

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA**

Carla Valéria de Alvarenga Antunes

Tratamento da anemia por deficiência de ferro com ferro lipossomal oral em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal: eficácia, segurança e impactos nos escores psicométricos.

Juiz de Fora
2019

Carla Valeria de Alvarenga Antunes

Tratamento da anemia por deficiência de ferro com ferro lipossomal oral em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal: eficácia, segurança e impactos nos escores psicométricos.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de Concentração Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do título de Doutora.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientador: Prof^a. Dr^a. Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Juiz de Fora

2019

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Antunes, Carla Valéria de Alvarenga.

Tratamento da anemia por deficiência de ferro com ferro lipossomal oral em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal: eficácia, segurança e impacto nos escores psicométricos / Carla Valéria de Alvarenga Antunes. -- 2019.

76 p.

Orientador: Júlio Maria Fonseca Chebli

Coorientadora: Tarsila Campanha da Rocha Ribeiro

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2019.

1. Anemia. 2. Ferro Lipossomal Oral. 3. Doença Inflamatória Intestinal. I. Chebli, Júlio Maria Fonseca, orient. II. Ribeiro, Tarsila Campanha da Rocha, coorient. III. Título.

Carla Valeria de Alvarenga Antunes

Tratamento da anemia por deficiência de ferro com ferro lipossomal oral em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal: eficácia, segurança e impactos nos escores psicométricos.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde: área de Concentração Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Saúde.

Aprovada em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Liliana de Andrade Chebli
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Cacilda Andrade de Sá
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Klaus Ruback Bertges
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Prof.^a Dr.^a Patrícia Guedes Garcia
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoia em todos os meus projetos e sonhos, tanto na vida profissional como na vida pessoal.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, sem o qual nada é possível.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli, que me acolheu como sua orientanda, pela paciência, orientações e ajuda em todas as etapas do doutorado.

À Prof.^a Dr.^a Tarsila da Rocha Campanha Ribeiro e Prof.^a Dr.^a Carla Malaguti, por tantos ensinamentos, por tantas reuniões e por toda a atenção dispensada.

Agradeço aos meus pais: Prof. Dr. Doracy Ferreira do Nascimento e Prof.^a MSc. Lenita de Alvarenga Nascimento, meus maiores incentivadores e companheiros de vida, não apenas no campo profissional, mas, especialmente, pela realização deste doutorado.

Agradeço em especial ao meu irmão Dr. Cristiano Rodrigo de Alvarenga Nascimento, meu maior colaborador, por tantas noites no computador me ajudando na execução deste projeto.

Ao meu marido Dr. Jurandir Antunes Filho, um exemplo de ser humano, que sempre me apoia, tranquiliza e coopera na execução de todos os meus sonhos.

Às minhas filhas Priscila de Alvarenga Antunes e Tatiane de Alvarenga Antunes, as quais, pelo simples fato de existirem, fazem com que a minha vida tenha sentido.

Aos professores e funcionários do Laboratório de Bioquímica do Hospital Universitário de Juiz de Fora e ao Prof. José Otávio do Amaral Correa, pela coleta de sangue e realização das dosagens imunológicas e Prof.^a Dr.^a Sandra Neves Santos pelas orientações e dosagens laboratoriais.

Aos pacientes que de maneira voluntária participaram deste trabalho, pela enorme colaboração, e aos funcionários da marcação de exames, que se esmeraram em atender aos nossos horários, assim como a todos os funcionários do CAS, sempre solícitos e atenciosos.

Enfim, a todos que de maneira direta ou indireta colaboraram na execução deste projeto.

