



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

NATALIA SOUZA NUNES SIQUEIRA

**EFEITOS DA CARBOXIMALTOSE FÉRRICA PARA TRATAMENTO DA
ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PACIENTES COM DOENÇA
DE CROHN**

CAMPINAS

2023

NATALIA SOUZA NUNES SIQUEIRA

EFEITOS DA CARBOXIMALTOSE FÉRRICA PARA TRATAMENTO DA
ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PACIENTES COM DOENÇA DE
CROHN

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas, como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Raquel Franco Leal

Este trabalho corresponde à versão final da
dissertação defendida pela aluna Natalia Souza
Nunes Siqueira, e orientada pela Profa. Dra.
Raquel Franco Leal

CAMPINAS

2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si75e Siqueira, Natalia Souza Nunes, 1996-
Efeitos da carboximaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com doença de Crohn / Natalia Souza Nunes Siqueira. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Raquel Franco Leal.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Carboximaltose férrica. 2. Anemia por deficiência de ferro. 3. Doença de Crohn. I. Leal, Raquel Franco, 1977-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Effects of ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in Crohn's disease patients

Palavras-chave em inglês:

Ferric carboxymaltose

Iron deficiency anemia

Crohn's disease

Área de concentração: Cirurgia Translacional

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Raquel Franco Leal

Ligia Yukie Sasaki

Paula de Melo Campos

Data de defesa: 23-05-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7877-2855>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/1435782675547958>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO
NATALIA SOUZA NUNES SIQUEIRA

ORIENTADORA: PROF.^a DR.^a RAQUEL FRANCO LEAL

MEMBROS

1. PROF.^a DR.^a RAQUEL FRANCO LEAL

2. PROF.^a DR.^a LIGIA YUKIE SASSAKI

3. PROF.^a DR.^a PAULA DE MELO CAMPOS

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data da Defesa: 23/05/23

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a Deus que conduziu os meus passos até aqui, me dando sabedoria e coragem para atingir meus objetivos.

A minha avó Maria (*in memoriam*) que foi exemplo de força e determinação, tenho certeza que ela teria orgulho desta minha trajetória.

Aos meus pais Hamilton e Claudia, minha irmã Sofia e meu noivo Willian por todo auxílio, amor e incentivo durante a elaboração deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)** pelo acolhimento, pelo ensino de qualidade e incentivo a pesquisa.

À minha orientadora **Professora Doutora Raquel Franco Leal**, por aceitar me orientar neste estudo, por compartilhar seu tempo e conhecimento. É inspirador sua determinação por desenvolver pesquisas que auxiliam pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais, sou grata por ter tido a oportunidade de acompanhar isso de perto.

À **Dra. Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono** por realizar a revisão textual do manuscrito e aos ensinamentos no período em que estive no Ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais no Gastrocentro/Unicamp, e estendo esse agradecimento a todos os colegas deste ambulatório, que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste estudo.

À **Dra. Livia Bitencourt Pascoal** pela amizade e por me auxiliar em todas as etapas do estudo, por me acolher e incentivar meu aprendizado e desenvolvimento em diversas habilidades em todo o período da pós-graduação.

Aos colegas do Laboratório de Investigação em Doenças Inflamatórias Intestinais (LabDII), que contribuíram de alguma forma ao longo deste tempo e se tornaram grandes amigos, em especial a Livia Genaro, Karine Steigleder e Beatriz Guerra pela amizade e companheirismo nestes anos.

Ao **Amarildo Stabile Júnior**, por todas as orientações neste período e disponibilidade, sempre auxiliando no andamento da Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia, FCM-Unicamp,

A toda equipe de **Professores da Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia**, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp).

Ao **meu noivo Willian**, por toda paciência e sabedoria, me auxiliando e incentivando com ânimo na condução deste estudo.

Aos **meus pais, Hamilton e Claudia**, minha base durante estes anos, me impulsionando a ser forte para conquistar meus objetivos. A **minha irmã Sofia**, por ser minha amiga e por me incentivar todos os dias.

A **todos os meus familiares** que de alguma forma me auxiliaram durante este processo, com todo amor e carinho.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)** – Código de Financiamento 001.

“Tudo posso naquele que me fortalece.”

Filipenses 4:13

RESUMO

Introdução: Embora a região do trato gastrointestinal seja a mais afetada na doença de Crohn (DC), o quadro desencadeia outras manifestações consequentes, sendo a anemia por deficiência de ferro (ADF) uma das mais comuns. O gerenciamento destas condições é desafiador, por isso o tratamento da ADF deve ser seguro e eficaz em pacientes com DC. Atualmente a reposição de ferro intravenosa está disponível por meio de diversos medicamentos que se diferenciam por sua química complexa, tais como carboximaltose férrica (CF). Assim, o presente estudo investigou uma coorte de pacientes com DC ativa, que receberam CF intravenosa para tratamento da ADF, a fim de elucidar sua eficácia. **Método:** Estudo de coorte observacional, retrospectivo, analisou os dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos coletados de prontuários eletrônicos e banco de dados ambulatoriais. Todos os pacientes apresentavam anemia grave (hemoglobina (Hb) ≤ 10 g/dL), estavam com DC em atividade e eram refratários a tratamentos convencionais prévios para ADF. A atividade da DC, parâmetros hematimétricos, bem como os níveis de ferro, ferritina e saturação de transferrina foram avaliados. Os pacientes foram avaliados durante o tratamento prévio com sacarose férrica e durante o tratamento com CF. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 25 pacientes. Após o tratamento com CF, houve uma melhora significativa nos parâmetros avaliados da ADF. Os níveis séricos de Hb aumentaram em 93 % dos pacientes ($p < 0,0001$), sendo que 44 % apresentaram um aumento ≥ 2 g/dL em uma única aplicação. Além disso, 86 % apresentaram aumento nos níveis de ferro sérico ($p < 0,0001$) e ferritina ($p = 0,0008$) e 50 % na saturação de transferrina ($p = 0,01$). Os níveis séricos de ferro na linha de base mostraram associação negativa com DC ileal e colônica e uso de biológicos, e associação positiva com pacientes que desenvolveram DC após os 40 anos (A3) e com fenótipos estenosante (B2) e penetrante (fistulizante) (B3). Os pacientes não apresentaram melhora nos valores de hemoglobina e hematócrito quando haviam sido tratados com sacarose férrica. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a CF é uma importante estratégia terapêutica para o tratamento da ADF na DC obtendo-se resultados satisfatórios em casos refratários, colaborando na orientação do tratamento neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: Carboximaltose Férrica; Anemia por Deficiência de Ferro; Doença de Crohn.

ABSTRACT

Introduction: Although the gastrointestinal tract region is the most affected by Crohn's disease (CD), the condition triggers other consequent manifestations. Iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common. Management of these conditions is challenging, so the treatment of IDA should be safe and effective in patients with CD. Intravenous iron replacement is available through several drugs distinguished by their complex chemistry, such as ferric carboxymaltose. Thus, the present study investigated a cohort of patients with active CD who received intravenous ferric carboxymaltose to treat IDA to elucidate the drug's efficacy.

Methods: This retrospective observational cohort study analyzed clinical, laboratory, and epidemiological data by collecting information from medical records. All patients had severe anemia (hemoglobin (Hb) ≤ 10 g/dL), had CD activity and were refractory to previous conventional treatments for IDA. CD activity, hematimetric parameters, and iron, ferritin, and transferrin saturation levels were evaluated. Patients were assessed during treatment with ferric hydroxide sucrose and therapy with ferric carboxymaltose. **Results:** A total of 25 patients were included. After treatment with ferric carboxymaltose, there was a significant improvement in the evaluated parameters of the IDA. Serum Hb levels increased in 93 % of patients ($p < 0.0001$), and in 44 %, there was an increase of ≥ 2 g/dL in a single application. In addition, 86 % of the patients showed an increase in serum iron ($p < 0.0001$) and ferritin ($p = 0.0008$) and 50 % in transferrin saturation ($p = 0.01$). The serum iron levels at baseline showed a negative association with the ileal and colonic CD and use of biologics and a positive association with patients who developed CD later in life after the age of 40 (A3) and with a stenotic (B2) and fistulizing (B3) phenotype. Patients did not show improvement in hemoglobin and hematocrit values when they had been treated with ferric hydroxide sucrose. **Conclusion:** This study demonstrated that ferric carboxymaltose is an important therapeutic strategy for the treatment of IDA in CD patients, achieving satisfactory results in refractory cases and collaborating in guiding the treatment in this group of patients.

Keywords: Ferric Carboxymaltose; Iron Deficiency Anemia; Crohn's Disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Áreas intestinais afetadas por doença de Crohn intercaladas com intestino normal.	16
Figura 2. Incidência da doença de Crohn.	17
Figura 3. Enterócitos e proteínas envolvidas na absorção do ferro.	23
Figura 4. Absorção por suplementação de ferro oral e absorção de ferro por suplementação intravenosa.	27
Figura 5. Variáveis hematológicas no início e após o tratamento com carboximaltose férrica.	40
Figura 6. Variáveis hematológicas no início e após o tratamento com carboximaltose férrica e sacarose férrica.	43
Figura 7. Manejo clínico sugerido ao paciente com doença de Crohn e anemia por deficiência de ferro.	46

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Classificação de Montreal.	19
Quadro 2. Índice de Atividade da Doença de Crohn.	20
Quadro 3. Classificação IADC em pontos.	20
Quadro 4. Diluição de Ferinject para Infusão Intravenosa.	29
Quadro 5. Principais características da carboximaltose férrica versus sacarose férrica.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo.	37
Tabela 2. Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC).	38
Tabela 3. Avaliação dos parâmetros laboratoriais nos pacientes que receberam carboximaltose férrica.	41
Tabela 4. Análise de regressão linear múltipla das características clínicas e demográficas associadas aos níveis de ferro sério, ferritina e saturação de transferrina em pacientes com DC.	42
Tabela 5. Avaliação dos parâmetros hematológicos após o tratamento com sacarose férrica e carboximaltose férrica.	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	Anemia de Doença Crônica
ADF	Anemia por Deficiência de Ferro
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CDEIS	<i>Crohn's Disease Index of Severity</i> (Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Crohn)
CDs	Células Dendríticas
CF	Carboximaltose Férrica
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.
DC	Doença de Crohn
DF	Deficiência de Ferro
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EPM	Erro Padrão da Média
Fe²⁺	Hidróxido ferroso.
Fe³⁺	Hidróxido férrico
GASTROCENTRO	Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
Ht	Hematócrito
IAC	Índice de Atividade de Colite
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IL	Interleucina
INF- δ	Interferon Delta
IV	Intravenoso
MEIs	Manifestações Extraintestinais
NACL	Cloreto de Sódio
NF-κβ	Fator de Transcrição nuclear kapa beta
PCR	Proteína C Reativa
RCU	Retocolite Ulcerativa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SP	São Paulo
SUS	Serviço Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
Th	T Helper
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TSAT	Saturação de Transferrina
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VCM	Volume Corpuscular Médio
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Doença de Crohn	16
1.2. Anemia na doença de Crohn.....	22
1.3. Metabolismo do ferro.....	23
1.4. Anemia por deficiência de ferro.....	24
1.5. Abordagem terapêutica da anemia por deficiência de ferro na doença de Crohn.....	26
1.6. Carboximaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro.....	29
2. OBJETIVO	33
2.1. Objetivo geral.....	33
2.2. Objetivos específicos	33
3. JUSTIFICATIVA	34
4. MÉTODO	35
4.1. População do estudo	35
4.2. Critério de inclusão	35
4.3. Critério de exclusão	35
4.4. Considerações éticas	36
4.5. Coleta de dados	36
4.6. Análise estatística	37
5. RESULTADOS	38
5.1. Característica dos pacientes e desfecho clínico	38
5.2. Avaliação da atividade da doença de Crohn.....	40
5.3. Avaliação dos parâmetros laboratoriais antes e após o tratamento com carboximaltose férrica	41
5.4. Avaliação das infusões de sacarose férrica.....	45
6. DISCUSSÃO	47
7. CONCLUSÃO	53
8. REFERÊNCIAS	54
9. ANEXOS	66
9.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	66
9.2. Formulário para coleta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos prontuários.	72
9.3. Publicação de Artigo Científico	73

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Crohn

A doença inflamatória intestinal (DII) é um termo amplo que compreende um grupo de enfermidades caracterizado por uma desordem inflamatória crônica de origem imunológica do trato gastrointestinal (TGI). Diversos estudos sobre a etiopatologia, diagnósticos, manifestações extraintestinais e terapêutica contribuem de forma significativa na melhora da qualidade de vida reduzindo o impacto da doença nas atividades diárias dos pacientes.

As duas principais formas da DII são a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU) (1-3), afecções que se assemelham quanto aos sintomas e a alternância entre episódios de fase ativa e de remissão, porém se diferenciam em relação à sua localização e comportamento, e quanto ao nível de acometimento das camadas da parede intestinal (4, 5).

Manifestações da inflamação na DC possuem suas peculiaridades, acometendo qualquer porção do TGI, desde a cavidade oral até região anal e perianal, exibindo um padrão de lesões delimitadas e separadas umas das outras por áreas não inflamadas (6, 7) (Figura 1).

Esta doença define-se como transmural por envolver todas as camadas do órgão, podendo ocasionalmente evoluir com formação de abscessos e úlceras profundas, além de fístulas que podem levar a comunicação do intestino com outras alças, parede abdominal, além de outras estruturas adjacentes. A DC pode apresentar três principais fenótipos, sendo eles, inflamatório, fistulizante e fibroestenossante (8, 9).

