

Incidência de anemia em pacientes com câncer de próstata atendidos em um Serviço de Radioterapia

Incidence of anemia in patients with prostate cancer assisted in a Radiotherapy Service

Livia de Castro Sbrano¹, Jéssika Sthephane Crislene Mendes¹, Larissa Bluma Lopes¹, Rebeca Pimenta Martins Malvão¹, Anna Myrian Tamm Lannes², Antonio Belmiro Rodrigues Campbell Penna³, Angela Cristina Marinho Moreira⁴, Ana Cláudia Marinho Cardoso⁴, Carla Nogueira⁵, Reynaldo Real Martins Júnior⁴, Sergio Lannes Vieira³, Carlos Antonio da Silva Franca^{3,4}

RESUMO

Justificativa e objetivos: O câncer de próstata é uma das neoplasias mais prevalentes entre os homens, representando um desafio significativo para a saúde pública em todo o mundo. Seu impacto é ainda mais expressivo considerando a longevidade crescente da população e os avanços nas técnicas de diagnóstico. O tratamento do câncer de próstata é multifacetado, incluindo modalidades cirúrgicas, quimioterapia e, notavelmente, a radioterapia, uma abordagem terapêutica fundamental na gestão dessa patologia. Portanto, diante da complexidade e da escassez de estudos específicos sobre a incidência de anemia em pacientes com câncer de próstata submetidos a radioterapia, este artigo busca preencher uma lacuna importante na literatura científica, contribuindo para aprimorar as práticas clínicas e proporcionar uma compreensão mais completa dos desafios enfrentados por essa população específica de pacientes oncológicos. **Métodos:** Para definir anemia, foi utilizado o critério estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que, para o sexo masculino, é Hb <13g/dL. A classificação de risco de recidiva do câncer de próstata foi baseada nos critérios de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN). **Resultados:** Foram avaliados 70 pacientes. Destes, 43 (61,4%) apresentaram níveis normais de hemoglobina, enquanto 27 (38,6%) foram diagnosticados com anemia. A média dos níveis de Hb foi de 13,1g/dL. No Grupo A (baixíssimo e baixo risco), 18 pacientes (90%) apresentaram níveis normais de Hb e 2 (10%) foram diagnosticados com anemia. No Grupo B (intermediário),

ABSTRACT

Background and Objectives: Prostate cancer is one of the most prevalent neoplasms among men, representing a significant public health challenge worldwide. Its impact is even more significant considering the growing longevity of the population and advances in diagnostic techniques. The treatment of prostate cancer is multifaceted, including surgical modalities, chemotherapy and, notably, radiotherapy, a fundamental therapeutic approach in the management of this pathology. Therefore, given the complexity and scarcity of specific studies on the incidence of anemia in cancer patients prostate cancer undergoing radiotherapy, this article seeks to fill an important gap in the scientific literature, contributing to improving clinical practices and providing a more complete understanding of the challenges faced by this specific population of oncology patients. **Methods:** Define anemia, the criteria defined by the World Health Organization (WHO) were used, which in males would be HB <13g/dL. The risk classification used would be from the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk criteria. **Results:** 70 patients were evaluated. 43 patients (61.4%) had normal hemoglobin levels and 27 patients (38.6%) had anemia. Mean HB levels were 13.1g/dL. In Group A (very low and low risk) 18 patients (90%) had normal HB levels and 2 (10%) had anemia, in Group B (intermediate) we had 23 patients (71.9%) with normal HB and 9 (28.1%) with anemia and in Group C (high and very high risk) there were 2 patients (11.1%) with normal HB and 16 (88.9%) with anemia (p<0.001). Mean hemoglobin levels in Group A were 15.0g/dL, in Group B it was

¹ Discentes Faculdade de Medicina IDOMED - Angra dos Reis/RJ - Brasil.

² Médica Radio-oncologista Hospital Central do Exército - Rio de Janeiro/RJ - Brasil.

³ Médico Radio-oncologista Clínica de Radioterapia Ingá - Niterói/RJ - Brasil.

⁴ Docentes Faculdade de Medicina IDOMED - Angra dos Reis/RJ - Brasil.

⁵ Nutricionista Clínica MedicalNutri - Niterói/RJ - Brasil.

I. Concepção e delineamento do estudo, coleta, análise ou interpretação dos dados (1, 3, 4, 5).

II. Redação ou revisão crítica do manuscrito com relação ao seu conteúdo intelectual (1, 2, 3, 4, 5).

III. Aprovação final da versão do manuscrito a ser publicada (2, 3, 4, 5).

Declaração dos conflitos de interesses de todos os autores: Nenhum: 1,2,3,4,5.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - FMUFF/CAAE: 58121422.1.0000.5243.