RESUMO

Anemia é uma manifestação clínica frequentemente observada nos portadores de doenças inflamatórias intestinais (DII) sendo responsável por significativa perda na qualidade de vida desses pacientes. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e a segurança do uso do ferro lipossomal oral como uma nova terapia oral de ferro no tratamento da anemia por deficiência de ferro (ADF) em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), bem como avaliar o impacto desse tratamento nos escores psicométricos. Pacientes com DII inativa ou em atividade leve foram rastreados para anemia neste estudo piloto intervencional realizado de novembro de 2016 a março de 2018. Pacientes com anemia leve ou moderada foram tratados com ferro lipossomal oral por 8 semanas. O objetivo primário do estudo foi avaliar a taxa de resposta à terapia com ferro oral lipossomal. Foram definidos como resposta ao tratamento pacientes que atingiram um aumento de hemoglobina (Hb) de pelo menos ≥ 1 g / dl e/ou normalização da Hb na oitava semana de tratamento. Entre os 200 pacientes selecionados, 40 (20%) pacientes apresentavam anemia e 19 deles não eram elegíveis para participar. Entre os 21 pacientes que completaram o tratamento, 13 (62%) responderam à terapia de reposição com ferro lipossomal oral (aumento médio de Hb 11,4 para 12,6 g / dl). O índice de saturação da transferrina aumentou em média 10,2%(p = 0,006) e a qualidade de vida 26,3 pontos(p <0,0001). Houve também uma redução média de 9,2 pontos na percepção de fadiga (p <0,0001). Concluimos que o tratamento com ferro lipossomal oral foi eficaz na melhora da ADF leve/moderada e na qualidade de vida, bem como na diminuição da fadiga em pacientes com DII inativa ou em atividade leve.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal. Anemia. Retocolite ulcerativa. Doença de Crohn. Qualidade de vida. Fadiga.

ABSTRACT

Anemia is a clinical manifestation frequently observed in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and responsible for a significant loss in their quality of life. The aim of this study was to assess the efficacy and the safety of using oral liposomal iron as a new oral iron therapy to treat iron deficiency anemia (IDA) in inflammatory bowel disease (IBD) patients, as well as to assess the impact of this treatment on psychometric scores. Patients with inactive or mildly active IBD were screened for anemia in this interventional pilot study conducted from November 2016 to March 2018. Patients with mild and moderate anemia were treated with oral liposomal iron for 8 weeks. The primary endpoint of the study was the response rate to liposomal oral iron therapy. Treatment responders were defined as patients who achieved hemoglobin (Hb) increase of at least ≥ 1 g/dl and/or Hb normalization by the 8th treatment week. Among the 200 patients screened, 40 (20%) patients had anemia and 19 of them were not eligible to participate. So, 21 patients completed treatment, 13 (62%) responded to oral liposomal iron replacement therapy (mean increases of Hb 11.4 to 12.6 g/dl). The transferrin saturation index increased by an average of 10.2% ($p = 0.006$) and the quality of life 26.3 points ($p < 0.0001$). There was also a mean reduction of 9.2 points in the perception of fatigue ($p < 0.0001$). We concluded that the treatment with oral liposomal iron was effective in improving mild IDA and quality of life, as well as in decreasing fatigue in patients with inactive or mildly active IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Anemia. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Quality of life. Fatigue.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADF	- Anemia por Deficiência de Ferro
B12	- Vitamina B12
B9	- Vitamina B9 ou ácido fólico
CD	- <i>Crohn`s Disease</i>
CHCM	- Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
c-REL	- [<i>Reticuloendotheliosis viral oncogene homolog (avian)</i>] Oncogene homólogo ao vírus da reticuloendoteliose em aves
CRP	- <i>C-Reactive Protein</i>
DC	- Doença de Crohn
DII	- Doença Intestinal Inflamatória
DMT1	-(<i>Divalent Metal Transporter 1</i>) Transportador de Metal Divalente
DP	- Desvio Padrão
EPO	- Eritropoietina
EPOR	- Erythropoietin receptor
ERF	- Elemento Responsivo ao Ferro
ERS	- Erythrocyte sedimentation rate
HBI	- Harvey and Bradshaw Index
HCM	- Hemoglobina Corpuscular Média
HLA	- (<i>Human Leucocyte Antigen</i>) Antígeno Leucocitário Humano
HU	- Hospital Universitário
IBD	- (Inflammatory Bowel Disease) Doença Inflamatória Intestinal
IBDQ	- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IDA	- (Iron Deficiency Anemia) Anemia por Deficiência de Ferro
IQR	- Interquartil
IRC	- Insuficiência Renal Crônica
IST	- Índice de Saturação da Transferrina
mRNA	-(<i>Ribonucleic Acid Messenger</i>) Ácido Ribonucleico Mensageiro
NK2	- Natural Killer 2
NOD2	- (<i>Nucleotide-binding oligomerization domain contain 2</i>) Proteína 2 de Domínio de Oligomerização de Nucleotídeos
OMS	- Organização Mundial de Saúde