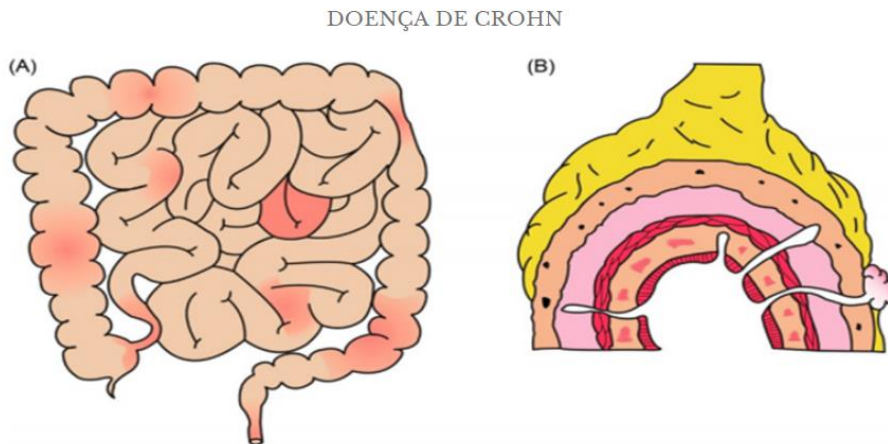


Figura 1. (A) Áreas intestinais afetadas por DC intercaladas com intestino normal. (B) Aspecto transmural da doença. Adaptado de Leal RF, Silva F ¹⁰

A incidência da DII está aumentando em todo o mundo, chegando a acometer 1 em cada 250 pessoas, afetando tanto crianças quanto adultos. A DC tem apresentado maior acometimento em pessoas jovens, com idades entre 20 e 30 anos, sendo um pouco mais frequente em mulheres (11).

Excede 4 milhões o número de casos diagnosticados de DC em países desenvolvidos, e a prevalência tende a aumentar em países que estão em desenvolvimento. Acredita-se atualmente que isso decorra, pelo menos em parte, à urbanização que resulta em mudança no estilo de vida, industrialização, aumento do tabagismo, taxas baixas de amamentação e aumento do sedentarismo (12-14).

Esta prevalência e incidência crescente na maioria dos países fizeram com que a doença se tornasse uma enfermidade emergente global (15) (Figura 2). No continente sul-americano houve um aumento nos casos relatados de DII, assim como observado em outras nações em desenvolvimento. Entretanto, os dados obtidos das regiões estudadas no Uruguai, Colômbia, Argentina e Brasil demonstram significativamente maior número de casos da doença em comparação com os países asiáticos (16).

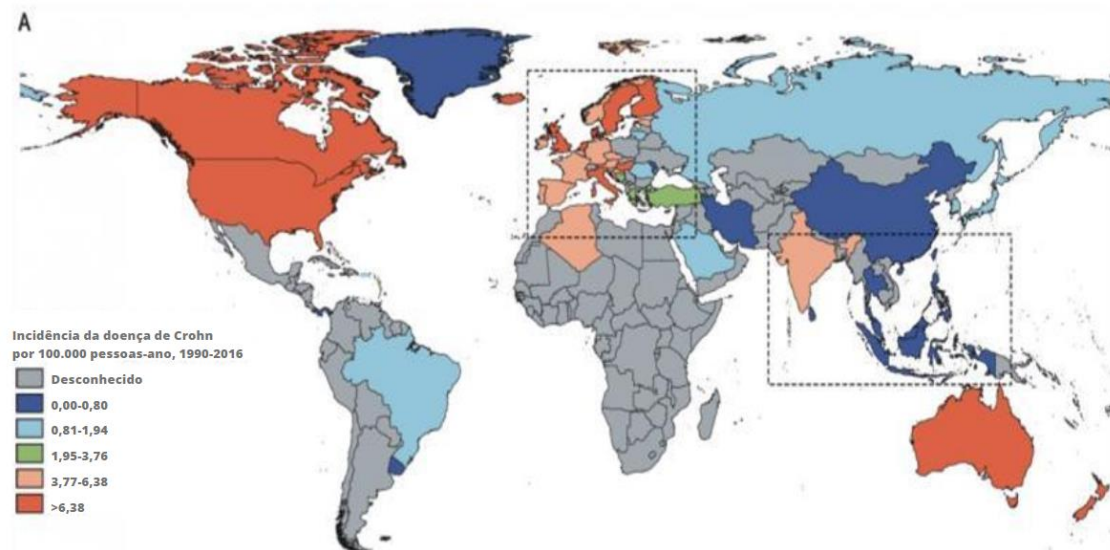


Figura 2. Incidência de doença de Crohn. Adaptado de Ng SC et al. ¹²

A etiologia da DII ainda não está totalmente compreendida, porém, presume-se que a causa seja multifatorial, envolvendo fatores ambientais que resultam na falta de controle da resposta imunológica, em indivíduos geneticamente susceptíveis, desencadeando um processo inflamatório crônico.

A doença não pode ser definida com nenhum fator observado isoladamente, mas a interação dos mesmos é capaz de determinar as características da doença, e, se de fato, ela irá se manifestar (17). Dentre as variáveis ambientais, deve ser enfatizado o estilo de vida, principalmente a alimentação, que é uma considerável causa do surgimento desta doença, visto que a dieta tem grande importância na determinação da microbiota intestinal (18, 19). A DII está associada à disbiose na mucosa intestinal, levando uma alteração generalizada na abundância e diversidade de espécies bacterianas (20). Além disso, componentes na dieta podem ser responsáveis por desencadear um aumento na permeabilidade da mucosa intestinal a patógenos e antígenos (21). O alto consumo de gorduras saturadas, monossacarídeos e sacarose podem ser fatores associados ao desencadeamento da DC, enquanto que o alto consumo de fibras e o aleitamento materno podem proteger o indivíduo contra a doença (22).

Mediadores inflamatórios locais e na circulação sistêmica são encontrados em elevadas concentrações e exercem um papel importante tanto nas células imunes inatas como macrófagos e células dendríticas quanto nas células imunes adaptativas, ambas essenciais para que ocorra o desenvolvimento da doença (23, 24).

As células dendríticas (CDs) são apresentadoras de antígenos envolvidas de forma crucial no desencadeamento e regulação imunológica inata local, mas também participam da imunidade adaptativa (25). Na DII mesmo estando em números reduzidos as CDs são ativadas, pois apresentam receptores microbianos fortemente expressos, e produzem de maneira exacerbada citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) IL-6 e IL-12.

Entretanto, as células mais envolvidas no desenvolvimento da DII são as T-helper (Th) Th1 e Th2, que são subgrupos das células Th. As células Th1 são produtoras de interferon gama (IFN- γ) e as Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13, que estão diretamente associados ao desencadeamento da doença (26). Outro fator que contribui para a inflamação tecidual colônica é conhecido como fator de transcrição nuclear kapa beta (NF- $\kappa\beta$), o qual induz a expressão de diversos genes pró-inflamatórios, influenciando assim na patogênese da DII (27).

O diagnóstico da DC apresenta desafio por vezes, tendo como base a sintomatologia e os achados radiológicos e endoscópicos que permitem avaliar as características e a gravidade das lesões. A ileocolonoscopia seguida de biópsias do tecido coletado é o exame mais utilizado para diagnóstico da DII. Junto com este exame, torna-se possível realizar o score Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Crohn (*Crohn's Disease Index of Severity* – CDEIS) avaliando os achados endoscópicos e lesões da DC (28). A avaliação do intestino delgado ocorre por meio da enterografia, por tomografia computadorizada ou ressonância magnética nuclear (RMN) e, se o paciente apresentar sintomas gastroduodenais, é submetido à endoscopia digestiva alta (29).

Atualmente, a calprotectina fecal tem sido utilizada como triagem auxiliando a distinguir condições de inflamação gastrointestinal com outras doenças como síndrome do intestino irritável, bem como monitorar DII já diagnosticada. A calprotectina é uma proteína derivada predominantemente de neutrófilos, e nas fezes

seus níveis são aproximadamente seis vezes maiores que no sangue. Como resultado, pacientes com até 50 mg/kg são classificados como normais; entre 50 mg/kg e 200 mg/kg são classificados como indeterminado ou sugestivo de DII; acima de 200 mg/kg são classificados como positivo ou indicativo de alteração intestinal (30).

Os sistemas de classificação e escores são ferramentas que auxiliam na caracterização da DC para a formação de uma base confiável de análise de dados e parâmetros. As avaliações disponíveis para DC mensuram a atividade clínica, endoscópica e doença perianal (31). A classificação de Montreal (Quadro 1) avalia os parâmetros de acordo com a idade do diagnóstico (A), comportamento (B) e localização (L). Esta classificação tem como objetivo categorizar o fenótipo da doença, a fim de escolher a melhor estratégia terapêutica para cada paciente (32, 33).

O sistema mundialmente utilizado para a avaliação da atividade clínica é o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) que utiliza oito variáveis objetivas e subjetivas para estimar a gravidade da doença (Quadro 2). Com uma escala de pontuação de 0 a 600 torna possível classificar entre resposta e remissão clínica, atividade moderada e grave (queda do índice de 70 a 100 pontos sugere resposta clínica; valor total ≤ 150 pontos, sugere remissão; atividade moderada, a pontuação será >220 e a grave o IADC terá uma pontuação >450) (34) (Quadro 3).

Quadro 1. Classificação de Montreal

Categoria	Características
Idade (A)	A1: ≤ 16 anos A2: 16-40 anos A3: ≥ 40 anos
Localização (L)	L1: Íleo terminal L2: Cólon L3: Íleo-Cólon L4: Trato Gastrointestinal Superior
Comportamento (B)	B1: Não estenosante / Não penetrante B2: Estenosante B3: Penetrante
Modificador "p"	Envolvimento Perianal

Quadro 2. Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC).

Número de evacuações líquidas ou pastosas, por dia, nos últimos sete dias (x2)	_____
Dor abdominal (últimos 7 dias) (0- nenhum, 1- leve, 2- moderada, 3- Intensa (x5)	_____
Estado geral (últimos 7 dias) (0- ótimo, 1- Bom, 2- Regular, 3- Ruim, 4- Péssimo (x7)	_____
Número de complicações (x20):	_____
1. Artrite ou Artralgia	
2. Irite ou Uveíte	
3. Eritema Nodoso ou Pioderma Gangrenoso ou Estomatite Aftoide	
4. Fissura Anal ou Fístula ou Abscesso Perianal	
5. Outras Fístulas	
6. Febre acima de 37,8 °C	
Consumo de antidiarreico (Não = 0, Sim = 1) (x30)	_____
Massa abdominal (Ausente = 0, Duvidosa = 2, Bem Definida = 5) (x10)	_____
Déficit de hematócrito (Ht) (Homem: 47-Ht; Mulher 42-Ht) (x6)	_____
(Diminuir em vez de somar no caso de o Ht do paciente ser > do que o padrão)	
Peso: Porcentagem abaixo do esperado: 1-(peso/peso habitual) x100	_____
(Diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	
TOTAL	_____

Quadro 3. Classificação IADC em pontos

Valor (Pontos)	Classificação
≤150	Remissão
151-219	Atividade Leve
220-450	Atividade Moderada a Intensa
>450	Atividade Fulminante

Pacientes com DC podem apresentarem sinais e sintomas como dor abdominal, diarreia, perda de peso, secreção mucoide, sangramento retal e febre. Embora a

região do TGI seja a mais afetada, a afecção pode desencadear manifestações extraintestinais (MEIs) que incluem os olhos, pele (pioderma gangrenoso, eritema nodoso), articulações (artrite periférica, artralgia ou espondiloartrite) (29), deficiências nutricionais (35), além de depressão e ansiedade (36).

Como consequência, há um agravo no quadro clínico aumentando os números de consultas e tratamentos, afetando o ambiente psicossocial, qualidade de vida, atividades profissionais, estabilidade financeira e bem-estar emocional (37).

1.2. Anemia na doença de Crohn

A anemia, definida pela Organização Mundial de Saúde como uma condição onde a Hb se encontra abaixo dos valores normais (menor que 12 g/dL em mulheres e 13 g/dL em homens) (38), está entre as MEIs mais comum na DII. Sua prevalência varia amplamente nesta população, dependendo dos pacientes que foram avaliados (se pacientes hospitalizados ou ambulatoriais) e da gravidade da anemia (39).

Uma meta-análise publicada em 2014 por Filmann e colaboradores objetivou determinar a prevalência da anemia na DII na Europa. Avaliaram 2.192 indivíduos com DII e demonstraram prevalência da anemia de 24 %, 27 % na DC, sendo que 57 % dos pacientes anêmicos eram deficientes em ferro (40).

Alves e colaboradores realizaram estudo para determinar a prevalência de anemia em pacientes com DII, avaliando 44 com DC e 55 com RCU. Os resultados demonstraram que 20,5 % dos pacientes com DC apresentavam anemia, sendo que 69,6 % tinham como causa a deficiência de ferro. Além disso, eles concluíram que a maioria deles apresenta distúrbios laboratoriais de ferro, principalmente a deficiência, com ou sem anemia (41).

Em uma coorte de 2.666 pacientes, Madanchi e colaboradores em 2018 avaliaram 1.558 indivíduos com DC, e evidenciaram que 19,6 % tinham ADF, concluindo que seu monitoramento regular é obrigatório neste grupo de pacientes devido a ocorrência frequente desta deficiência (42).