23 pacientes (71,9%) apresentaram Hb normal e 9 (28,1%) foram diagnosticados com anemia. Já no Grupo C (alto e altíssimo risco), 2 pacientes (11,1%) tinham Hb normal e 16 (88,9%) foram diagnosticados com anemia ($p<0,001$). A média dos níveis de hemoglobina no Grupo A foi de 15,0g/dL, no Grupo B foi de 13,0g/dL e no Grupo C foi de 11,0g/dL ($p<0,002$). **Conclusões:** Pacientes com níveis plasmáticos mais baixos de hemoglobina apresentam uma classificação de risco mais elevada, o que pode estar associado a uma maior agressividade do tumor.

Descritores: Hemoglobinas; Neoplasias da próstata; Radioterapia; Estadiamento de Neoplasias; Antígeno Prostático Específico.

13.0g/dL, and in Group C it was 11.0g/dL ($p<0.002$). **Conclusions:** Patients with lower plasma hemoglobin levels have a higher risk classification, which may be associated with greater tumor aggressiveness.

Keywords: Hemoglobins; Prostatic Neoplasms; Radiotherapy; Neoplasms Staging; Prostate-Specific Antigen.

INTRODUÇÃO

A natureza multifatorial da fadiga relacionada ao câncer é um ponto crucial a ser considerado pelos profissionais que lidam com o paciente oncológico. As principais causas da fadiga estão associadas aos efeitos do câncer e do seu tratamento sobre o sistema nervoso central. Outras causas incluem depressão e ansiedade, anemia, alterações endócrinas (como hipotireoidismo e diabetes), ativação do sistema imune, mediadores inflamatórios, estresse emocional, distúrbios eletrolíticos, miopatias, fibrose pulmonar e insuficiência cardíaca¹.

A anemia do câncer de próstata pode ser caracterizada como anemia de doença crônica, apresentando-se na forma normocítica e normocrômica, onde todos os parâmetros hematimétricos estão diminuídos². Pouco se sabe da fisiopatogenia da anemia em portadores de câncer de próstata³, podendo esta ser parcialmente explicada pela supressão da hematopoiese que está principalmente relacionada com atividade medular diminuída⁴. Outros fatores como a diminuição dos níveis de testosterona pelo tratamento hormonal, a ocupação da medula óssea por células tumorais, efeito direto na medula de drogas quimioterápicas ou radioterapia, hematúria, má nutrição e anemia relacionada ao processo inflamatório ou de doença crônica podem também contribuir para o desenvolvimento e manutenção da anemia nestes pacientes⁵.

A radioterapia tem sido uma importante modalidade de tratamento curativo no manejo do câncer de próstata. Existe um progresso impressionante na entrega de dose de radiação no tumor com maior proteção dos tecidos normais, com isto, temos maiores taxas de controle de doença com diminuição da toxicidade do tratamento.

Há muito se sabe que tanto a quimioterapia quanto a radioterapia causam desnutrição e deficiências nutricionais⁶. Entretanto, a radioterapia é conhecida por ser mais eficaz na presença de oxigênio do que em condições de hipóxia. Os tumores são mais hipóxicos do que o tecido normal circundante. A anemia, presente em 75% dos pacientes com câncer, pode aumentar a proporção de células tumorais hipóxicas⁷.

A prevalência e o impacto da anemia associada ao câncer não são amplamente conhecidos. No entanto, a anemia ocorre frequentemente no decurso das doenças malignas. A sua etiologia é multifatorial, podendo ocorrer vários mecanismos, em simultâneo, no mesmo doente². Dados emergentes demonstram que a anemia relacionada ao câncer é inesperadamente comum em pacientes recebendo radioterapia e/ou quimioterapia, mesmo em uma anemia modesta ($<12\text{g/dL}$) prejudica a qualidade de vida. Além disso, crescente bibliografia tem sugerido que concentrações inferiores de hemoglobina (Hb) ($<13\text{g/dL}$) durante terapia antineoplásica estão associados a redução do controle local do tumor e redução da sobrevida. Embora a anemia possa ser facilmente gerenciada, muitas vezes é negligenciada ou considerada clinicamente significativa. No entanto, a restauração de concentrações normais de hemoglobina em pacientes submetidos a radioterapia tem o potencial de melhorar o controle local do tumor e sobrevida, além de melhorar consideravelmente a qualidade de vida do paciente. O manejo da anemia, mesmo leve a moderada, contribui para diminuição dos efeitos colaterais e melhor tolerabilidade ao tratamento radioterápico nos pacientes com câncer de próstata submetidos a irradiação⁸.