- PCR - Proteína C Reativa
- PRF - Proteína Reguladora de Ferro
- PRF-ERF - Proteína Reguladora de Ferro-Elemento Regulador de Ferro
- RCUI - Retocolite Ulcerativa
- RDW - *Red Cell Distribution Width*
- SMAD3 - [*SMAD- (Small Drosophila) family member 3*] Membro 3 da família SMAD
- STAT3 - (*Signal transducers and activators of transcription 3*) Transdutor de sinal ativador da transcrição 3
- TSAT - *Transferrin Saturation*
- UC - *Ulcerative Colitis*
- UFJF - Universidade Federal de Juiz de Fora
- VCM - Volume Corpuscular Médio
- VHS - Velocidade de Hemossedimentação
- WHO - World Health Organization
- ZMI21 - *Zinc finger, MIZ-type containing protein 1*

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS

Quadro 1 - Valores de referência utilizados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica28

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 ETIOPATOGENESE DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (DII).....	15
2.1 Fatores envolvidos na patogênese das DII.....	15
2.2 Anemia nas Doenças Inflamatórias Intestinais	16
2.2.1 Importância e Prevalência.....	16
2.2.2 Metabolismo do ferro	17
2.2.3 Regulação celular e extracelular da concentração de ferro.....	18
2.2.4 Ferro lipossomal: absorção e biodisponibilidade.....	19
2.2.5 Parâmetros do metabolismo do ferro	21
3 OBJETIVOS	23
4 JUSTIFICATIVA	24
5 MATERIAL E MÉTODOS	25
5.1 Amostra.....	25
5.2 População de pacientes	25
5.3 Desenho do estudo e acompanhamento clínico-laboratorial.....	26
5.3.1 Fase 1. Avaliação	26
5.4 Fase 2. Intervenção.....	29
5.5 Fase 3. Reavaliação.....	29
5.6 Medidas de desfecho	30
5.6.1 Desfecho primário:.....	30
5.6.2 Desfechos secundários:.....	30
5.6.3 Segurança e tolerabilidade	30
5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
ANEXO 1 Questionário IBDQ	33
(Inflammatory bowel disease questionnaire).....	33
ANEXO 2 - Escala de Fadiga Chalder	40
ANEXO 3 - Formulário para o tratamento da anemia - Doença de Crohn	42
ANEXO 4 - Formulário para o tratamento da anemia - RCUI.....	44
ANEXO 5 – Classificação de Montreal.....	46
ANEXO 6 – Índice de Harvey-Bradshaw	47
ANEXO 7 – Critérios de Truelove & Witts	48
8 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS	50

1 INTRODUÇÃO

A deficiência de ferro é a complicação mais comum das doenças inflamatórias intestinais (DII), excedendo em muito a frequência das outras manifestações extra intestinais como reumáticas, oftalmológicas e dermatológicas (GABURRI *et al.*, 1998). A origem desta deficiência é normalmente multifatorial, incluindo aumento da perda sanguínea devido à inflamação gastrointestinal e diminuição da absorção de ferro como consequência da síndrome do intestino curto ou ressecção extensa do intestino, perda do apetite durante as crises da DII e bloqueio pelo drive inflamatório na aquisição de ferro intestinal e da reutilização de ferro pelos macrófagos (ABRAHAM, C. & CHO, J.H. , 2006 and NIELSEN *et al.*, 2015).

Enquanto a colite ulcerativa caracteriza-se por inflamação restrita à mucosa colônica, na Doença de Crohn (DC) observa-se inflamação transmural que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal (GOMOLLON & GISBERT, 2009). Em muitos pacientes, estas afecções acarretam substancial custo pessoal, decorrente dos sintomas flutuantes imprevisíveis, do absenteísmo ao trabalho, da necessidade, muitas vezes, do uso de drogas de elevado custo, de cirurgias ou de cuidados multidisciplinares (SANDS, 2004). Em vista do frequente início da doença em jovens, da morbidade, e dos possíveis efeitos adversos do tratamento medicamentoso, as doenças inflamatórias intestinais podem causar significativo impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando a capacidade física, o desempenho de atividades cognitivas e até mesmo o relacionamento social dos mesmos, que já apresentam, pela própria doença, uma série de limitações (MARTIN *et al.*, 2017).

Estudos estimam que a média de prevalência de anemia na DII seja em torno de 20% para pacientes ambulatoriais e 68% em pacientes internados (BAGER *et al.*, 2011; NIELSEN *et al.*, 2015 and ANTUNES *et al.*, 2015). É descrito que a anemia, isoladamente ou em combinação com outros sintomas da doença, impacta substancialmente a qualidade de vida dos pacientes e, em casos graves, pode levar à hospitalização e a sérias comorbidades (GASCHE *et al.*, 2004). Isto faz com que estas condições acarretem significativo impacto nos recursos públicos de cuidados de saúde. Devido a esta importância, o diagnóstico e o tratamento da anemia devem fazer parte da terapêutica rotineira dos pacientes portadores de DII (GASCHE, 2000; GASCHE *et al.*, 2004).