1.3. Metabolismo do ferro

O ferro é obtido de duas fontes principais para ser utilizado pelo organismo: degradação da Hb e pela dieta. A maior parte do ferro no organismo está relacionada a Hb (25-30 mg/dia). Hemácias senescentes apresentam modificações bioquímicas reconhecidas pelos macrófagos, essa sinalização indica que os macrófagos devem eliminar estas células (43).

Após a fagocitose ocorre a degradação dos componentes das hemácias e a parte proteica da molécula de Hb terá seus aminoácidos reciclados e reaproveitados. O hidróxido ferroso (Fe^{2+}) pode ser estocado na forma de ferritina no próprio macrófago ou ser exportado pela ferroportina. Após a exportação pela ferroportina o Fe^{2+} será oxidado em hidróxido férrico (Fe^{3+}) e será transportado pela transferrina para os locais onde será utilizado (44, 45).

Em uma dieta normalmente são consumidos de 13 mg a 18 mg de ferro, entretanto 1 a 2 mg são absorvidos na forma inorgânica ou na forma heme. Para ser absorvido pelos enterócitos, o ferro inorgânico Fe^{3+} é convertido para Fe^{2+} , já o heme liga-se a borda dos enterócitos duodenais sendo transportado para o interior da célula e após ser liberado pela hemeoxigenase fará parte do mesmo *pool* do ferro não heme (46).

Estes serão armazenados na forma de ferritina ou liberados do enterócito para o sangue. A ferroportina é a principal exportadora do ferro da célula para o plasma. Após a liberação, o Fe^{2+} deve ser oxidado para Fe^{3+} para ser transportado pela transferrina (Figura 3). A regulação do metabolismo do ferro é realizada pela hepcidina, um hormônio peptídeo circulante que controla os níveis de ferro nos enterócitos, hepatócitos e macrófagos (47).

A hepcidina é modulada por meio do *status* de ferro, hipóxia e inflamação, e sua expressão resulta na degradação da ferroportina na membrana celular. Este hormônio é responsável pela regulação negativa da absorção de ferro dietético pelos enterócitos intestinais e inibição da liberação de ferro armazenado nas células reticulo endoteliais, impedindo que o ferro seja utilizado para eritropoiese na medula óssea (48).

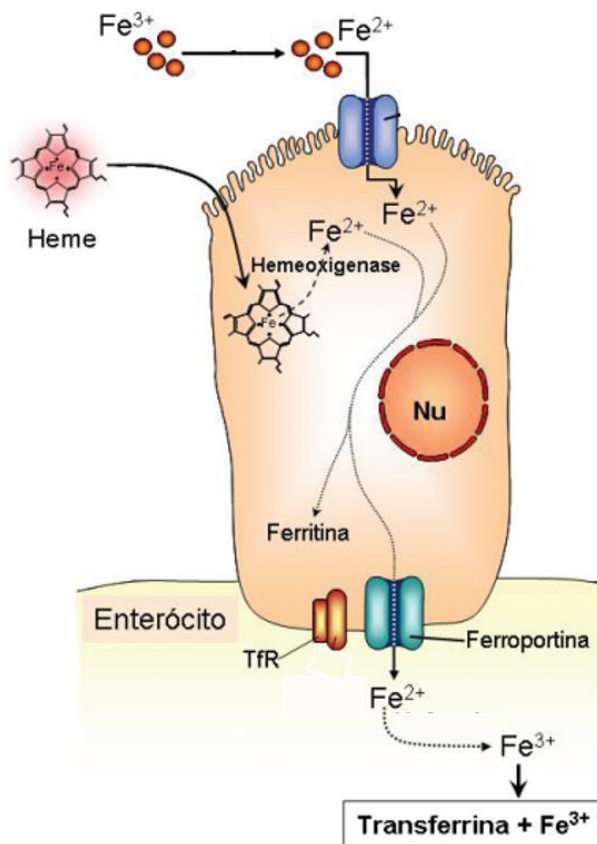


Figura 3. Para ser absorvido pelos enterócitos, o ferro inorgânico Fe^{3+} é convertido para Fe^{2+} , já o heme liga-se a borda dos enterócitos duodenais sendo transportado para o interior da célula e após ser liberado pela hemoxygenase fará parte do mesmo *pool* do ferro não heme. Estes serão armazenados na forma de ferritina ou liberados do enterócito para o sangue. Após a liberação, o Fe^{2+} deve ser oxidado para Fe^{3+} para ser transportado pela transferrina. Enterócitos e proteínas envolvidas na absorção do ferro. Fe^{3+} : Hidróxido férrico. Fe^{2+} : Hidróxido ferroso. TfR: Transferrina. Adaptado de Grotto ⁴⁶

1.4. Anemia por deficiência de ferro

Deficiência de ferro (DF) é geralmente determinada por um balanço negativo nos níveis deste, onde mais ferro é perdido do que consumido pela dieta (49). A perda de sangue crônica da mucosa intestinal ulcerada associada a quadros diarreicos, diminuição da ingestão de ferro por restrição alimentar, síndrome do intestino curto ou perda de apetite durante a crise da DII e/ou deficiência na absorção de ferro

transluminal durante o período de atividade da doença, desencadeiam um importante papel na causa da ADF (50).

A eritropoiese e o metabolismo do ferro também podem ser afetados por mediadores inflamatórios como o interferon delta (IFN- δ), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-6 que aumentam os níveis séricos de hepcidina em inflamação sistêmica alta, prejudicando a absorção de ferro na dieta e resultando em níveis baixos de ferro sérico (51).

A deficiência de ácido fólico, efeitos colaterais dos fármacos usados para o tratamento da DII (como sulfassalazina e tiopurinas), e deficiência de vitamina B12, que frequentemente está associada a extensiva ressecção ileal e/ou inflamação do intestino delgado nos pacientes com DC, desempenham papéis menores no desenvolvimento da anemia nesta população (39, 52).

Os sinais clínicos de pacientes com ADF podem variar de acordo com evolução e o grau da doença, podendo ser evidenciadas manifestações como perda de cabelo, dores de cabeça, fadiga, dispneia e síndrome das pernas inquietas, e este último, acomete nove vezes mais indivíduos com DF quando comparados à população geral (50).

Devido ao agravamento no quadro clínico impactando diretamente a qualidade de vida destes indivíduos, a anemia requer um diagnóstico e uma abordagem terapêutica específica, visto que não é apenas um marcador laboratorial, mas sim um estado patológico que exige atenção (53).

Para pacientes que estão em remissão ou apresentam DII leves, são necessárias avaliações entre seis a 12 meses, e para aqueles com doença ativa, a cada três meses. As análises laboratoriais incluem parâmetros hematimétricos como: níveis séricos de Hb, hematócrito (Ht), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) e plaquetas.

Para determinar se a anemia é por deficiência de ferro são analisados: nível de ferro sérico, ferritina sérica (proteína de reserva do ferro nas células) e saturação de

transferrina (TSAT) (responsável pelo transporte de ferro para a medula óssea) (54, 55).

Pacientes com DII podem apresentar anemia leve a moderada (Hb >10 g/dL) ou grave (Hb <10 g/dL). Na deficiência de ferro geralmente é observado valores de VCM <80fL e concentração de HCM abaixo do valor de referência (<32 %), sendo considerada uma anemia microcítica hipocromica. Os níveis de ferro se encontram abaixo dos valores de referência (<60 µg/dL), e a TSAT se apresenta <20 % (26). Em relação a ferritina, diretrizes internacionais recomendam que pacientes com DII ativa que apresentam ferritina sérica <100 ng/mL podem ser considerados com ADF, isso porque a inflamação induz a expressão de ferritina, e conseqüentemente, ela não demonstra exatamente a quantidade de ferro armazenado (56).

Outros exames podem também auxiliar no diagnóstico e acompanhamento destes pacientes como os níveis séricos de vitamina B12, ácido fólico, velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) (39).

1.5. Abordagem terapêutica da anemia por deficiência de ferro na doença de Crohn

A abordagem terapêutica da anemia em pacientes com DC deve ser estabelecida de maneira precoce visto que DF pode desencadear efeitos sistêmicos, acometendo sistema imunológico, sistema nervoso central, vascular e cardiorrespiratório. Nos pacientes com DII, o tratamento de causa subjacente como o controle da atividade da doença é de extrema importância para a melhora da anemia (57, 58).

O tratamento da ADF tem como objetivo aumentar os níveis de Hb, ferritina e STAT acima do limite inferior do normal, a fim de reestabelecer os estoques de ferro para prevenir uma anemia recorrente e não apenas para restaurar o estado hematopoiético de curto prazo, isso resulta em melhora dos sintomas apresentados, e conseqüentemente a qualidade de vida (50).

Os aumentos dos níveis de ferro podem ser feitos de forma exógena por duas vias de administração, oral e intravenoso. A suplementação de ferro oral geralmente é a primeira escolha para o tratamento devido a facilidade de administração e baixo custo. As diretrizes da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) recomenda a terapêutica com ferro oral em pacientes com DII inativa associada a anemia leve e que não apresentaram efeitos colaterais do mesmo (59).

Não existe dose ideal estabelecida para pacientes com DII, mas recomenda-se administrar 50 a 200 mg de ferro uma vez ao dia. Entretanto, a absorção duodenal de pacientes com DC pode estar comprometida pela atividade do processo inflamatório, o que pode limitar a eficácia do tratamento (60, 61) (Figura 4).

Além disso, o sistema regulador do ferro previne uma sobrecarga de ferro em longo prazo, por isso, a hepcidina vem sendo apontada como um fator chave que impede a correção rápida da deficiência de ferro com a terapia oral, comprometendo a eficácia do tratamento (62). A suplementação de ferro oral em altas doses pode induzir o aumento gradual dos níveis circulantes de hepcidina plasmática, conseqüentemente, o eixo hepcidina-ferroportina permite apenas que uma pequena fração de ferro oral seja absorvido (63, 64).

Estima-se que apenas 10 a 20 mg de ferro por dia sejam absorvidos neste grupo de pacientes. Além disso, o ferro não absorvido afeta sobremaneira a composição do microbioma intestinal que exerce um papel importante na patogênese da DII. Os pacientes podem apresentar efeitos colaterais gastrointestinais como náusea, dores abdominais, flatulência e diarreia, por isso, há uma baixa adesão dos pacientes com DC à terapêutica com ferro oral (65, 66).

A suplementação de ferro intravenosa (IV) tem sido indicada em casos onde é necessário um aumento rápido dos estoques de ferro, em indivíduos que apresentam resposta inadequada ao tratamento oral ou em anemias graves. A administração de ferro IV tem auxiliado na correção da ADF em pacientes com DII e na manutenção dos estoques de ferro, sendo observada uma resposta mais rápida e prolongada ao tratamento (Figura 4).

Além disso, a reposição IV evita efetivamente efeitos colaterais gastrointestinais, diminuindo a irritação da inflamação existente, o que influencia positivamente na adesão ao tratamento, e conseqüentemente, na melhora da qualidade de vida (56, 67).

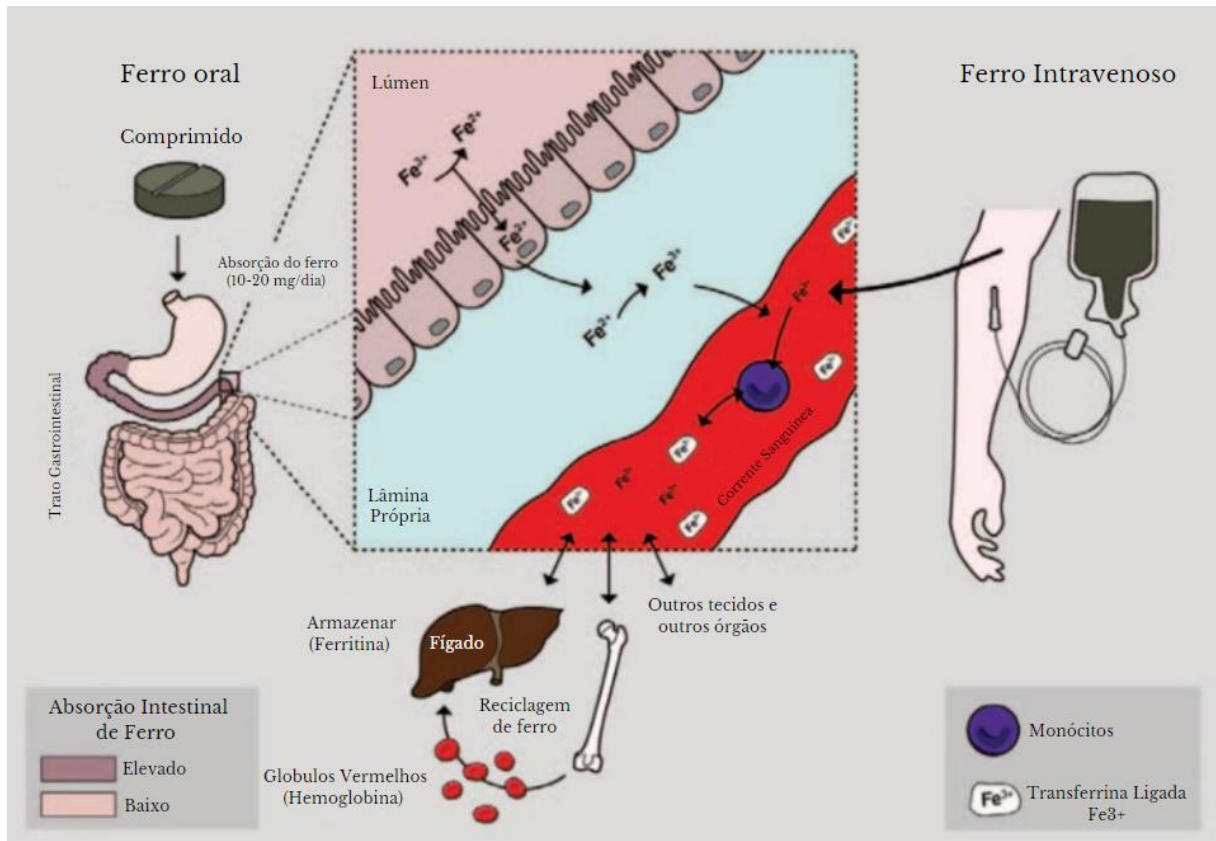


Figura 4: Absorção por suplementação de ferro oral e absorção de ferro por suplementação intravenosa. Fe^{3+} : Hidróxido férrico. Fe^{2+} : Hidróxido ferroso. Adaptado de Nielsen OH et al. ³⁷

Atualmente, a reposição de ferro IV para o tratamento da ADF está disponível por meio de diversos fármacos que se diferenciam por sua química complexa. O ferro dextrano se apresenta de duas formas, com um complexo de baixo peso molecular e um complexo de alto peso molecular. O primeiro está disponível na Europa e pode ser administrado durante 30 minutos no mínimo, com dose única de 200 mg. O complexo de alto peso foi associado ao risco de anafilaxia, e por isso, deve ser feita uma dose teste de 0,5 ml durante 2 a 5 minutos antes da administração completa (68, 69).

