diagnóstico diferencial

O principal problema diagnóstico coloca-se com a anemia ferropénica, sendo o tubo digestivo o principal responsável pelas perdas patológicas de sangue (úlceras pépticas, gastrite, hemorróidas, angiodisplasia do cólon e adenocarcinoma do cólon). Assim, deve proceder-se à pesquisa de sangue oculto nas fezes (coloração com guayaco) em seis tempos distintos, juntamente com uma exploração digital do recto (toque rectal). É obrigatória a exploração radiológica do tubo digestivo, estudos endoscópicos, ou ambos, em homens e mulheres pós-menopáusicas, que se apresentem com uma anemia por déficit de ferro¹⁶. Esta geralmente cursa com VCM, HCM e ferro sérico baixos, com TIBC alta, índice de saturação da transferrina baixo e ferritina baixa (Quadro 3). Ao contrário, e como já foi analisado, a anemia das doenças crónicas apresenta uma ferritina nor-

mal ou elevada¹⁷.

Os receptores da transferrina, eliminados das membranas citoplasmáticas celulares, podem detectar-se no plasma. A principal fonte de receptores de transferrina no plasma são as células hematopoiéticas da medula óssea. Assim, nos doentes com anemia ferripriva, dado o baixo índice de saturação da transferrina (geralmente inferior a 10%), a quantidade destes receptores no plasma encontra-se aumentada, o que constitui outra prova diagnóstica, neste tipo de anemias¹⁶. Nos casos mais difíceis pode-se sempre recorrer ao estudo do ferro medular.

Actualmente, ao diminuir a incidência das infecções crónicas, a grande maioria da anemia das doenças crónicas, observa-se associada às neoplasias. Contudo, no doente oncológico há uma multiplicidade de causas que concorrem para a anemia, podendo contribuir para o desenvolvimento de anemia mais grave, e que devem ser identificadas (Quadro 4), já que requerem diferentes abordagens terapêuticas¹⁸.

Tratamento

Depois de excluídas outras causas de anemia e estabelecido o diagnóstico de anemia das doenças crónicas, o tratamento é o da doença de base. Este tipo de anemias não responde a agentes hematínicos, tais como ferro, ácido fólico ou vitamina B₁₂. Todos os esforços se devem dirigir à correcção da doença subjacente.

Nos casos em que a anemia é sintomática ou em que os doentes apresentem sintomas cardiovasculares tem-se ensaiado tratamentos com ferro por via oral ou parentérica, bem como estrogéneos e androgéneos, sem grandes resultados. Nestes doentes pode ser necessário o recurso a transfusões^{2,3,6,12}.

Também em estudos recentes foi evidenciada a utilidade da eritropoietina, (Dose: 100 a 150 U/Kg de rhEPO, três vezes por semana, sc ou ev)², tendo sido usada em situações de doença crónica (artrite reumatóide, síndrome de imunodeficiência adquirida, em tratamento com Zidovudina e diferentes tipos de neoplasias)¹⁹, objectivando-se, num número significativo de casos, o aumento do hematócrito em seis pontos ou mais, alguns alcançando mesmo valores normais. Observou-se ainda uma diminuição das necessidades de transfundir e uma melhoria da qualidade de vida, inclusive em doentes com níveis prévios de eritropoietina elevados²⁰⁻²³.

Quadro 3

	Anemia das doenças crónicas	Anemia por défice de ferro
Ferro sérico	↓	↓
Ferritina	N / ↑	↓
TIBC	↓	↑
Protoporfirina	↑	↑
Ferro depositado na MO	↑ / N	Não se detecta
Sideroblastos	Ausentes	Nenhum ou poucos

Diagnóstico Diferencial com a anemia por défice de ferro

Anemia da doença renal crónica

A anemia é uma das características mais visíveis da doença renal crónica^{17,24}. Parece ser grosseiramente proporcional ao grau de azotemia²⁵, mas é quase sempre bem tolerada¹⁷.