A mucosa intestinal dos pacientes portadores de DII é particularmente sensível ao contato com o ferro. Dados clínicos e experimentais sugerem que espécies reativas de oxigênio, derivadas do sulfato ferroso oral, podem levar à reativação ou piora da DII. Entretanto, os dados clínicos não são consistentes em relação a isso. (GASCHE *et al.*, 2015).

Revisão recente sugere que o tratamento com ferro venoso deve ser a terapia de escolha para os pacientes portadores de DII por apresentar melhor tolerabilidade, eficácia e rapidez na remissão dos sintomas (KAITHA *et al.*, 2015). No entanto, uma meta-análise realizada na Áustria sugere que, mesmo na doença em atividade, quando não se necessita de rápida correção da anemia, deve-se iniciar o tratamento com o ferro oral, desde que descartadas outras causas de anemia que não a ferropriva (NIELSEN *et al.*, 2015). Por outro lado, um estudo destaca que o uso indiscriminado do ferro endovenoso impõe estresse ao sistema retículo endotelial que pode desencadear atividade nos pacientes portadores de DII. (ROSTOKER & VAZIRI, 2019).

Sabe-se que, infelizmente, o tratamento com ferro oral, embora muito mais barato e cômodo, nem sempre é possível devido aos efeitos gastrointestinais como dor abdominal, diarreia ou constipação (KATODRITOU & CHRISTAKIS, 2006, AKSAN *et al.*, 2017). O ferro oral tem sido relatado como capaz de aumentar a inflamação intestinal em modelos animais (ERICHSEN *et al.*, 2005). Entretanto, outro estudo demonstrou que pacientes em tratamento com ferro oral não apresentaram aumento significativo do Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) (GISBERT & GOMOLLÓN, 2006) É sabido que mesmo quando bem tolerado, parte dos pacientes portadores de DII não responde ao tratamento com ferro oral, necessitando de ferro venoso e, em alguns casos, do tratamento com eritropoietina como na anemia da doença crônica. (SCHRODER *et al.*, 2005). Outro estudo demonstrou que o ferro lipossomal oral usado para o tratamento da anemia em pacientes portadores de insuficiência renal crônica (IRC) apresentou resultados superiores na melhora da hemoglobina quando comparado com o ferro venoso, sem o registro de qualquer efeito colateral (VISCIANO *et al.*, 2013).

O ferro lipossomal é uma preparação a base de pirofosfato férrico realizada dentro de uma membrana de fosfolípido. Em comparação com outras formulações

orais, ele é bem absorvido a partir do intestino e demonstra uma elevada biodisponibilidade em conjunto com uma menor incidência de efeitos colaterais. Em decorrência do microencapsulamento dos lipossomas, o ferro nunca entra em contato com as membranas mucosas e é diretamente absorvido no trato intestinal, sem causar as dificuldades clássicas, como flatulência, diarreia, constipação, dor abdominal etc., relacionadas à suplementação de ferro em forma iônica (PISANI *et al.*, 2015).

Devido ao fato da DII ter impacto significativo no bem-estar físico e emocional dos pacientes, e reconhecendo que a correção da anemia parece ter um impacto benéfico em sua qualidade de vida e é tão importante quanto o controle da diarreia, estudar o tratamento da anemia nos pacientes com DII torna-se de fundamental importância (GASCHE, 2000; GISBERT & GOMOLLÓN, 2008; GUAGNOZZI & LUCENDO, 2014 e OTT & SCHOMERICH, 2013, BEFRITS *et al.*, 2013).

Cabe ressaltar que o ferro lipossomal, em comparação com as formulações venosas, tem um custo definitivamente menor, devido aos gastos hospitalares para aplicação por via endovenosa, além de ser muito mais prático e menos invasivo para os pacientes (VISCIANO *et al.*, 2013).

É importante determinar se a reposição de ferro lipossomal, por via oral, indicado para o tratamento da anemia, é capaz de propiciar real melhora desta, sem que ocorra piora da atividade inflamatória intestinal, nos pacientes portadores de DII, assim como avaliar os efeitos colaterais e o resultado do tratamento medicamentoso da anemia nesses pacientes, o que permitirá que se alcance melhores resultados na busca por uma melhor qualidade de vida para esses enfermos, atenuando a morbimortalidade relacionada às DII.