Sabe-se que a anemia normocítica e normocrômica pode ser proveniente de processos patológicos como

doenças renais, devido à produção deficiente do hormônio eritropoietina com consequente falha na eritropoiese, além de doenças hemolíticas e em processos hemorrágicos, sendo estes muito comuns em rotina hospitalar e sendo também os mais atribuídos como causa de anemia em pacientes com câncer de próstata. Nesses casos uma pequena hemorragia pode decorrer da compressão do processo neoplásico no câncer ou na hiperplasia prostática benigna⁹.

Embora existam dados emergentes sobre a importância dos níveis de hemoglobina em alguns tipos de câncer, há poucos dados publicados sobre seu papel no câncer de próstata. Acredita-se que os resultados e a toxicidade da radioterapia no tratamento do câncer de próstata possam ser influenciados pelos níveis de hemoglobina sanguínea¹⁰.

Devido à alta incidência desse tipo de câncer, novos estudos visam debater os meios de tratamento e suas complicações: cirurgia, terapia hormonal, crioterapia, quimioterapia, radioterapia ou algumas combinações destes⁴. Os critérios de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) são usados para estratificar os pacientes com câncer de próstata em diferentes categorias de risco. Esses critérios consideram o estágio do câncer, o nível do PSA (antígeno prostático específico), o grau histológico (Gleason score). A estratificação por risco ajuda a determinar a intensidade do tratamento necessário. Os critérios da NCCN ajudam a padronizar a avaliação e o tratamento do câncer de próstata, garantindo que os pacientes recebam o tratamento mais adequado com base em seu perfil de risco específico¹¹.

Neste estudo avaliaremos a incidência de anemia em pacientes com câncer de próstata atendidos em um serviço de radioterapia, com foco nos níveis de Hb, visando preencher a lacuna de informações sobre o papel da anemia nessa população específica e, também, investigando se níveis mais baixos de hemoglobina estão associados a uma maior agressividade do tumor.

MÉTODOS

Realizou-se estudo retrospectivo, descritivo e longitudinal dos indivíduos admitidos na Clínica de Radioterapia do Ingá (CRI), em Niterói-RJ, por meio da revisão de prontuários de participantes com diagnóstico de neoplasia maligna de próstata, conduzida pelos alunos de iniciação científica da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá (UNESA-IDOMED), Campus Angra dos Reis.

Anemia foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em Homens valores menores que 13g/dL, como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina

no sangue está abaixo dos valores de referência, como resultado da carência de um ou mais nutrientes essenciais, seja qual for a causa dessa deficiência¹².

A classificação de risco de recidiva do câncer de próstata foi baseada nos critérios de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹, sendo os pacientes classificados em grupos de risco A (baixíssimo e baixo risco), Grupo B (intermediário favorável e desfavorável) e Grupo C (alto e altíssimo risco). Associar a anemia aos grupos de risco definidos pelas diretrizes da NCCN pode ajudar a identificar pacientes que podem se beneficiar de uma vigilância mais próxima. Também foram avaliados os níveis de PSA.

Pacientes com indicação de bloqueio hormonal (central e/ou periférico) tiveram seu início de tratamento hormonal após a coleta e dosagem de Hb deste trabalho.

Critérios de inclusão: neoplasia de próstata com diagnóstico histopatológico confirmatório, encaminhados para tratamento radioterápico com ou sem terapia antiandrogênica. Critérios de exclusão: histopatológico com escore de Gleason 9 ou 10, doença metastática, início de tratamento quimioterápico ou doenças hematológicas.

Para a análise estatística descritiva dos dados coletados, foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 23.0. Somente os resultados que obtiveram nível de significância de 5% de probabilidade ($P \leq 0,05$) e um intervalo de confiança de 95% foram considerados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - CAAE: 58121422.1.0000.5243.

RESULTADOS

Foram avaliados 70 pacientes, dos quais 46 (65,7%) eram pardos/negros e 24 (34,3%) eram brancos. A tabela 1 apresenta as características gerais dos pacientes avaliados.