Patogenia

Entre os mecanismos que concorrem para a anemia na insuficiência renal crónica, dois são fundamentais:

1) *falência da função de excreção renal*, que pode provocar *variações do volume plasmático* (daí a importância de conhecermos o grau de desidratação ou de hiperhidratação decorrente desta redistribuição do fluxo sanguíneo, antes de usarmos os valores de hematócrito ou de hemoglobina, como indicadores da massa eritrocitária ou da produção de eritrócitos); *diminuição da sobrevivência eritrocitária*, devida à presença de factores metabólicos (azoto ureico) e mecânicos desfavoráveis, com ocorrência de hemólise; *supressão da medula óssea*, com diminuição da produção de glóbulos vermelhos, não só por baixa secreção de eritropoietina, mas também por diminuição da resposta eritróide em presença de toxinas urémicas; *perdas*

Quadro 4

- Hemorragia
- Défices nutricionais (ferro, folatos, vit B12)
- Supressão medular por quimioterapia
- Infiltração metastática da medula óssea
- Mielofibrose
- Necrose medular
- Hemólise microangiopática (tumor, CID, drogas)
- Hiperesplenismo

Causas de anemia nas neoplasias

sanguíneas, pois a função plaquetar e vascular, a adesão e agregação plaquetar, a retracção do coágulo, a formação do tromboxano e de prostaciclina pelos vasos, é anormal na maioria dos casos e pode contribuir para a tendência a sangrar. É mais frequente observar as perdas de sangue através do tracto genital feminino e gastrointestinal. O próprio alumínio na água de diálise pode interferir com a incorporação de ferro nas células eritróides; esta pode ser a razão do aparecimento de uma anemia microcítica e, por vezes, de osteomalácia e encefalopatia nos doentes com insuficiência renal crónica. É conveniente também prevenir a perda de ácido fólico, pois este é um composto dialisável.

2) *falência da função endócrina renal*, com diminuição da secreção de eritropoietina pelos rins²⁴, que nesta situação se encontram em hipóxia.

Avaliação laboratorial

O hemograma revela-nos quase sempre a presença de anemia normocrômica e normocítica^{17,24}. O número de reticulócitos é normal ou discretamente diminuído. No esfregaço de sangue periférico podem aparecer equinócitos²⁵, ou seja glóbulos vermelhos com espículas finas e múltiplas e que, aparentemente, são um artefacto. Os acantócitos, ou eritrócitos grosseiramente deformados com algumas espículas largas, são formados na microcirculação *in vivo*, destes doentes²⁷.

Tratamento

Consiste em providenciar os elementos necessários para a produção dos glóbulos vermelhos, ferro e ácido fólico, bem como na tentativa de aumentar a produção de eritropoietina endógena, através da administração de androgénios, reservando para última instância o recurso a transfusões de glóbulos²⁴.

É importante manter a ferritina sérica (indicador dos níveis de ferro em reserva) em quantidades superiores a 50 ng/ml, e um valor inferior constitui indicação para terapêutica com ferro, que pode ser administrado por via oral ou endovenosa²⁸.

A eritropoietina recombinante humana é também utilizada, por via endovenosa ou subcutânea, podendo o tratamento ser iniciado com doses de 50 a 100 U/Kg, três vezes por semana, para manter um hematócrito entre os 32-38%²⁴. Este tratamento tem complicações, nas quais se destacam: hipertensão, tonturas, trombose da fístula arteriovenosa e aumento do potássio sérico¹⁷.

Anemia das doenças endócrinas

Numerosas hormonas estão envolvidas na regulação e função do tecido hematopoiético²⁹, pelo que disfunções endócrinas determinarão ocorrência de anemia.

Disfunções pancreáticas

Embora o pâncreas secrete várias hormonas, apenas a

insulina e as somatomedinas, factores de crescimento insulina-like I e II (ILF-I e ILF-II), são importantes na eritropoiese normal. A ILF-I pode induzir a formação de colónias eritróides na medula óssea, na ausência de eritropoietina, como ficou provado em estudos *in vitro*. A ILF-II faz o mesmo na medula neonatal e pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento ontogénico da medula²⁹.

A anemia dos doentes diabéticos, embora seja um achado comum, está quase sempre relacionada com complicações da doença³⁰: défice de ferro, insuficiência renal por nefropatia diabética, processos inflamatórios, anemia microangiopática³¹, hemólise por cetoacidose³² e anemia perniciosa por fenómenos auto-imunes³³.

Hipogonadismo

Os valores de hemoglobina encontrados nesta situação são cerca de 1 a 2 g/dl inferiores aos observados nos homens adultos normais³⁴.

Os androgénios, em dose farmacológica, estimulam a proliferação das células eritróides³⁵, não só por aumentarem a produção de eritropoietina^{36,37} mas também por empolarem o seu efeito na medula óssea³⁸. Além disso, sabe-se que pelo menos duas hormonas glicoproteicas libertadas pelas células gonadais, a inibina e a activina, têm efeito sobre as células progenitoras eritróides humanas. O significado fisiológico destes achados ainda permanece desconhecido²⁹.