2 ETIOPATOGENESE DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS (DII)

2.1 FATORES ENVOLVIDOS NA PATOGENESE DAS DII

À medida que houve melhora nas condições de saúde, mitigando infecções e doenças parasitárias, melhores condições sanitárias, acesso a vacinas e adoção de determinados hábitos alimentares nas sociedades ocidentais, restringiu-se a exposição dos pacientes às infecções na infância, tornando o sistema imunológico menos preparado para lidar com as exposições antigênicas com o passar da vida, talvez, explicando de modo parcial, o aumento das DII (SHANAHAN, 2001).

Loftus realizou uma extensa revisão em 2004, tentando correlacionar fatores ambientais, tais como dietéticos, fumo, contágio com vírus do sarampo, apendicectomia e uso de anticoncepcional oral, não obtendo qualquer sucesso, a não ser por uma correlação negativa com o tabagismo. (LOFTUS, 2004, LEIFERT, 2008)

Estudos genéticos identificaram que um diversificado leque de genes e mecanismos fisiopatológicos, incluindo o reconhecimento de microrganismos, a ativação de linfócitos, a sinalização de citocinas e de defesa do epitélio intestinal estão ligados às DII, afetando a atividade da interleucina-23 e a transcrição de fatores, incluindo os fatores de transcrição relacionados ao NK2, locus 3 (NKX2-3), SMAD3, STAT3, ZMIZ1, e c-REL. Apesar da DC e da RCUI serem associadas com regiões genômicas que implicam produtos de genes envolvidos com leucócitos, há evidências de padrões de associação que são distintos entre DC e RCUI. Associações predominantes de DC incluem NOD2 e genes que regulam a autofagia. Já para a RCUI, o sinal de associação é predominante no cromossoma 6p21, na região do complexo principal de histocompatibilidade, perto de genes HLA de classe II. O aumento da ocorrência de DII entre membros de uma mesma família, principalmente entre gêmeos monozigóticos, corrobora a importância genética para as DII, entretanto a não ocorrência em todos os gêmeos monozigóticos sugere que exista um gatilho não genético para o desenvolvimento de tal afecção (STANKOVIC *et al.*, 2015).

Atualmente aceita-se que as DII estejam associadas à perda de tolerância à

microbiota intestinal normal, mas faltam estudos mais profundos sobre a composição do seu real conteúdo. (GOMOLLON *et al.*, 2016).

Também se sabe que nos doentes com DII ocorre uma facilitação à entrada de antígenos intra-luminais formados por bactérias ou produtos bacterianos através da mucosa intestinal, ou seja, um aumento da permeabilidade intestinal. (SARTOR, 2006).

A associação da disbiose intestinal com a patogênese da doença inflamatória intestinal tem sido bem estabelecida. Além das bactérias, a microbiota compreende leveduras, arqueias, protistas e vírus, agentes negligenciados na microbiota associada à doença inflamatória intestinal. No passado, uma grande limitação no estudo da composição da microbiota era a baixa sensibilidade das tecnologias de sequenciamento e abordagens computacionais insuficientes para analisar minuciosamente todo o microbioma. No entanto, novas tecnologias de ponta no sequenciamento de ácido nucleico, análise de omics e as estatísticas inovadoras e bioinformática tornaram possível uma acurada metagenômica, identificando, em última análise, novos agentes causadores da inflamação, incluindo vírus procariontes e eucariontes, que juntos formam o viroma intestinal. A descoberta de cepas microbianas associadas à doença inflamatória intestinal começa a lançar nova luz sobre a etiogênese da doença inflamatória intestinal. (UNGARO *et al.*, 2019).

2.2 ANEMIA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

2.2.1 Importância e Prevalência

Anemia é uma das complicações mais comuns observada nas DII, sendo responsável por significativo prejuízo na qualidade de vida dos pacientes. (GASCHE *et al.*, 2000 e LIU & KAFFES, 2012). As causas da anemia por deficiência de ferro nos pacientes portadores de DII são diversas, incluindo perda sanguínea aumentada devido à inflamação gastrointestinal, diminuição na absorção do ferro, bem como perda de apetite e diminuição na ingestão de ferro (BERGAMASCHI *et al.*, 2010).

A anemia contribui de forma significativa para uma piora na qualidade de vida, principalmente pelo seu impacto negativo no bem-estar, performance física, comportamento, função cognitiva e capacidade para realizar atividades sociais (ZIMMERMAN & HURRELL, 2007). Além disso, a anemia é um significativo preditor de aumento de risco de hospitalização assim como aumento do risco de mortalidade

nos pacientes portadores de DII (KULNIGG & GASCHÉ, 2006).