A sacarose férrica é composta por uma esfera interna de hidróxido de ferro (III) polinuclear cercado por uma molécula de sacarose. Após a administração IV o

complexo de ferro é distribuído para a medula óssea para auxiliar na eritropoiese e no sistema reticuloendotelial do fígado e do baço para armazenamento de ferro. Este complexo é excretado pela via renal, com uma meia-vida de 5-6 horas (70).

Por ser um composto menos estável, a sacarose férrica requer frequentes administrações de baixas doses com múltiplas administrações para repor o estoque de ferro. Doses de 100 a 200 mg (diluídas em 100 ou 250 ml de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9 %) com infusão de 30 a 45 minutos são recomendadas (71).

1.6. Carboximaltose férrica para tratamento da anemia por deficiência de ferro

A carboximaltose férrica (CF), que tem como nome comercial Ferinject®, é um medicamento que foi aprovado na Europa no ano de 2007, e no Brasil pela ANVISA no ano de 2012. A medicação é indicada para o tratamento da ADF tendo como objetivo repor os estoques de ferro por meio de suas características farmacocinéticas (72, 73).

A CF possui um complexo polinuclear contendo ferro estável na forma de complexo de ferro não-dextrano com núcleo de Fe^{3+} com um ligante de carboidrato, essa vigorosa estrutura molecular permite a absorção de ferro sem a liberação livre no organismo (74).

Após a administração IV, macrófagos da medula óssea, fígado e baço removem do plasma circulante a carboximaltose férrica e liberam o ferro do complexo ferro-carboidrato. Este é carregado pela ferritina (proteína responsável pelo armazenamento de ferro intracelular no sistema reticuloendotelial) ou pela transferrina sérica (principal proteína responsável pelo transporte de íons de ferro de seu local de armazenamento no sistema reticuloendotelial para a medula óssea). Em eritroblastos na medula óssea, a transferrina se liga aos seus receptores e este complexo é internalizado para fornecer ferro na maturação de hemácias e síntese de Hb (75, 76).

As doses recomendadas variam de acordo com o peso do indivíduo e a gravidade da anemia. Em adultos com Hb <10 g/dL com peso corporal entre 35 a 70 kg, a dose usual é de 1500 mg IV, já em pacientes com peso corporal ≥ 70 kg a dose

usual é de 2000 mg IV. Em casos de HB >10 g/dL, com peso corporal entre 35 a 70 kg, a dose usual é de 1000 mg IV, já em pacientes com peso corporal \geq 70 kg a dose usual é de 1500 mg IV. Não deve ser excedida a dose cumulativa de ferro de 500 mg em pacientes com peso corporal <35 kg. A administração pode ser realizada por infusão única com tempo mínimo de 15 minutos. A dose máxima utilizada é 1000 mg diluído em solução estéril de NaCl 0,9 %.

A CF tem o maior número de estudos farmacológicos, ensaios clínicos de fase I a III e ensaios clínicos controlados em pacientes com DII quando comparado a outros compostos disponíveis de ferro IV (50, 77). Esta medicação não apenas é eficaz para restabelecer o estado hematopoiético e a reposição de ferro em curto prazo, mas também para prevenir a anemia em pacientes com DII.

Evistratiev e colaboradores realizaram um estudo randomizado, controlado, avaliando os níveis de ferritina a cada dois meses. Os pacientes recebiam CF (105 pacientes) ou placebo (99 pacientes) quando os níveis de ferritina eram menores que 100 μ g/L, e eles avaliaram a recorrência da anemia em 8 meses. Dos indivíduos que receberam CF, 26,7 % manifestaram anemia em comparação com 39,4 % que receberam placebo, indicando que a medicação preveniu a recorrência de anemia em pacientes com DII (78).

A CF também foi associada a diminuição de contagens elevadas de plaquetas e normalização da ativação plaquetária. Kulnigg-Dabsch e colaboradores realizaram um estudo para testar o efeito da reposição de ferro na trombocitose e contagem de plaquetas associada a DII. Testaram os efeitos da CF em 26 indivíduos com trombocitose secundária e DII, os pacientes receberam até 1500 mg de CF ou placebo durante 6 semanas. Eles observaram que a contagem média de plaquetas caiu no grupo CF, mas não no placebo, e os parâmetros de Hb e ferro aumentaram no primeiro grupo. Os autores concluíram que a CF reduz a contagem de plaquetas e a ativação plaquetária neste grupo de pacientes (79).

Quadro 4. Diluição de *Ferinject*® para Infusão Intravenosa

<i>Quantidade de Ferinject</i>	<i>Quantidade de Ferro</i>	<i>Quantidade Máxima de Solução Estérel de NaCl 0,9 %</i>	<i>Tempo Mínimo de Administração</i>
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	-
>4 a 10 mL	>200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
>10 a 20 mL	>500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos

Quadro 5. Principais características da carboximaltose férrica versus sacarose férrica

Carboximaltose férrica

Sacarose férrica

	Carboximaltose férrica	Sacarose férrica
Concentração	Até 20 ml correspondentes a 1000 mg de ferro	10 ml correspondentes a 200 mg de ferro
Dosagem	1 vez por semana	1 a 3 vezes por semana (dependendo do nível de hemoglobina)
Tempo de perfusão	Não há tempo de administração estabelecido, porém é indicado: 200 mg a 500 mg de ferro - a taxa de 100 mg por minuto Acima de 500 mg até 1000 mg de ferro -66 mg por minuto	Até 200 mg de ferro - 6,6 mg / minuto 300 mg de ferro -3,3 mg / minuto 400 mg - 2,6 mg / minuto 500 mg - 2,3 mg / minuto
Molécula	O ferro estável está na forma de um complexo de ferro não-dextrano com um núcleo de hidróxido férrico polinuclear com um receptor de carboidratos. Devido à alta estabilidade do complexo, há apenas uma pequena quantidade de ferro fracamente ligado (também chamado de ferro livre). A estrutura do núcleo é semelhante à da ferritina, de modo que o complexo se destina a fornecer um suprimento controlado de ferro utilizável para o transporte férrico e armazenamento de proteínas no corpo.	Forma trivalente como um complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido férrico. O núcleo de hidróxido férrico polinuclear é superficialmente cercado por um grande número de moléculas de sacarose não covalentemente ligadas, resultando em um complexo cuja massa molecular é de aproximadamente 43 kDa.
Farmacocinética	Após a administração de uma dose de carboximaltose férrica de 100 a 1000 mg de ferro em pacientes com anemia, as concentrações séricas máximas de ferro situaram-se entre 37 e 333 µg/ml.	Após a injeção de 100 mg de ferro em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima, em média, de 538 µmol por litro, 10 minutos após a injeção.

Volume de Distribuição	O volume de distribuição do compartimento central corresponde ao volume plasmático (aproximadamente 3 L). É retido principalmente no sistema reticuloendotelial da medula óssea, fígado e baço. O tempo médio de permanência variou entre 11 e 17 horas.	O volume de distribuição do compartimento central correlaciona-se bem com o volume sérico (aproximadamente 3 L). O volume de distribuição no estado estacionário foi de aproximadamente 8 L, o que indica a baixa distribuição de ferro nos fluidos corporais.
Meia-vida	7 e 12 horas	6 horas
Via de Administração	Solução injetável intravenosa	Solução injetável intravenosa

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Realizar avaliação dos dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pacientes com doença de Crohn em atividade e anemia grave por deficiência de ferro, tratados com administração de carboximaltose férrica intravenosa.

2.2. Objetivos específicos

- 1 – Comparar os parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados à doença de Crohn e a presença de anemia por deficiência de ferro antes e após o tratamento com carboximaltose férrica
- 2 – Comparar os efeitos da carboximaltose férrica em pacientes com doença de Crohn resistentes a tratamento com sacarose férrica.

3. JUSTIFICATIVA

Uma das manifestações mais comuns em pacientes com DC é a ADF. Geralmente, é acompanhada pela atividade clínica e endoscópica da doença, mas em outros momentos, pode ser a primeira manifestação que precede os sintomas intestinais e abdominais. Esta condição é comumente negligenciada pelo médico assistente que cuida destes pacientes crônicos e a aceita como uma consequência natural da doença.

Além disso, a anemia é uma das principais causas de fadiga e má qualidade de vida nestes indivíduos, e por isso, o tratamento deve ser eficaz e seguro. No entanto, poucos estudos foram realizados sobre a CF no manejo da anemia em pacientes com DC, justificando o presente trabalho.

4. MÉTODO

4.1. População do estudo

Este estudo de coorte observacional retrospectivo foi realizado para avaliar por meio de prontuários eletrônicos e banco de dados ambulatoriais, pacientes atendidos no Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal “Prof. Dr. Juvenal Ricardo Navarro Góes”, do Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo (Gastrocentro), da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Foram selecionados pacientes de ambos os sexos, com faixa etária entre 18 e 70 anos, acompanhados no período de outubro de 2014 a novembro de 2021, com DC ativa, e que utilizaram CF. Os indivíduos apresentavam anemia grave, com Hb <10 g/dL, sendo que alguns deles foram previamente tratados com sacarose férrica.

4.2. Critério de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Diagnóstico confirmado de DC, com doença em atividade
- Anemia grave por deficiência de ferro
- Hemoglobina ≤ 10 g/dL
- Ferro sérico <60 $\mu\text{g/dL}$
- Ferritina <100 ng/mL
- Saturação de transferrina <20 %
- Tratados com CF.

4.3. Critério de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Pacientes com outras doenças que não DC
- Sem anemia grave
- Aqueles que não utilizaram CF para tratamento da anemia
- <16 anos e >70 anos

4.4. Considerações éticas

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP (CAAE: 56915516.6.0000.5404). A coleta de dados foi realizada por meio de prontuários eletrônicos e banco de dados ambulatoriais sem intervenção ou abordagem do paciente, sendo solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que foi aprovada pelo CEP. Foram seguidos os aspectos éticos e legais da pesquisa com seres humanos de acordo com a Resolução no 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e Comitê de Ética e Pesquisa.

4.5. Coleta de dados

O questionário “Formulário para Coleta de Dados Clínicos e Laboratoriais” (Anexo 9) foi preenchido com dados dos prontuários médicos. Para análise epidemiológica foram coletadas informações relativas ao sexo e idade. As análises clínicas foram realizadas por meio das informações sobre a classificação de Montreal, cirurgias anteriores relacionadas à DC, uso de medicações para a DC, e para tratamento da anemia, além do número de transfusões sanguíneas do paciente, caso tenha recebido.

A atividade da DC foi determinada por meio da ileocolonoscopia (CDEIS), achados de inflamação pela ressonância magnética nuclear e/ou resultados da calprotectina fecal.

A anemia foi diagnosticada por meio de análises laboratoriais, mensurando os níveis séricos de Hb, Ht; VCM; HCM; CHCM e plaquetas. Para a confirmação da anemia por deficiência de ferro foram avaliados os dados laboratoriais de saturação

da transferrina; ferritina sérica; ferro; vitamina B12; e ácido fólico. Todos estes parâmetros foram avaliados antes e após o tratamento com administração intravenosa de 500 mg de CF.

Os pacientes receberam a administração da CF no ambulatório do Gastrocentro – Unicamp. O medicamento foi fornecido pela farmácia do Hospital das Clínicas, via superintendência, ou por financiamento próprio ou doação, uma vez que este não estava disponível na farmácia de alto custo.

4.6. Análise estatística

Todos os resultados foram relatados como a mediana \pm Erro Padrão da Média. Os testes de D'Agostino & Pearson e Shapiro-Wilk foram utilizados para investigar se os dados seguiam uma distribuição gaussiana ($p > 0,1$).

Os dados foram analisados utilizando o teste qui-quadrado de Person e o teste t pareado, o teste pareado de Wilcoxon ou o teste de Mann-Whitney. Os dados foram analisados usando o GraphPad Prism® 8, sendo p-valor crítico adotado de 5 %.