Hiperparatiroidismo

O hiperparatiroidismo primário está ocasionalmente associado com anemia, que desaparece após paratiroidectomia^{39,40}. O mecanismo de produção desta anemia pode ser explicado pela diminuição da síntese de glóbulos vermelhos por calcificação renal com diminuição da produção de eritropoietina ou por esclerose medular⁴¹.

Disfunções da tiróide

No hipotiroidismo, a anemia é quase sempre de características macrocíticas (normalmente, por défice de ácido fólico e vitamina B₁₂)⁴². O hipometabolismo observado nesta situação requer uma baixa demanda de oxigénio nos tecidos orgânicos e, por isso, menor quantidade de eritropoietina é libertada, situação esta que contribui para a génese da anemia. Também nesta doença, a incidência de anemia perniciosa é, aparentemente e invulgarmente, elevada, pensa-se que por reacção cruzada contra a tireoglobulina e factor intrínseco (FI) ou células parietais gástricas⁴³.

No hipertiroidismo ou tireotoxicose pode existir anemia ligeira, provocada por hemodiluição, apesar da policitemia secundária ao aumento das necessidades de oxigénio, pelos tecidos^{44,45}.

Hipopituitarismo

Encontramos quase sempre uma anemia de características normocrômicas e normocíticas, relacionada com a falta de hormonas do lobo anterior da hipófise⁴⁶. O exame da

medula óssea e os estudos ferrocinéticos revelam, quase sempre, a presença de moderada hipoplasia da medula

óssea e de falência da função medular⁴⁷. O tratamento consiste na correção hormonal^{48,49}.