De acordo com uma revisão sobre a prevalência de anemia em pacientes com DII, as taxas encontradas variaram, conforme a sub-população estudada, de 10,2% a 72,7% para pacientes com DC; de 8,8% a 66,6% para pacientes com RCUI e, em pacientes com DII indeterminada, as taxas variaram de 17,5% a 73,5% (WELLS *et al.*, 2005). Em uma meta-análise europeia foi encontrada uma prevalência de anemia em torno de 24% nos pacientes portadores de DII (FILMANN *et al.*, 2014). No início do ano de 2015, foi demonstrada uma prevalência de anemia de 21% em pacientes ambulatoriais brasileiros, portadores de DII (ANTUNES *et al.*, 2015).

2.2.2 Metabolismo do ferro

O ferro é um micronutriente essencial, pois controla várias reações metabólicas. A quantidade insuficiente deste mineral leva à anemia, enquanto seu excesso leva ao aumento do estresse oxidativo nos tecidos corporais, gerando inflamações, morte celular e disfunções de sistemas orgânicos, podendo inclusive levar ao câncer (JELKMANN, 1998; SOUZA *et al.*, 2002).

Em média, um adulto armazena em seu corpo 2 g a 4 g de ferro. A maioria deste está na hemoglobina dos eritrócitos, e uma deficiência sistêmica prolongada resulta em diminuição na produção de hemoglobina e anemia. A manutenção do ferro para os precursores dos eritrócitos na matriz óssea e em outros tecidos é amplamente mantida pela reciclagem de cerca de 20 g de ferro a partir de eritrócitos senescentes. Apenas 1mg a 2mg diários de ferro precisam ser absorvidos da dieta, para repor as perdas ordinárias de ferro. A absorção do ferro ocorre no duodeno proximal e, em seres humanos, ambos, ferro elementar e ferro heme, são absorvidos pelos enterócitos duodenais (JELKMANN, 1998).

Em circunstâncias normais, a concentração de ferro no plasma e no tecido extracelular permanece relativamente estável, apesar da flutuação na oferta e demanda. Isto é atingido por uma delicada regulação no transporte celular, que envolve absorção, estoque e reciclagem (NEMETH *et al.*, 2004).

A dor abdominal e a náusea, frequentemente, resultam em ingestão reduzida de diversos alimentos e a inflamação da mucosa do trato gastrointestinal pode levar a uma absorção inadequada de nutrientes o que parece ser uma das causas da anemia ferropriva, além da significativa perda de ferro pelas ulcerações, que pode exceder a capacidade de absorção de ferro nos pacientes portadores de DII

(BEGUIN *et al.*, 1993, SEMRIN *et al.*, 2006).

2.2.3 Regulação celular e extracelular da concentração de ferro

O fluxo e a concentração de ferro são regulados em dois níveis: celular e sistêmico. A nível celular, a concentração de ferro é registrada por duas proteínas reguladoras PRF1 e 2. Quando o ferro do citoplasma está baixo, as PRFs se ligam à sequência de elemento regulador (ERF) no mRNAs das proteínas reguladoras de ferro. Dependendo da posição do ERF (5' ou 3' regiões não decodificadas), a ligação de PRF tem efeitos opostos na síntese de proteínas reguladoras do ferro: a ligação de PRFs ao 3'ERFs estabiliza o mRNA, resultando no aumento da síntese de proteínas, enquanto a ligação ao 5'ERFs previne a translação de mRNA, resultando num decréscimo da síntese proteica. Então, enquanto a concentração extracelular de ferro está em taxas normais, a homeostase de ferro celular é mantida pelo sistema PRF-ERF modificando a produção de proteínas envolvidas na obtenção, estoque e liberação de ferro, de acordo com as concentrações de ferro citoplasmático. (NEMETH & GANZ, 2006).

A regulação sistêmica de ferro mantém uma concentração estável de ferro-transferrina no plasma e no fluido extracelular. Isto é ativado pela regulação do fluxo de ferro para o plasma: liberação de ferro da reciclagem de células vermelhas senescentes pelos macrófagos, reaproveitamento dos estoques de ferro dos hepatócitos, absorção do ferro da dieta pelos enterócitos duodenais e, durante o desenvolvimento fetal, a transferência de ferro da mãe para o feto através da placenta.