43 pacientes (61,4%) apresentaram níveis normais de hemoglobina e 27 pacientes (38,6%) foram diagnosticados com anemia. No Grupo A, havia 20 pacientes (28,6%), no Grupo B, 32 pacientes (45,7%), e no Grupo C, 18 pacientes (25,7%). A idade média foi de 67,8 anos (intervalo de 60-81/IC95% 65,9-69,6/DP±5,9). A média dos níveis de PSA foi de 13,4 ng/mL (intervalo de 3,5-39,4/IC95% 11,3-15,5/DP±8,9). A média dos níveis de hemoglobina foi de 13,1g/dL (intervalo de 9,0-15,9/IC95% 12,6-13,5/DP±1,8).

Na tabela 2, observa-se a distribuição das médias e características dos pacientes em relação aos grupos de risco.

No Grupo A, 18 pacientes (90%) apresentaram níveis normais de hemoglobina e 2 (10%) foram diagnosticados com anemia. No Grupo B, 23 pacientes (71,9%) tinham hemoglobina normal e 9 (28,1%) foram diagnosticados com anemia. Já no Grupo C, 2 pacientes (11,1%) apresentaram hemoglobina normal e 16 (88,9%) foram diagnosticados com anemia, com diferença significativa ($p < 0,001$), conforme mostrado no Gráfico 1.

A média dos níveis de hemoglobina no Grupo A foi de 15,0g/dL (intervalo de 12,9-5,9/IC95% 14,7-15,4/DP±0,8), no Grupo B foi de 13,0g/dL (intervalo de 11,0-14,2/IC95% 12,7-13,3/DP±0,8) e no Grupo C foi de 11,0g/dL (intervalo de 9,0-13,6/IC95% 10,2-11,8/DP±1,6), com

diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($p < 0,002$), conforme ilustrado no Gráfico 2.

DISCUSSÃO

O câncer de próstata é a neoplasia mais comum entre a população masculina, com sua incidência aumentada devido a fatores de risco como idade, raça, dieta e histórico familiar. Trata-se principalmente de adenocarcinomas que afetam predominantemente a zona periférica da glândula. Sua etiologia está relacionada à instabilidade genética, com a presença de proto-oncogenes que induzem mutações em células saudáveis, normalmente neutralizadas por genes supressores de tumor, como o p53, p21 e rb¹³.

No século XX, foram descobertos indícios que apontavam para um dos fatores que levam ao desenvolvimento do câncer: a heterogeneidade genética. Segundo observações realizadas por cientistas, tumores sólidos são compostos por células com diferentes ploidias e rearranjos estruturais cromossômicos, como

Tabela 1. Características gerais dos pacientes

	n	%
Cor da Pele		
Branca	24	34,3%
Parda/Negro	46	65,7%
Tabagismo		
Sim	13	18,6%
Não	57	81,4%
Uso de bebida alcoólica		
Sim	23	32,9%
Não	47	67,1%
Estádio T inicial		
T1c	17	24,3%
T2a	08	11,4%
T2b	16	22,9%
T2c	29	41,4%
ISUP (International Society of Urulogical Pathology)		
1	35	50,0%
2	13	18,6%
3	10	14,3%
4	12	17,1%

Tabela 2. Distribuição das médias dos pacientes pelos grupos de risco

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Significância
Idade	67,9	65,8	67,6	0,384
Cor da pele				
Branco	7 (29,2%)	11 (45,8%)	6 (25%)	0,998
Pardos/negros	13 (28,3%)	21 (45,7%)	12 (26%)	
Tabagismo				
Sim	3 (23,1%)	6 (46,2%)	4 (30,7%)	0,762
Não	17 (29,8%)	26 (45,6%)	14 (24,6%)	
Uso de bebida alcoólica				
Sim	7 (30,4%)	10 (43,5%)	6 (26,1%)	0,894
Não	13 (27,7%)	22 (46,8%)	12 (25,5%)	

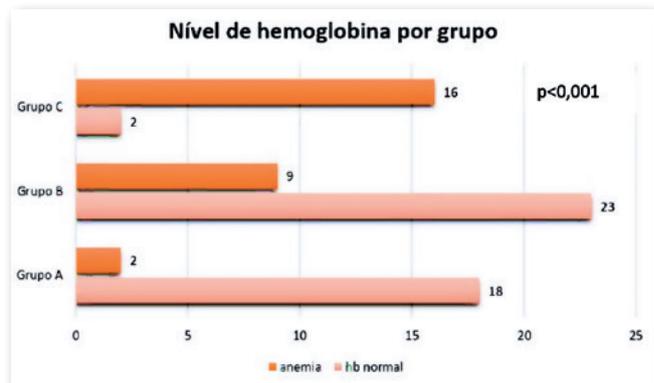


Gráfico 1. Nível de hemoglobina por grupo.