Por fim, análises de regressão univariada e múltipla utilizando modelos lineares generalizados foram realizadas para investigar a associação dos parâmetros hematológicos com as características clínicas e demográficas dos pacientes. Para esse desempenho, as variáveis significativas ou as que ajustaram outras variáveis $< 0,20$ foram mantidas em múltiplos modelos, e os dados foram analisados por meio do Stata® 14, com valor crítico de 5 %.

5. RESULTADOS

5.1. Característica dos pacientes e desfecho clínico

As características clínicas e demográficas de toda a coorte estão relatadas na Tabela 1.

Foram incluídos no estudo 25 pacientes com DC, sendo 12 homens (48 %) e 13 mulheres (52 %), com uma idade mediana de 37 (20-67) anos. A duração mediana da DC foi de 144 (6-312) meses e, de acordo com a classificação de Montreal, um paciente foi diagnosticado antes dos 16 anos (A1, 4 %); 22, entre 17 e 40 anos (A2, 88 %); e 2 com mais de 40 anos (A3, 8 %). Cinco pacientes apresentaram localização da doença no íleo terminal (L1, 20 %); 4, colônica (L2, 16 %); e 16, íleal e colônica (L3, 64 %). Em relação ao comportamento da DC, 8 pacientes apresentaram padrão não estenosante (B1, 32 %); 13, estenosante (B2, 52 %); e 4, doença penetrante (B3, 16 %). Onze pacientes tinham a doença perianal concomitante (44 %) e 20 foram submetidos a cirurgias prévias devido a complicações da DC.

A maioria dos pacientes (92 %) estava em uso de terapia biológica e 14 com terapia imunossupressora (56 %), sendo que 72 % associavam ambas terapias. Em relação ao tratamento da ADF, todos já tinham utilizado outros medicamentos, e 10 (40 %) receberam transfusão de sangue por anemia grave.

Um subgrupo de 16 pacientes utilizou sacarose férrica previamente para o tratamento da ADF sendo 9 homens (56,3 %) e 7 mulheres (43,7 %), com mediana de idade de 37 (25-67) anos. A duração mediana da DC foi de 144 (24-312) meses e, de acordo com a classificação de Montreal, um paciente (6,25 %) foi classificado como A1; 14 (87,5 %) como A2 e um (6,25 %) como A3. Quatro pacientes (25 %) apresentaram localização L1; 3 (18,7 %) L2; e 9 (56,3 %) L3. Em relação ao comportamento da DC, 4 pacientes (25 %) apresentaram padrão B1; 8 (50 %) B2 e 4 (25 %) B3. Oito pacientes (50 %) apresentavam doença perianal concomitante e 15 (93,7 %) haviam sido submetidos a cirurgias prévias por complicações da DC.

Os 16 pacientes recrutados com histórico de administração IV de sacarose férrica para o tratamento de ADF estavam em tratamento para DC: 15 pacientes estavam em terapia biológica (93,7 %) e 13 estavam em terapia imunossupressora (81,3 %), sendo que 87,5 % associavam ambas terapias. Oito pacientes (50 %) desse subgrupo necessitaram de transfusão de sangue por causa de anemia grave.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	Carboximaltose férrica	Sacarose férrica	p-valor
Sexo (M/F)	12 / 13	9 / 7	0,606 [#]
Idade (anos)	37 (20 - 67)	37 (25 - 67)	0,989 ^{&}
Duração da doença (meses)	144 (6 - 312)	144 (24 - 312)	0,718 ^{&}
Idade no diagnóstico A1/A2/A3*	1 / 22 / 2	1 / 14 / 1	0,931 [#]
Localização da doença L1/L2/L3/L4*	5 / 4 / 16 / 0	4 / 3 / 9 / 0	0,882 [#]
Comportamento B1/B2/B3*	8 / 13 / 4	4 / 8 / 4	0,750 [#]
Doença perianal (sim/não)	11 / 14	8 / 8	0,707 [#]
Cirurgia prévia (sim/não)	20 / 05	15 / 1	0,224 [#]
Terapia biológica (sim/não)	23 / 2	15 / 1	0,962 [#]
Terapia imunossupressora (sim/não)	14 / 11	13 / 3	0,242 [#]
Transfusão de sangue prévia (sim/não)	10 / 15	8 / 8	0,529 [#]

As variáveis numéricas são descritas em mediana (mínimo e máximo) e as variáveis categóricas em frequência absoluta. n = 25. *Classificação de Montreal. DC: Doença de Crohn. M: masculino. F: feminino. [#]Teste qui-quadrado de Pearson ou [&]Teste t não pareado (Mann Whitney) com p <0,05.

5.2. Avaliação da atividade da doença de Crohn

Pacientes com DC que receberam terapia de reposição de ferro com CF tiveram sua atividade da doença determinada por ressonância magnética nuclear (40 % dos pacientes), com achado de presença de úlceras, realce mucoso do contraste ou alteração do mesentério associado à área intestinal afetada, e ileocolonosopia (60 % dos pacientes) com mediana do CDEIS de 16,9 (5,6 – 26) e/ou por exame de calprotectina fecal, sendo a mediana de 1000 (104 – 1000) µg/g no momento prévio ao tratamento com CF.

A mediana do IADC no tempo antes do tratamento com a CF foi de 303,5 (128 – 537,6) e, no final do tratamento, diminuiu na maioria dos doentes (61 %), para 235,8 (13,5 – 470), mas sem significância estatística ($p = 0,21$).

Em relação aos demais biomarcadores inflamatórios, a maioria dos pacientes (64 %) apresentou níveis séricos de PCR >3mg/L (valor de referência <3 mg/L), com mediana de 5,91 (0,16-114) mg/L antes do tratamento com a CF e, após o tratamento a mediana foi de 7,12 (0,15-60,9), não evidenciando diferença estatística ($p = 0,85$). Em relação ao VHS, a mediana foi de 30 (3-120) mm/h antes do tratamento e, no final do tratamento, de 39,5 (5-105), também sem significância estatística ($p = 0,87$).

Tabela 2. Índice de Atividade da Doença de Crohn e Biomarcadores Inflamatórios

Variáveis	Pré-terapia	Pós-terapia	p-valor
IADC	303,5 (128,2-537,6)	235,8 (13,5-470)	0,21
PCR (mg/L)	5,91(0,16-114)	7,12 (0,15-60,9)	0,85
VHS (MM/H)	30 (3-120)	49,5 (5-105)	0,87

As variáveis numéricas estão descritas como mediana (mínimo e máximo). $n = 25$. IADC: índice de Atividade da Doença de Crohn. PCR: Proteína C Reativa. VHS: Velocidade de Hemossedimentação. Teste t não pareado (Mann Whitney) com p de significância adotado <0,05.

5.3. Avaliação dos parâmetros laboratoriais antes e após o tratamento com carboximaltose férrica

A administração da CF foi eficaz na maioria dos pacientes, sendo que nenhum deles apresentou efeitos colaterais da administração de carboximaltose férrica.

Por se tratar de pacientes que apresentavam anemia grave com níveis de hemoglobina ≤ 10 g/dL, alguns não alcançaram a normalização dos parâmetros avaliados com a dose da CF que foi disponível na época para eles, sendo necessário provavelmente mais aplicações.

Os níveis de hemoglobina aumentaram em 93 % dos pacientes após o tratamento com CF. A concentração mediana de Hb aumentou de 8,5 g/dL (5,8 – 10) para 10,1 g/dL (7,8 – 13,7) ($p < 0,0001$) (Figura 5a).

Além disso, a correção da anemia e/ou do aumento da Hb ≥ 1 g/dL foi alcançada em 84 % dos pacientes com apenas uma dose de 500mg da medicação. Onze pacientes (44 %) apresentaram aumento da Hb ≥ 2 g/dL. Os valores de hematócrito estavam dentro dos parâmetros normais em 16 % dos pacientes após o tratamento com CF e houve um aumento significativo em 88 % deles com uma concentração mediana de 27,8 % (19,7 – 32,29) para 33 % (25,9 – 42,8) ($p < 0,0001$) (Figura 5b) (Tabela 3).

Os níveis séricos de ferro aumentaram em 18 pacientes (86 %) após a administração de CF. A mediana do ferro sérico melhorou de 15 $\mu\text{g/dL}$ (4 – 43) para 26 $\mu\text{g/dL}$ (10 – 64,52), demonstrando o efeito satisfatório da medicação em apenas uma aplicação de 500mg ($p < 0,0001$) (Figura 5c).

A ferritina aumentou em 86 % dos pacientes após CF: 23,79 ng/mL (0,5 – 475,4) no início do estudo e 100,38 ng/mL (4,26 – 826,1) após o tratamento; 77 % apresentaram normalização deste parâmetro após o tratamento ($p = 0,0008$) (Figura 5d). Em relação à saturação de transferrina, esta aumentou após a administração da CF, de 3,5 (1 – 21) para 9 % (2 – 26,3) ($p = 0,01$) (Figura 5e) (Tabela 3).

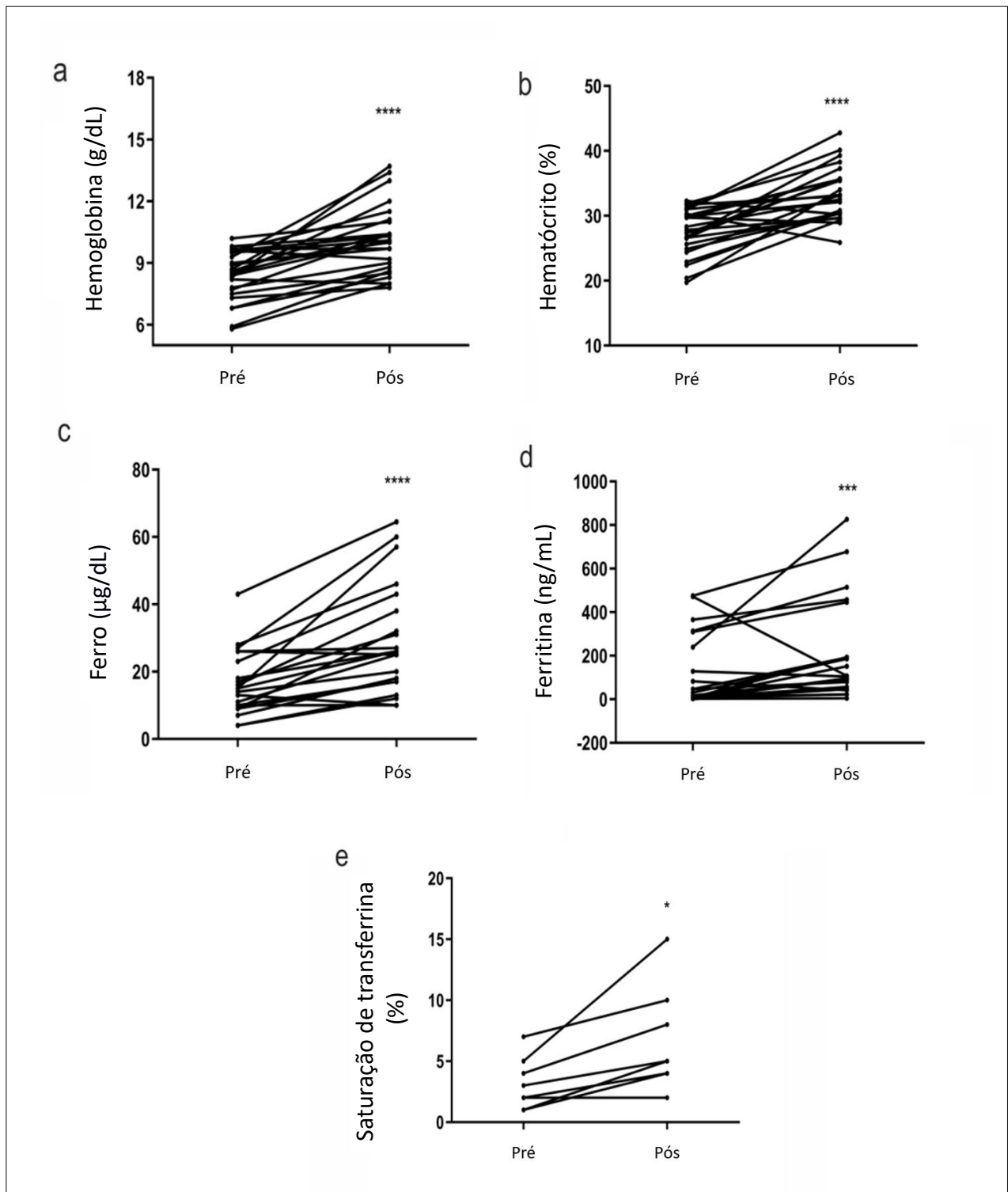


Figura 5. Variáveis hematológicas antes e após o tratamento com carboximaltose férrica. (a) Hemoglobina; b) Hematócrito; c) Ferro; d) Ferritina e e) Saturação de transferrina. N = 25. Teste t pareado com *p < 0,05; **p < 0,001; ***p < 0,0001.