Bibliografia

- Kjeldsberg C, Beutler E, Hougic C, Foucar K, Savage R. Anemia of chronic disease and normochromic, normocytic nonhemolytic anemias. Practical diagnosis of hematologic disorders. Chicago: ASCP, 1989; 42-54.
- Erslev AJ. Anemia of chronic disease. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. New York: McGraw Hill, 1995; 518-524.
- Berliner N, Duffy TP, Abelson HT. Approach to the adult and child with anemia. En: Hoffman R, Benz Jr. EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, eds. Hematology. Basic Principles and Practice. New York: Churchill Livingstone, 1995; 468-483.
- Konijn AM. Iron metabolism in inflammation. Bailliere Clin Haema 1994; 7: 829-849.
- Means RT, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. Blood 1992; 80: 1639-1646.
- Mazza JJ. Anemia of chronic disease. En: Mazza JJ ed. Manual of clinical hematology. Boston: Little Brown and Company, 1995; 53-60.
- Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Werner-Felmayer G, Dierich Mp, Wachter H. Immune activation and the anemia associated with chronic inflammatory disorders. Eur J Haematol 1991; 46: 65-70.
- Kent S, Weinberg ED, Stuart-macadam P. The etiology of the anemia of chronic disease and infection. J Clin Epidemiol 1994; 47: 23-33.
- Catwright GE. The anemia of chronic disorders. Semin Hematol 1966; 3: 351.
- Lee GR. Anemia de las enfermedades crónicas. En: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. Wintrobe Hematología Clínica. Buenos Aires: Intermédica, 1994; 729-739.
- Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. Semin Oncol 1994; 21 (Suppl 3): 3-8.
- Clark K, Hippel T. Miscellaneous Erythrocyte Disorders. En: Rodak BJ, ed. Diagnostic Hematology. Philadelphia: Saunders 1995; 287-293.
- Sears DA, MD. Anemia of chronic Disease – Med Clin North Am 1992; 76: 567-578.
- Birgens HS, Kristensen LO, Borregaard N et al. Lactoferrin-mediated transfer of iron to intracellular ferritin in human monocytes. Eur J Haematol 1988; 41: 52.
- Anemia of. HTM at WWW. Icondata. Com.
- Bunn HF. Anemia asociada a distúrbios crónicos. En: Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, Root, eds. Harrison Medicina Interna, 12th. Guanabara-koogan 1992; 293: 11.39 – 11.41.
- Molitero AR and Spivak JL. Anemia of Cancer. Hematology/Oncology Clinics North Am 1996;10: 345-363.
- Goodnough LT, Monk TG and Andriole GL. Erythropoietin Therapy. Current concepts NEMJ 1997;336: 933-938.
- Leitgeb C, Pecherstorfer M, Fritz E, Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. Cancer 1994; 73: 2535-2442.
- Henry Dh, Spivak JL. Clinical use of erythropoietin. Curr Opin Hematol 1995; 2: 118-124.
- Abels R, Larholt K, Nelson R, Young D. Prediction of response to recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patient. Blood 1993; 82 (Supl 1): 63-64.
- Means RT. Clinical application for recombinant erithropoietin in the anemia of chronic disease. Hematol Oncol Clin N 1994; 8(5): 933-944.
- Caro J, Erslev AJ. Anemia of chronic renal failure. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. New York: McGraw Hill, 1995; 462-466.
- Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, et al. Serum erythropoietin concern chronic renal failure: Relationship to degree of anemia and excretory function. 1979; 50: 877.
- Brecher G, Bessis M: Present status of spiculed red cells and their relationship to the discocyte-echinocyte transformation: A critical review. Blood 1972; 40:333.
- Weed R: The red membrane in hemolytic disorders: Plenary papers. XII Congr Int Soc Hematol 1968, p81.
- Birgegård G, Nilsson P, Wide L: Regulation of iron therapy by S-ferritin estimations in patients on chronic hemodialysis. Scane J Nephrol 1981; 15: 59.
- Erslev AJ. Anemia of endocrine disorders. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. New York: McGraw Hill 1995; 462-466.
- Bern MM, Busick EJ. Disorders of the blood and diabetes, in Joslin's Diabetes Mellitus, 12th ed, edited by A Marble, LP Krall, RF Bradley, et al, pp 748-768. Lea e Febiger, Philadelphia, 1985.
- Dupont AG, Van Der Nupen P, Sennesael J, et al. Diabetic microangiopathic hemolytic anemia: Beneficial effect of an antiplatelet agent. Diabetes Care 1985; 8: 169.
- Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic Ketoacidosis. Acta Haematol 1985; 73: 55.
- Green ST, NS JP, Chan-Lam D. Insulin dependent diabetes mellitus, myasthenia gravis, pernicious anemia, autoimmune thyroiditis and autoimmune adrenalitis in a single patient. Scott Med J 1988; 33: 213.
- Crafts RC. Effect of hypophysectomy, castration and testosterone propionate on hemopoiesis in the adult male rat. Endocrinology 1946; 39:401.
- Shahidi NT: Androgens and erythropoiesis. N Eng J Med 1973; 289:72.
- Rishpon-Meyerstein N, Kilbridge T, Simone J, Fried W. The effect of testotorone on erythropoietin levels in anemic patients. Blood 1968; 31:453.
- Alexanian R: Erythropoietin and erythropoiesis in anemic man following androgens. Bood 1969; 33:564.
- Naets JP, Wittek M: The mechanism of action of androgens on erythropoiesis. Ann NY Acad Sci 1968; 149:366.
- Boxer H, Ellman L, Geller R, Wang Chi-An. Anemia in primary hyperparathyroidism. Arch Intern Med 1977; 13:588.
- Falco JM, Guy JT, Smith RE, Mazzaferri EL. Primary hyperthyroidism and anemia. Arch Intern Med 1976; 136:887.
- Slackman N, Green AA, Naiman JL. Myelofibrosis in children with chronic renal insufficiency. J Pediatr 1975;87:720.
- Tudhope GR, Wilson GM. Anemia in hypothyroidism incidence, pathogenesis and response tot treatment. Q J Med 1960; 29:513.
- Markson JL, Moore JM. Thyroid antibodies in pernicious anemia. Br Med J 1962; 2:1352.
- Beutler E, West C. The effect of thyroid hormones, sodium sulfite and other compounds on red cell 2,3-DPG levels in vitro. Int Res Comm Sys 1973.
- Miller WW, Delivoria-Papadopoulos M, Miller LD, Oski FA. Oxygen releasing factor in hypothyroidism. JAMA 1970; 211:1824.
- Peschle C, Rappaport IA, Magli MC et al. Role of hypophysis in erythropoietin production during hypoxia. Blood 1978; 5:1117.
- Degrossi OJ, Houssay AB, Varela JE, Capalbo EE. Erythrokinetic studies in the anemia of thyroid and pituitary insufficiency, in Advance in Thyroid Research, p410. Pergamon, new York, 1961.
- Ferrari E, Ascari E, Bossoto PA, Barosi G. Sheehan's syndrome with complete bone marrow aplasia: Long term results of substitution therapy with hormones. Br J Haematol 1976; 33:575.
- Daughaday WH. The adeno hypophysis, in Textbook of Endocrinology, 4th ed, edited by RH Williams. Saunders, Philadelphia, 1968, p59.
- Roitt I, Brostoff J, Male D, eds. Immunology. London: Mosby, 1996.