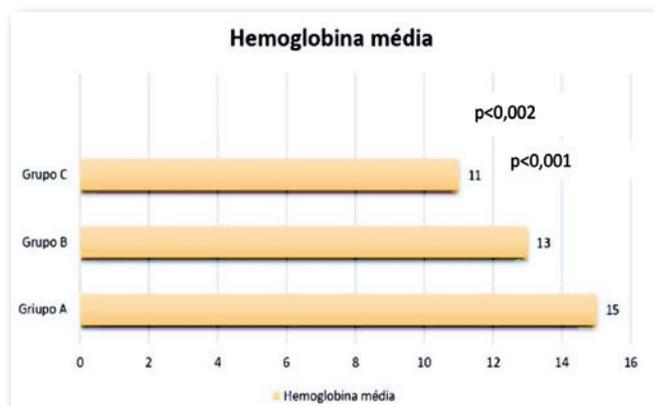


Gráfico 2. Hemoglobina média de cada grupo.

inserções, deleções e amplificação de genes, resultando em mutações que se originam em uma única célula e, através do ciclo celular, sofrem uma expansão clonal de células com certa vantagem de crescimento. Essas alterações são classificadas como mutações condutoras, aparecem frequentemente em tumores e são associadas a padrões moleculares relacionados à oncogênese, com sua causalidade confirmada em modelos animais¹⁴.

Aproximadamente 40-64% dos pacientes que se apresentam para terapia de câncer são anêmicos. A taxa de anemia aumenta com o uso de quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal para câncer de próstata¹¹.

Devido à heterogeneidade clínica do câncer de próstata, variando entre formas indolentes e mais agressivas, estudos epidemiológicos categorizam os fatores de risco para o câncer de próstata total e para doença avançada. A incidência total considera fatores como idade avançada, predisposição genética, histórico familiar e indivíduos de raça afro-americana. Entre os fatores agravantes para a doença em fases mais avançadas, estão a obesidade, tabagismo e níveis lipídicos, os quais podem ser amenizados mediante uma adequação do estilo de vida¹³.

Entretanto, segundo Shlyakhtina et al¹⁵, métodos convencionais de biópsias, assim como os executados para a obtenção do escore de Gleason, não demonstram a heterogeneidade intratumoral, subestimando variações fenotípicas coexistentes na massa tumoral, o que compromete as técnicas terapêuticas. Estratégias para rastreamento de mutações, como a execução da técnica de sequenciamento de DNA, são necessárias para determinar o tratamento mais adequado.

Para a escolha do tratamento, Pernar et al¹⁴ afirmam que o manejo do câncer de próstata depende do grau de risco e estadiamento da doença. Apontam que a mortalidade associada aos cânceres de próstata de baixo risco não apresenta diferença significativa entre os métodos terapêuticos, como a prostatectomia e radioterapia. Por outro lado, para os cânceres de próstata de alto risco, os tratamentos radioterápicos são os mais indicados, enquanto os intermediários constituem um maior desafio devido a uma grande variabilidade, exigindo mais análises.

Assim, tem sido sugerido que os resultados de sobrevivência do câncer de próstata e a toxicidade da radioterapia podem ser influenciados pelos níveis de hemoglobina. O estudo Trans-Tasman Radiation Therapy Oncology Groups (RTOG 96.01) apresentou toxicidade de radiação tardia em seu acompanhamento médio de 5 anos de 818 pacientes com câncer de próstata tratados com terapia de privação de andrógenos (ADT)

e radioterapia de feixe externo (EBRT). Eles descobriram que os pacientes com uma hemoglobina pré-tratamento mais alta reduziram a toxicidade retal tardia. Este foi o primeiro grande ensaio clínico a sugerir uma associação entre hemoglobina e toxicidade retal⁹.

Portanto, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam transfusão ou eritropoetina para pacientes sintomáticos com hemoglobina de 10-11g/dL e afirmam que a eritropoetina deve ser fortemente considerada se a hemoglobina cair para menos de 10g/dL. Essas recomendações foram baseadas em estudos que revelaram melhora na qualidade de vida de pacientes com câncer, mas não na sobrevida dos pacientes com correção da anemia¹¹. Neste trabalho, observou-se níveis de hemoglobina mais baixos em pacientes com pior prognóstico.