Tabela 3. Avaliação dos parâmetros laboratoriais nos pacientes que receberam carboximaltose férrica

Variáveis	Pré-terapia	Pós-terapia	p-valor
Hemoglobina (g/dL)	8,5 (5,8-10)	10,1 (7,8-13,7)	<0,0001
Hematócrito (%)	27,8 (19,7-32,29)	33 (25,9-42,8)	<0,0001
Ferritina (ng/mL)	23,79 (0,5-475,4)	100,38 (4,26-826,1)	0,0008
Ferro (µg/dL)	15 (4-43)	26 (10-64,52)	<0,0001
STAT (%)	3,5 (1-21)	9 (2-26,3)	0,01
VCM (fL)	74,6 (57,8-92,9)	80,8 (64,4-97,8)	0,05
HCM (pg)	22,3 (14,4-37,2)	23,6 (18,5-30,7)	0,15
CHCM (g/dL)	30,1 (24,9-38,8)	30,65 (26,4-33,9)	0,48
Plaquetas (x10 ³ /µL)	410 (200-888)	321 (201-708)	0,19

As variáveis numéricas estão descritas como mediana (mínimo e máximo). n = 25. Teste t não pareado (Mann Whitney) com p de significância adotado <0,05. STAT: Saturação de Transferrina. VCM: Volume Corpuscular Médio. HCM: Hemoglobina Corpuscular Média. CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

Após uma única aplicação com CF, todos os pacientes apresentaram aumento dos níveis de VCM e a maioria atingiu normalização deste parâmetro (59 %) após o tratamento (p =0,05) (Tabela 3). Não foi encontrada significância estatística em relação aos níveis de HCM, CHCM e plaquetas analisadas após o tratamento (Tabela 3).

Em relação aos parâmetros hematimétricos e perfil de ferro, ferritina e saturação de transferrina, foram analisadas as associações com as variáveis clínicas sob investigação. Conforme observado na Tabela 4, embora todos os pacientes do estudo tivessem níveis basais de ferro sérico abaixo da faixa de normalidade, os níveis basais de ferro sérico foram negativamente associados a localização da DC ileal e colônica (L3) que faziam uso de terapia biológica, mas positivamente associados a

DC de início mais tardio (A3), fenótipos estenosante (B2) e penetrante (fistulizante) (B3).

O maior nível de ferritina após a aplicação de CF ocorreu em pacientes que apresentaram localização colônica (L2) e fenótipo penetrante (B3). Os níveis séricos basais de saturação de transferrina foram associados a pacientes com fenótipos estenosantes (B2), penetrante (B3) e doença perianal.

Tabela 4. Análise de regressão linear múltipla das características clínicas e demográficas associadas ao ferro sério, ferritina e saturação de transferrina em pacientes com DC

Variáveis	B	IC 95%	p-valor
Níveis séricos de ferro no início do estudo			
Idade no diagnóstico*			
A3	50,119	(15,778; 84,459)	0,004
Localização da doença*			
L3	-16,328	(-30,601; -2,055)	0,025
Comportamento*			
B2	18,357	(4,711; 32,002)	0,008
B3	21,961	(2,931; 40,992)	0,024
Terapia biológica			
Sim	-27,271	(-53,623; -0,919)	0,043
Níveis séricos de ferritina após injeção de CF			
Localização da doença*			
L2	348,460	(56,087; 640,833)	0,019
Comportamento*			
B3	335,922	(57,389; 614,454)	0,018
STAT no início do estudo			
Comportamento*			
B2	8,033	(1,974; 14,091)	0,009
B3	13,866	(5,762; 21,971)	0,001

Doença perianal			
Sim	10,5	(3,907; 17,092)	0,002

Análise de regressão linear múltipla com $p < 0,05$. $n = 25$. CF: carboximaltose férrica. STAT: Saturação de transferrina. *Classificação de Montreal.

5.4. Avaliação das infusões de sacarose férrica

Avaliamos os efeitos da CF em pacientes com DC, levando em consideração o tratamento prévio da sacarose férrica nestes pacientes. Para esta análise, foi incluído um subgrupo de pacientes da coorte total, e os níveis de Hb e Ht foram obtidos dos prontuários.

Evidenciamos uma mediana de 12 aplicações (5-36) com o tratamento prévio com sacarose férrica; os níveis de Hb e Ht após o tratamento permaneceram semelhantes aos valores encontrados antes do tratamento, não havendo diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabela 5).

Quando esses mesmos pacientes foram tratados com uma única aplicação da CF, observou-se aumento da hemoglobina ($p = 0,0005$) e do hematócrito ($p = 0,0001$) quando comparados aos valores obtidos antes do tratamento. (Figura 6a e b) (Tabela 5).

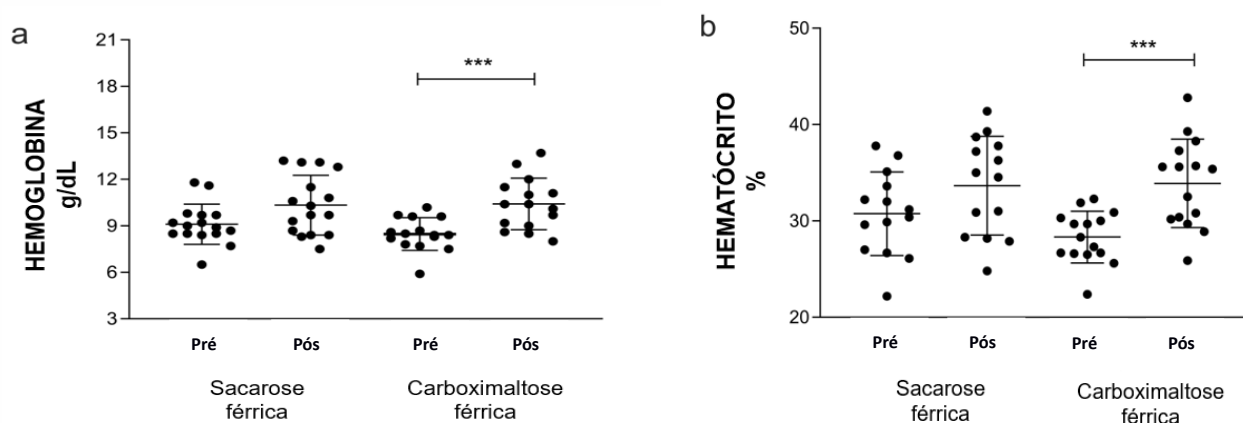


Figura 6. Variáveis hematológicas no início e após o tratamento com carboximaltose férrica e sacarose férrica. Mediana de (a) Hemoglobina; b) Hematócrito. $N = 16$. Teste t pareado com $*p < 0,05$; $**p < 0,001$; $***p < 0,0001$.

Tabela 5. Avaliação dos parâmetros hematológicos após o tratamento com sacarose férrica e carboximaltose férrica.

Variáveis	Pré-terapia	Pós-terapia	p-valor
Sacarose férrica			
Hemoglobina (g/dL)	8,95 (6,5-11,8)	9,7 (7,5-13,2)	0,06
Hematócrito (%)	30,8 (22,2-37,8)	34,54 (24,8-39,29)	0,16
Carboximaltose férrica			
Hemoglobina (g/dL)	8,4 (5,9-10,2)	10,4 (8-13,7)	0,0005
Hematócrito (%)	27,8 (22,4-32,29)	35,4 (25,9-42,8)	0,0001

As variáveis numéricas estão descritas como mediana (mínimo e máximo). N = 16. Teste t não pareado (Mann Whitney) com p de significância adotado <0,05.

6. DISCUSSÃO

A ADF é a condição clínica mais frequente em pacientes com DC e, geralmente, é acompanhada pela atividade clínica e endoscópica da doença, mas em outros momentos pode ser a primeira manifestação que precede os sintomas intestinais e abdominais, sendo uma das principais causas de fadiga e piora da qualidade de vida.

Nossos dados demonstraram uma melhora significativa nos níveis de Hb, ferro, ferritina e STAT após o tratamento com CF. Embora estes achados tenham sido previamente comprovados em alguns estudos (72, 80), nossos dados mostraram melhora significativa nos parâmetros hematológicos com apenas uma dose do medicamento.

Na prática clínica, os resultados confirmaram os achados obtidos por Sobrado e colaboradores, que avaliaram a CF para o tratamento da anemia em pacientes com DC em um centro brasileiro (81). Incluímos um maior número de pacientes tratados em um centro terciário com critérios seletivos e estritamente definidos de atividade da doença (endoscópica e/ou radiológica). Além disso, comparamos os efeitos da CF com o tratamento prévio com a sacarose férrica.

Pacientes com DC estão em maior risco de desenvolver anemia, especialmente com doença ativa (82, 83). Para analisar a segurança e eficácia da CF para o tratamento da anemia em pacientes com DII, Stein e colaboradores realizaram um estudo prospectivo com pacientes com DII em remissão, e em atividade, que foi baseada em critérios bastante inespecíficos, como proteína C-reativa, IADC e Índice de Atividade de Colite (IAC) para pacientes com colite ulcerativa (50).

No presente estudo todos os pacientes apresentaram atividade grave da doença determinada por critérios mais específicos (40% por ressonância magnética nuclear e 60% por ileocolonosopia e/ou calprotectina fecal). Além disso, a atividade mediana da DC avaliada pelo IADC foi de 303,5 e os níveis de PCR apresentaram mediana de 5,91 antes do tratamento com CF.

Geralmente, os médicos assistentes que cuidam destes pacientes crônicos negligenciam a importância da ADF e a aceitam como consequência da DC, de modo que procedem sem ter um protocolo estabelecido baseado na coleta de informações e na avaliação de resoluções alternativas que possam auxiliar a tomada de decisão e o tratamento em sua prática clínica. Christopher e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo e concluíram que os gastroenterologistas devem considerar o tratamento de pacientes com DII e ADF com ferro intravenoso, pois é seguro e eficaz (49).

Nosso estudo confirma que a medicação IV tem se mostrado uma importante estratégia terapêutica, que pode auxiliar de forma rápida e segura no tratamento da ADF quando prescrita pelos médicos que acompanham este grupo de pacientes. Após as análises do presente estudo, uma abordagem sugerida para o manejo de pacientes com DC e ADF é ilustrada a seguir.

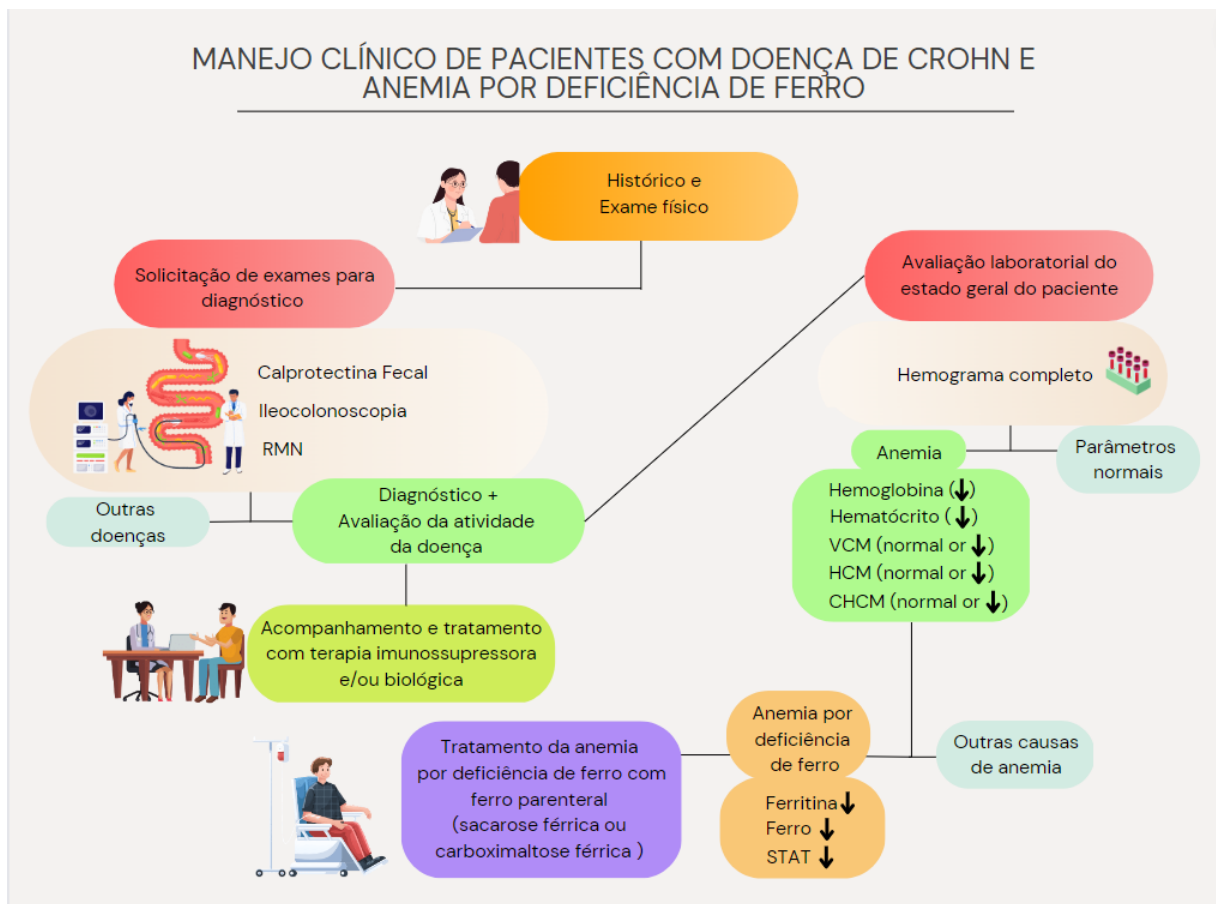


Figura 7: Manejo clínico sugerido ao paciente com doença de Crohn e anemia por deficiência de ferro. RMN: Ressonância Magnética Nuclear. VCM: Volume Corpuscular Médio. HCM: Hemoglobina Corpuscular Média. CHCM: Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média. STAT: Saturação de Transferrina

É importante ressaltar que, embora outros estudos tenham resultado em aumento dos níveis de Hb de ≥ 2 g/dL, a avaliação não foi feita com apenas uma dose da medicação (50, 80, 81). Nosso estudo mostrou que 44 % dos pacientes apresentaram aumento de ≥ 2 g/dL com dose única de 50 mg/ml, o que demonstra que a CF pode ser uma importante estratégia terapêutica quando é necessário um aumento significativo dos parâmetros em um curto período de seguimento, seja para aliviar os sintomas ou para preparar os pacientes com DC para procedimentos cirúrgicos e recuperação pós-cirúrgica.