O ferro é liberado dos tecidos para o plasma através da membrana exportadora de ferro, ferroportina, a qual é posteriormente regulada pela hepcidina. A hepcidina causa a degradação da ferroportina, bloqueando assim o fluxo de ferro para o plasma. Os níveis plasmáticos de hepcidina são, por sua vez, regulados pelo ferro e anemia-hipóxia, assim completando a alça homeostática controlando a concentração sistêmica de ferro. A desregulação da hepcidina ou de seu receptor ferroportina resulta num espectro de desordens do ferro (FLEMING & SLY, 2001; DEICHER & WALTER, 2004, ANDREW, 2005, OATES & AHMED, 2007; BERGAMASCHI *et al.*, 2013).

Por um lado, nas desordens inflamatórias e infecciosas, o excesso de hepcidina citocinas-induzidas contribui para o desenvolvimento da anemia da

inflamação, caracterizado por hipoferremia e anemia, a despeito de adequados estoques de ferro. Por outro lado, uma baixa produção de hepcidina, ocorrida por mutação no gene da hepcidina ou de seu regulador, parece ser a causa da maioria dos tipos de hemocromatoses hereditárias caracterizada por uma absorção excessiva do ferro da dieta e deposição de ferro nos órgãos vitais (NICOLAS *et al.*, 2002; PORTO *et al.*, 2012).

A eritropoietina (EPO) é produzida pelo rim em condições de hipóxia atuando, por intermédio da interação com o seu receptor (EPOR), como o principal agente anti-apoptótico nos eritroblastos. A injeção de EPO é um potente inibidor da síntese de hepcidina *in vivo*. O mecanismo, ou mecanismos, pelo qual a EPO atua como inibidor da hepcidina é ainda um assunto em investigação. Além do efeito indireto no aumento da eritropoiese, a EPO tem também um efeito direto de inibição da síntese de hepcidina pelos hepatócitos, por meio da regulação do fator de transcrição C/EBP α , mediada pelo EPOR. (SCHREIBER, 1996; TOMOSUGI *et al.*, 2006; PINTO *et al.*, 2008).

2.2.4 Ferro lipossomal: absorção e biodisponibilidade

A absorção do íon do ferro ocorre principalmente a nível do duodeno e é mediada por transportadores específicos: o íon do ferro entra nas células intestinais através do DMT1; a passagem para a corrente sanguínea é, então, mediada pela ferroportina ao nível da membrana basolateral do enterócito. Normalmente, somente 15% a 20% do ferro ingerido é absorvido (CRONIN & SHANAHAN, 2001 and SIMAO *et al.*, 2015).

Por meio da tecnologia de encapsulamento em fosfolipídios, o ferro torna-se altamente biodisponível, bem tolerado e rapidamente absorvido. A presença do envelope de lipossomas, na verdade, protege a mucosa gástrica do contato com o ferro e evita o efeito pró-oxidante do ferro livre. A proteção de lipossomas permite que o microelemento possa superar o ambiente gástrico para ser absorvido diretamente ao nível de todo o intestino delgado e não apenas do duodeno. A veiculação utilizando tecnologia de lipossomas corresponde, no nosso corpo, ao transporte de várias substâncias por parte dos quilomícrons. Estes veículos naturais, na verdade, são as lipoproteínas pouco densas e volumosas, que representam a forma de transporte da dieta de gordura do intestino para vários tecidos. Esta semelhança entre lipossomas e quilomícrons permite que as moléculas lipossômicas

utilizem as mesmas vias metabólicas dos quilomícrons (STEINBICKER *et al.*, 2014).

Uma vez na luz intestinal, o lipossoma é absorvido diretamente pelas células M (e não pelo enterócito), células que se originam a partir do sistema linfático e que são encontradas em todo o intestino delgado. Em seguida, o lipossoma é incorporado por endocitose pelos macrófagos e, através do fluxo da linfa, atinge, intacto, os hepatócitos. Dentro de hepatócitos, os lipossomas serão “abertos” pelas enzimas lisossomais, tornando assim o ferro disponível para o organismo. Associar uma substância ativa, tal como o ferro, ao lipossoma altera significativamente a farmacocinética e reduz a toxicidade sistêmica e a possível ocorrência de efeitos colaterais e também impede o início da degradação da substância e/ou sua inativação (SIMAO *et al.*, 2015).