Apesar das diferentes definições de anemia e hipoxemia, os estudos mostraram uma correlação entre baixos níveis de hemoglobina e/ou maiores quantidades de hipóxia tumoral com pior prognóstico. No presente estudo, foram encontrados piores prognósticos para pacientes com menores níveis de hemoglobina.

CONCLUSÃO

Pacientes com níveis plasmáticos mais baixos de hemoglobina apresentam uma classificação de risco mais elevada, o que pode estar associado a uma maior agressividade do tumor. Portanto, pacientes com câncer de próstata podem necessitar de maior vigilância para seus níveis de hemoglobina e/ou anemia, assim como de correção clínica da mesma. Quanto aos valores de hemoglobina e os índices hematimétricos neste estudo, a anemia foi considerada leve, podendo-se adotar inicialmente medidas nutricionais. Acredita-se que este estudo contribuiu para o avanço do conhecimento, visto que ainda são incipientes no Brasil estudos específicos sobre a anemia no câncer de próstata e na hiperplasia prostática benigna. Assim, sugere-se que outros estudos sejam realizados com a finalidade de promover a saúde dos homens, prevenir as doenças e diminuir os agravos à saúde.

REFERÊNCIAS

1. Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTFD, Mesquita ET. Fatigue: A Complex Symptom and its Impact on Cancer and Heart Failure. *Int J Cardiovasc Sci* 2018;31(4):433-42.
2. Hofmann A, Aapro M, Fedorova TA, Zhiburt YB, Snegovoy AV, Kaganov, OI, Poddubnaya, IV. Patient blood management in oncology in the Russian Federation: Resolution to improve oncology care. *Journal of Cancer Policy* 2022;31:100315.
3. Yu S, Tao X, Suyan Z and Hongbin X. Characteristics of adverse drug reactions induced by flutamide and bicalutamide: a real-world

- pharmacovigilance study using FAERS. Expert Opinion on Drug Safety 2023; <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2267978>.
4. Vela, D. Iron metabolism in prostate cancer; from basic science to new therapeutic strategies. *Frontiers in oncology* 2018;8:547.
 5. Almehmadi M, Salih M, Elmissbah TE, Alsharif A, Alsiwiehri N, Alzahrani K, Dahlawi H. Prevalence of anemia among Saudi patients with solid cancers at diagnosis in King Faisal Hospital, Taif Province, Kingdom of Saudi Arabia. *Plos one* 2021;16(1):e0246202.
 6. Franca CAS, Nogueira CR, Ramalho A, Carvalho ACP, Vieira SL, Penna ABRC. Serum levels of selenium in patients with breast cancer before and after treatment of external beam radiotherapy. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1109-1112.
 7. Oblak I, Cesnjevar M, Anzic M, Hadzic JB, Ermenc AS, Anderluh F, Velenik V, Jeromen A, Korosec P. The impact of anaemia on treatment outcome in patients with squamous cell carcinoma of anal canal and anal margin. *Radiol Oncol* 2016;16;50(1):113-20.
 8. HALL, J. E. Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (e Função da Glândula Pineal). *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.19, n.1, Jan. - Mar./2018 - ISSN 1518-8361 In: HALL, J. E. *Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica*. Filadélfia: Elsevier, 2011. 12^aed. P.1025-1039.
 9. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Fundamentos em Hematologia*. 6^o ed. Brasil: Rio Grande do Sul. 2013.
 10. Bagshaw HP, Arnow KD, Trickey AW, Leppert JT, Wren SM, Morris AM. Assessment of second primary cancer risk among men receiving primary radiotherapy vs surgery for the treatment of prostate cancer. *JAMA Network Open* 2022;5(7):e2223025-e2223025.
 11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Guidelines. Prostate Cancer. Disponível em: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Acessado em 23/02/2024.
 12. Jordão RE, Bernardi JLD, Filho AAB. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. *Rev. Paul. Pediatr.* [online] 2009;27(1):90-98.
 13. HOFF PMG et al. *Tratado De Oncologia*. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.
 14. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2018;8(12):a030361
 15. SHLYAKHTINA Y, MORAN KL, PORTAL MM. Genetic and Non-Genetic Mechanisms Underlying Cancer Evolution. *Cancers* 2021;13(6):1380.
 16. Tanaka H, Ono T, Manabe Y, Kajima M, Fujimoto K, Yuasa Y, Matsunaga K. Anemia is a prognostic factor for overall survival rate in patients with non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Cancer Management and Research* 2021;7447-7453.