Os níveis séricos de ferro e ferritina aumentaram em 86 % dos pacientes, e os níveis de saturação de transferrina aumentaram em 50 % após o tratamento. Esta resposta precoce está de acordo com estudos anteriores que realizaram esta avaliação, demonstrando resposta completa entre 4 a 8 semanas de tratamento. Nossos dados apontam para uma resposta na maioria dos pacientes em torno de 5 semanas, com uma mediana de 40 (15-274) dias após o tratamento (80, 84).

O efeito da terapia biológica sobre a anemia em pacientes com DII é raramente discutido na literatura. Evidências demonstram uma melhora significativa na anemia em pacientes que usam terapia biológica para outras doenças inflamatórias crônicas, como artrite e espondilite anquilosante (85). Devido à inflamação crônica, a anemia é geralmente caracterizada como ADC nestas condições. No entanto, embora a ADC esteja associada à DII, o impacto mais proeminente é devido à deficiência de ferro e os pacientes apresentam anemia recorrente mesmo após o tratamento com imunomoduladores (86).

Um estudo pediátrico recente não mostrou diferença estatística nos níveis de Hb entre os pacientes com DII que responderam ou não ao tratamento com anti-TNF α (87). Outro estudo de pacientes adultos com DII demonstrou que, embora a terapia biológica tenha tido efeitos benéficos significativos na atividade da doença, a pesquisa não encontrou mudança significativa na prevalência de anemia. Além disso, um quinto dos pacientes sem anemia no início do estudo desenvolveu anemia após um ano de terapia (88). Nossos resultados estão de acordo com esses estudos recentes. Demonstramos que, embora os pacientes tivessem níveis de ferro abaixo do normal

no início do estudo, o uso de terapia biológica teve uma correlação negativa com os níveis basais de ferro sérico, o que demonstra que esses pacientes tinham anemia mais grave.

Um estudo que avaliou anemia em pacientes coreanos com DII não encontrou associação significativa entre as características clínicas dos pacientes e a anemia (89). Bergamaschi e colaboradores em 2010, não relacionaram a anemia na DC com a localização ou o comportamento da doença (90). Em 2020, outro estudo analisou a prevalência e os fatores de risco de anemia e deficiência de ferro em pacientes com DII no Brasil, e concluiu que pacientes com o fenótipo penetrante na DC estavam associados a um menor risco de anemia (91).

Nosso estudo demonstrou que pacientes com localização ileal e colônica apresentam correlação negativa com os níveis séricos basais de ferro, demonstrando anemia mais grave. Indivíduos com fenótipos estenosante e penetrante demonstraram correlação positiva com os níveis séricos basais de ferro e a STAT.

Também comparamos os efeitos do tratamento com CF e o tratamento prévio com sacarose férrica. Não observamos diferença estatística nos níveis de Hb e Ht após o tratamento com sacarose férrica nesta coorte, enquanto que com dose única de CF, estes níveis apresentaram um aumento significativo. Embora outros estudos tenham avaliado a eficácia dos dois medicamentos (49, 92), nosso estudo comparou a eficácia do tratamento no mesmo grupo de pacientes, demonstrando que a CF é uma importante estratégia terapêutica em pacientes refratários que receberam sacarose férrica.

O presente estudo relatou mediana de 12 aplicações (5-36) com tratamento prévio com sacarose férrica. No entanto, quando os mesmos pacientes foram tratados com CF, uma única infusão garantiu um aumento significativo nos parâmetros hematológicos. Evstratied e colaboradores, relataram em seu estudo o tratamento com um a três infusões com CF, enquanto o tratamento com sacarose férrica durou 11 infusões (92). Onken e colaboradores também mostraram um resultado semelhante, os pacientes tratados com sacarose férrica receberam uma média de cinco infusões, enquanto os pacientes tratados com carboximaltose férrica foram submetidos a duas infusões (93).

Assim, os pacientes com DC podem ser expostos a menos intervenções, uma vez que a CF tem melhor eficácia com um aumento significativo nos parâmetros hematológicos, bem como nos níveis de ferro, ferritina e STAT, com geralmente uma única dose. A consequência é a diminuição do número de visitas dos pacientes a hospitais ou clínicas particulares, contribuindo para a melhora na qualidade de vida e bem-estar emocional.

Atualmente, o valor de uma ampola da CF (R\$ 641,90) é aproximadamente 10 vezes mais caro do que uma ampola de sacarose férrica (R\$ 64,70), o que restringe a adesão do paciente ao tratamento, uma vez que esse medicamento não está disponível pelo Sistema Único de Saúde por meio das Farmácias Públicas Estaduais no Brasil. No entanto, estudos indicam que, como resultado final do tratamento, a CF tem um custo menor quando comparada à sacarose férrica.

Vicente e colaboradores concluíram que o custo global do tratamento da CF é significativamente vantajoso quando comparado à sacarose férrica, com o número relativamente menor de infusões de CF e o rápido aumento dos níveis séricos de Hb após a reposição de ferro (94).

Toblli e colaboradores em 2015, avaliaram o impacto econômico do tratamento oral de reposição de ferro *versus* CF em pacientes com doença renal crônica. Como resultado, os autores demonstraram que o custo acumulado durante o período de estudo de seis meses com CF foi de US\$ 3.070 por paciente, enquanto que, em comparação com a administração oral de ferro no mesmo período, o custo foi de US\$ 17.670. O estudo também constatou que o uso de CF para o tratamento da anemia por deficiência de ferro resultou em economia de US\$ 14.600 (82,6 %) por paciente (82).

Outro estudo publicado em 2020 por Aksan e colaboradores analisou e comparou o custo-efetividade do tratamento IV e oral com ferro em pacientes com ADF associada à DII e concluiu que a CF foi projetada para ser a terapia de ferro IV mais custo-efetiva na Suíça e com melhor resposta clínica ao tratamento (95).

Em 2021, Basha e colaboradores, avaliaram a eficácia e o custo-efetividade da CF *versus* sacarose férrica. O estudo retrospectivo avaliou pacientes que foram

acompanhados por 12 meses em um centro terciário e, como resultado, embora o custo da CF seja 6,5 vezes maior que a sacarose de ferro, ao final do período o tratamento com CF, teve um custo menor relacionado à estadia hospitalar e despesas com enfermagem (83).

Poucos estudos analisaram a eficácia da CF no TGI, especialmente na DC. Este estudo contribuiu para uma maior compreensão do uso deste medicamento nesta doença, auxiliando a prática clínica. As limitações do estudo residem no caráter retrospectivo da pesquisa, pois os dados coletados por meio de registros médicos eletrônicos ou físicos podem ser escassos. Como descrito acima, apenas os níveis de Hb e Ht, na comparação das duas medicações, foram avaliados. Além disso, não podemos determinar que os pacientes eram refratários ao tratamento com sacarose férrica, uma vez que não conseguimos coletar informações relativas à dose administrada por paciente. Outra limitação é o número pequeno de pacientes, apesar de ser maior que outros estudos brasileiros. Além disso, também não foi possível correlacionar o grau de atividade da DC por meio do IADC, PCR e VHS com a gravidade da anemia, nem determinar se o aumento dos parâmetros hematológicos, após o tratamento com CF, se correlaciona com melhora na qualidade de vida avaliado por meio do questionário Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

7. CONCLUSÃO

A carboximaltose férrica demonstrou ser uma importante estratégia terapêutica para a anemia por deficiência de ferro nos pacientes diagnosticados com doença de Crohn, principalmente os refratários ao tratamento com sacarose férrica.

8. REFERÊNCIAS

1. Cuppari L. *Nutrição Clínica no Adulto*: Manole; 2012.
2. Barbalho SM, Goulart ReA, Quesada K, Bechara MD, de Carvalho AeC. Inflammatory bowel disease: can omega-3 fatty acids really help? *Ann Gastroenterol*. 2016;29(1):37-43.
3. Limketkai BN, Wolf A, Parian AM. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):155-77.
4. Ferguson LR. Nutritional Modulation of Gene Expression: Might This be of Benefit to Individuals with Crohn's Disease? *Front Immunol*. 2015;6:467.
5. Lan A, Blachier F, Benamouzig R, Beaumont M, Barrat C, Coelho D, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: is there a place for nutritional supplementation? *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(1):198-207.
6. Schwanke RC, Marcon R, Bento AF, Calixto JB. EPA- and DHA-derived resolvins' actions in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharmacol*. 2016;785:156-64.
7. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83; quiz 4, 84.
8. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(8):123-33.
9. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A: 5A-36A.

10. Leal RF, Silva F. Defective Autophagy in Mesenteric Fat Tissue Maintains Inflammation in Crohn's Disease. HAYAT MA, editor. Academic Press: Sara Tenne; 2017.622 p.
11. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2017;36(2):321-47.
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):2769-78.
13. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(12):720-7.
14. Khan I, Samson SE, Grover AK. Antioxidant Supplements and Gastrointestinal Diseases: A Critical Appraisal. *Med Princ Pract.* 2017;26(3):201-17
15. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(12):22529-42.
16. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54.
17. Farrukh A, Mayberry JF. Is there a role for fish oil in inflammatory bowel disease? *World J Clin Cases.* 2014;2(7):250-2.
18. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science.* 2011;332(6032):970-4.

19. Scaioli E, Liverani E, Belluzzi A. The Imbalance between n-6/n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review and Future Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12).
20. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;16;13(9):R79.
21. Agus A, Denizot J, Thévenot J, Martinez-Medina M, Massier S, Sauvanet P, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2016;8;6:19032.
22. de Castro MM, Pascoal LB, Steigleder KM, Siqueira BP, Corona LP, Ayrizono MLS, et al. Role of diet and nutrition in inflammatory bowel disease. *World J Exp Med.* 2021;20;11(1):1-16.
23. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):645-62.
24. Ungaro F, Rubbino F, Danese S, D'Alessio S. Actors and Factors in the Resolution of Intestinal Inflammation: Lipid Mediators As a New Approach to Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1331.
25. Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *JCI.* 2009.
26. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007;204(8):1849-61.
27. Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF-kappaB in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 2008;263(6):591-6.

28. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Dec;16(12):2131-6.
29. Cardozo WS, Sobrado CW. *Doença Inflamatória Intestinal*. 2ª Edição ed. São Paulo SP 2015.
30. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(5):307-320.
31. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57.
32. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(1):8-15.
33. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(1):5-36.
34. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439-44.
35. Forbes A, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017;36(2):321-47.
36. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(10):716-20.

37. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e963.
38. World HO. Nutritional Anaemias: Tools for Effective Prevention and Control: Geneva: World Health Organization; 2017:7. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259425/9789241513067eng.pdf?sequence=1>.
39. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4659-65.
40. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(5):936-45.
41. Alves RA, Miszputen SJ, Figueiredo MS. Anemia in inflammatory bowel disease: prevalence, differential diagnosis and association with clinical and laboratory variables. *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):140-6.
42. Madanchi M, Fagagnini S, Fournier N, Biedermann L, Zeitz J, Battegay E, et al. The Relevance of Vitamin and Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Diseases in Patients of the Swiss IBD Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1768-79.
43. Fairbanks VG, Beutler E. Iron metabolism. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams-Hematology*. 6th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2001.p. 295-304.
44. Chung J, Wessling-Resnick M. Molecular mechanisms and regulation of iron transport. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40(2):151-82.

45. Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2003;38(1):61-88.
46. Grotto HZW. Iron metabolism: an overview on the main mechanisms involved in its homeostasis. *Rev. Bras. Hematol. e Hemoter.* 2008;30(5).
47. Hoffbrand AV, Pettit FE, Moss PAH. *Essential Haematology.* 5th ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; c2006. Chapter 3, Hypochromic anaemias and iron overload; p. 28-43.
48. Atkinson MA, Leonard MB, Herskovitz R, Baldassano RN, Denburg MR. Changes in Hepcidin and Hemoglobin After Anti-TNF-alpha Therapy in Children and Adolescents with Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):90-94.
49. Coe CL, Meyers MH, Beaulieu DB, Scoville E, Schwartz DA, Horst SN, et al. Gastroenterologist-Lead Management of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Is Effective, Safe, and May Increase Quality of Life. *Crohns Colitis* 360. 2020;2(3):051.
50. Stein J, Aksan A, Klemm W, Nip K, Weber-Mangal S, Dignass A. Safety and Efficacy of Ferric Carboxymaltose in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease, in Routine Daily Practice. *J Crohns Colitis.* 2018;12(7):826-34.
51. Nielsen OH, Soendergaard C, Vikner ME, Weiss G. Rational Management of Iron-Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2018;10(1).
52. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53(8):1190-7.

53. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22.
54. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1198-208.
55. Stein JM, Hartmann F, Cordes HJ, Dignass AU. [Pathophysiological-based diagnosis and therapy of iron-deficient anaemia in inflammatory bowel disease]. *Z Gastroenterol*. 2009;47(2):228-36.
56. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1545-53.
57. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, et al. Iron deficiency anemia--bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev*. 2014;28(3):156-66.
58. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):599-610.
59. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211-22.
60. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):319-32.
61. Fuqua BK, Vulpe CD, Anderson GJ. Intestinal iron absorption. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2-3):115-9.

62. Lo JO, Benson AE, Martens KL, Hedges MA, McMurry HS, DeLoughery T, et al. The role of oral iron in the treatment of adults with iron deficiency. *Eur J Haematol*. 2023;110(2):123-130.
63. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-9.
64. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):233-248.
65. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol Ther*. 2006;24(11-12):1507-23.
66. Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013;6:61-70.
67. Gomollón F, Gisbert JP, García-Erce JA. Intravenous iron in digestive diseases: a clinical (re)view. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(2):67-75.
68. Rodgers GM, Auerbach M, Cella D, Chertow GM, Coyne DW, Glaspy JA, Henry DH. High-molecular weight iron dextran: a wolf in sheep's clothing? *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):833-4.
69. Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Karakoidas C, Mantzaris GJ, Kouroumalis EA. Safety and efficacy of total-dose infusion of low molecular weight iron dextran for iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(8):2327-31.
70. Yee J, Besarab A. Iron sucrose: The oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1111–21.

71. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, Reinshagen M, Schreiber S, Junge U, Schrott M, Stein J. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease--a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2503-9.

72. García-López S, Bocos JM, Gisbert JP, Bajador E, Chaparro M, Castaño C, et al. High-dose intravenous treatment in iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease: early efficacy and impact on quality of life. *Blood Transfus.* 2016;14(2):199-205.

73. Detalhe do Produto: FERINJECT ANVISA - Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. 2020 Available in <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351770404201123/>.].

74. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23(1):11–6.

75. Danielson BG. Structure, chemistry, and pharmacokinetics of intravenous iron agents. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):93-8.

76. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69(6):739-56.

77. Ferric Carboxymaltose. [Leaflet]. New Zealand. Vifor Pharma Pty Ltd. Available in <https://www.medsafe.govt.nz/Consumers/cmi/f/ferinject.pdf>.

78. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(3):269-77.

79. Kulnigg-Dabsch S, Schmid W, Howaldt S, Stein J, Mickisch O, Waldhör T, et al. Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: the randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1609-16.
80. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1182-92.
81. Sobrado CW, Cançado RD, Sobrado LF, Frugis MO, Sobrado MF. Treatment of Anemia and Improvement of Quality of Life Among Patients with Crohn's Disease: experience using ferric carboxymaltose. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(4):255-9.
82. Toblli JE, Di Gennaro F. Switching patients with non-dialysis chronic kidney disease from oral iron to intravenous ferric carboxymaltose: effects on erythropoiesis-stimulating agent requirements, costs, hemoglobin and iron status. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125528.
83. Basha A, Ibrahim MIM, Hamad A, Chandra P, Omar NE, Abdullah MAJ, et al. Efficacy and cost effectiveness of intravenous ferric carboxymaltose versus iron sucrose in adult patients with iron deficiency anaemia. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255104.
84. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):261-9.
85. Furst DE, Kay J, Wasko MC, Keystone E, Kavanaugh A, Deodhar A, et al. The effect of golimumab on haemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1845-55.

86. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Rönnblom A. Anemia in a population-based IBD cohort (ICURE): still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2266-70.
87. Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, et al. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(5):369-76.
88. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. The Influence of Anti-tumor Necrosis Factor Agents on Hemoglobin Levels of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1587-93.
89. The prevalence and clinical characteristics of anemia in Korean patients with inflammatory bowel disease *Intest Res*. 2016;14(1):43-49.
90. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, Cassinotti A, Cazzola P, Markopoulos K, Massari A, Rosti V, Porro GB, Corazza GR. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematol*. 2010;95(2):199-205.
91. Parra RS, Feitosa MR, Ferreira SDC, Rocha JJRD, Troncon LEA, Féres O. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease patients in a referral center in Brazil: prevalence and risk factors. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(3):272-277.
92. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846-853.e1-2.
93. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(4):833-42.

94. Vicente AB, Decimoni TC, Quero AA. Cost-minimization analysis of the ferric carboxymaltose (i.v.) compared with iron sucrose (i.v.) in the treatment of anemia under supplementary health care perspective. *J Bras Econ Saúde*. 2015;7(1):28-37.

95. Aksan A, Schoepfer A, Juillerat P, Vavricka S, Bettencourt M, Ramirez de Arellano A, et al. Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cost-Effectiveness Analysis in Switzerland. *Adv Ther*. 2021;38(1):660-677.

9. ANEXOS

9.1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação dos pacientes com doença inflamatória intestinal que receberam carboximaltose férrica para tratamento da anemia ferropriva

Pesquisador: Raquel Franco Leal

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 56915516.6.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.441.003

Apresentação do Projeto:

Trata-se da apresentação de uma Emenda ao projeto CAAE 56915516.6.0000.5404

Objetivo da Pesquisa:

- Inclusão de pesquisadora na equipe
- Notificação de aumento da amostra de voluntários
- Delineamento de um objetivo secundário adicional

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios não foram alterados em relação ao projeto original

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Data da aprovação do projeto por este CEP: 23/07/2016 (parecer número 1.645.827, em 'PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1645827.pdf', de 23/07/2016 13:10:32).

Através da Emenda apresentada, o pesquisador informa (item 'Justificativa da Emenda'):

- "Esta emenda tem como objetivo vincular o projeto ao Mestrado da aluna Natalia Souza Nunes Siqueira, incluindo-a como membro da pesquisa".
- "Além disso, no projeto inicial o número previsto de pacientes a serem incluídos eram 20. Gostaríamos de estender a coleta até o ano de 2021, estimando-se a inclusão de mais 10 pacientes, totalizando 30 para uma análise estatística mais robusta"

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.441.003

- "Também incluímos mais um objetivo secundário, que será satisfeito a partir de dados já previstos de serem coletados no projeto inicial".

>A pesquisadora Natalia Souza Nunes Siqueira foi incluída na Equipe de Pesquisa original.

Equipe de Pesquisa:

- Profa. Dra. Raquel Franco Leal
- Yuri de Carvalho Oiamore Silva
- Bruno Lima Rodrigues
- Luis Eduardo Miani Gomes
- Francesca Aparecida Ramos da Silva
- Natalia Souza Nunes Siqueira

>Conforme apresentado, foi assinalado um novo 'Objetivo Secundário' à Emenda:

Objetivo Primário: Avaliar os dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes que foram submetidos ao tratamento com carboximaltose férrica.

Objetivo Secundário:

- Avaliar os parâmetros clínicos e laboratoriais relacionados à presença de anemia e atividade da doença antes e após o tratamento com carboximaltose férrica.
- (novo) - Comparar os efeitos do tratamento com carboximaltose férrica e aqueles do tratamento prévio da sacarose férrica nesses mesmos pacientes.

>O número de voluntário previstos foi alterado de 20 para 30 voluntários.

Tamanho da Amostra no Brasil: 30

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro:

Pacientes com DII em uso de carboximaltose férrica (30) coleta de dados de prontuário médico

Sobre essa alteração, lê-se no arquivo com as informações básicas do projeto apresentado junto com a Emenda (arquivo 'Projeto_emenda_.pdf', de 12/04/2022 18:09:59; item "4. Metodologia"):

- "Trata-se de estudo retrospectivo, em que serão avaliados prontuários de pacientes do Ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Gastrocentro da Unicamp, que, utilizaram carboximaltose férrica para o tratamento da anemia, desde sua aprovação para o uso no Brasil"
- "Estima-se que cerca de 15 a 30 pacientes serão incluídos, que foram tratados no período de maio de 2014 a novembro de 2021"

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.441.003

Por último, com relação ao CRONOGRAMA, novas etapas foram incluídas na Emenda:

- Coleta de dados dos prontuários: de 01/05/2022 a 31/12/2022
- Análise dos resultados, análise estatística: de 01/05/2022 a 31/12/2022
- Produção do artigo científico e apresentação do trabalho em congresso: de 01/08/2022 a 31/12/2022

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Para avaliação desta Emenda foi analisado o documento intitulado 'PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1930650_E1.pdf', de 12/04/2022 18:14:13

Recomendações:

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID-19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.441.003

pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.441.003

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1930650_E1.pdf	12/04/2022 18:14:13		Aceito
Outros	Carta_CEP.pdf	12/04/2022 18:12:24	Raquel Franco Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_emenda_.pdf	12/04/2022 18:09:59	Raquel Franco Leal	Aceito
Outros	Identidade_funcional.JPG	09/06/2016 13:39:22	Raquel Franco Leal	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	09/06/2016 13:35:14	Raquel Franco Leal	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br



Continuação do Parecer: 5.441.003

CAMPINAS, 31 de Maio de 2022

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, 1º andar do Prédio I da Faculdade de Ciências Médicas
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@unicamp.br

9.2. Formulário para coleta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos prontuários.

<u>Formulário para coleta de dados do prontuário</u>	
<input type="checkbox"/> DC	
Nome: _____	
Prontuário: _____	
Data de Nascimento: ____/____/____	Idade: _____
Etnia: _____	Procedência: _____
Data da aplicação da CF. _____ Intervalo de aplicação: _____	
Droga de 1º escolha: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não: _____	
Tempo de Evolução da doença: _____	
Fenótipo DC: <input type="checkbox"/> inflamatório <input type="checkbox"/> estenosante <input type="checkbox"/> fistulizante CDAI: _____	
Local de acometimento: <input type="checkbox"/> Esôfago, estômago ou duodeno <input type="checkbox"/> jejuno <input type="checkbox"/> íleo <input type="checkbox"/> íleo distal <input type="checkbox"/> ceco <input type="checkbox"/> cólon ascendente <input type="checkbox"/> cólon transverso <input type="checkbox"/> cólon descendente <input type="checkbox"/> sigmoide <input type="checkbox"/> reto <input type="checkbox"/> perianal	
Cirurgias prévias as prévias (tipo e data): _____	
Medicação atual e dose: _____	
Exames complementares prévios (colonoscopia e/ou enteroRNM): _____	
Transfusão sanguínea: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Quantas vezes: _____	
EXAMES PRE-INFUSÃO CF: dia ____/____/____. PÓS-INFUSÃO: dia ____/____/____.	
HB/HT: ____/____	HB/HT: ____/____
VCM: ____ HCM: ____ CHCM: ____	VCM: ____ HCM: ____ CHCM: ____
PCR: _____	PCR: _____
VHS: _____	VHS: _____
Plaquetas: _____	Plaquetas: _____
Saturação de transferrina: _____	Saturação de transferrina: _____
Ferritina: _____	Ferritina: _____
Ferro sérico: _____	Ferro sérico: _____
Ácido fólico: _____	Ácido fólico: _____
Vitamina B12: _____	Vitamina B12: _____
Creatinina: _____	Creatinina: _____

9.3. Publicação de Artigo Científico



Submit a Manuscript: <https://www.f6publishing.com>

World J Clin Cases 2023 April 26; 11(12): 0-0

DOI: 10.12998/wjcc.v11.i12.0000

ISSN 2307-8960 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Observational Study

Ferric carboxymaltose for anemia in Crohn's disease patients at a tertiary center: A retrospective observational cohort study

Natália Souza Nunes Siqueira, Livia Bitencourt Pascoal, Bruno Lima Rodrigues, Marina Moreira de Castro, Alan Sidnei Corrêa Martins, Dante Orsetti Silva Araújo, Luis Eduardo Miani Gomes, Michel Gardere Camargo, Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono, Raquel Franco Leal

Specialty type: Medicine, research and experimental

Provenance and peer review: Unsolicited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0
Grade B (Very good): B
Grade C (Good): C
Grade D (Fair): 0
Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Rodrigo L, Spain; Rosati A, Italy

Received: December 28, 2022

Peer-review started: December 28, 2022

First decision: February 15, 2023

Revised: February 20, 2023

Accepted: March 23, 2023

Article in press: March 23, 2023

Published online: April 26, 2023



Natália Souza Nunes Siqueira, Livia Bitencourt Pascoal, Bruno Lima Rodrigues, Marina Moreira de Castro, Alan Sidnei Corrêa Martins, Dante Orsetti Silva Araújo, Luis Eduardo Miani Gomes, Michel Gardere Camargo, Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono, Raquel Franco Leal, Inflammatory Bowel Disease Research Laboratory, Gastrocenter, Colorectal Surgery Unit, School of Medical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Campinas 13083-878, São Paulo, Brazil

Corresponding author: Raquel Franco Leal, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher, Inflammatory Bowel Disease Research Laboratory, Gastrocenter, Colorectal Surgery Unit, School of Medical Sciences, University of Campinas (Unicamp), Carlos Chagas Street, 420, Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas 13083-878, São Paulo, Brazil.
rafranco.unicamp@gmail.com

Abstract

BACKGROUND

Although the gastrointestinal tract is the most affected by Crohn's disease (CD), the condition triggers other consequent manifestations, and iron deficiency anemia (IDA) is one of the most common. Intravenous (IV) iron replacement is currently available through several drugs, such as ferric hydroxide sucrose and ferric carboxymaltose (FCM). However, the clinical management of these conditions can be challenging.

AIM

To elucidate the drug's effectiveness, the present study analyzed, through medical records, the clinical and epidemiological data of a cohort of patients with active CD who received IV FCM for the IDA treatment.

METHODS

This retrospective observational study included 25 patients with active CD, severe anemia, and refractory to previous conventional treatments. Patients were evaluated two times: During the last treatment with ferric hydroxide sucrose and treatment with FCM.

RESULTS

After treatment with FCM, parameters of IDA assessment significantly improved,