A absorção e a biodisponibilidade de ferro em lipossomas em comparação com os outros sais de ferro, comumente utilizados na formulação de produtos no mercado, foram avaliados em um modelo animal. Estes estudos, cujos resultados são fruto de pesquisa em biotecnologia, demonstram que, graças à tecnologia de lipossomas, a absorção do pirofosfato férrico de lipossomas, é 3,5 vezes maior do que o pirofosfato férrico livre, 2,7 vezes maior do que o sulfato de ferro, e 4,1 vezes superior em comparação ao gluconato de ferro. Além disso, a concentração de ferro lipossomal no plasma foi encontrada no máximo após duas horas, a partir do pressuposto, que garante uma maior biodisponibilidade do elemento para todos os processos metabólicos (VISCIANO *et al.*, 2013; PISANI *et al.*, 2015).

Em seres humanos, sobre o uso da terapia com ferro lipossomal, os estudos são escassos, entretanto, mostram uma possível eficácia de ferro lipossomal oral para o tratamento de anemia em pacientes adultos com IRC em terapêutica conservadora e no tratamento de anemia em pacientes com câncer tratados com EPO. Em particular, observou-se um aumento de hemoglobina em pacientes com câncer submetidos à quimioterapia ou que sofrem de mielodisplasia tratada com ferro lipossomal em associação com eritropoetina alfa, semelhante aos observados em muitos estudos em que foi fornecido administração intravenosa de ferro (VISCIANO *et al.*, 2013).

Ultimamente, uma molécula similar está sendo estudada, o ferro sucrosomial, que apresenta como a principal diferença o sucrest. Sucester é um surfactante derivado da esterificação de ácidos graxos com sacarose (ésteres de sacarose), que foi recentemente demonstrado que se comportam como um potenciador de

absorção, devido à sua capacidade de reduzir a resistência da barreira intestinal, facilitando assim a passagem para-celular e transcelulares. Os resultados com ferro sucrosomial têm sido bastante promissores (BRILLI et al., 2016).

Com relação à utilização de ferro lipossomal (Fisiogen Ferro®) em pacientes com DII, até o momento, dentro de nosso conhecimento, não há nenhum estudo que tenha avaliado a eficácia e a presença de efeitos colaterais deste tratamento, correlacionando com qualidade de vida e fadiga, neste grupo de pacientes.

2.2.5 Parâmetros do metabolismo do ferro

O diagnóstico de deficiência de ferro é tradicionalmente baseado em uma combinação de parâmetros, incluindo hematologia, e índices de metabolismo do ferro. A deficiência isolada de ferro pode ser caracterizada por baixos índices de ferro, ferritina e saturação da transferrina, mas um aumento na concentração de transferrina.

Contudo, o diagnóstico de deficiência de ferro no contexto da doença inflamatória intestinal pode ser difícil, principalmente, quando o quadro de deficiência de ferro está associado à anemia da doença crônica. Nestas circunstâncias, muitas das mensurações destes parâmetros podem ser irreais devido à inflamação (NEMETH *et al.*, 2004; GOMOLLON *et al.*, 2009).

Na presença de inflamação crônica, a típica elevação dos níveis de transferrina da deficiência de ferro pode não ser encontrada, uma vez que pacientes com hipoalbuminemia tendem a apresentar também baixos níveis de transferrina. Da mesma maneira, os níveis de ferro sérico e capacidade de ligação do ferro são difíceis de interpretar na presença de inflamação (WEISS & GOODNOUGH, 2005; WELLS *et al.*, 2005)

Finalmente, a ferritina sérica, o mais acessível parâmetro de estoque de ferro e o mais acurado teste para deficiência de ferro pode ser normal ou às vezes elevado (em resposta à inflamação, uma vez que é um reagente de fase aguda) na presença de deficiência de ferro. Portanto, a ferritina, geralmente considerada o mais eficiente indicador de deficiência de ferro, pode não fornecer informações adequadas sobre estoque de ferro durante condições inflamatórias como a doença inflamatória intestinal (WILSON *et al.*, 2004).

Portanto, foi sugerido que o critério diagnóstico para deficiência de ferro deve ser adaptado ao nível de inflamação. Então, paciente sem alteração laboratorial ou

clínica que evidenciem inflamação, o ponto de corte para definir um nível baixo de ferritina seria $< 30 \mu\text{g/L}$; contudo, na presença de inflamação, o limite inferior deste parâmetro para ser considerado normal deve ser superior a $100 \mu\text{g/L}$ (GASCHE, 2000; LUGG *et al.*, 2014).

Uma vez que a anemia observada nas doenças inflamatórias intestinais depende de um conjunto complexo de interações celulares e fatores etiológicos, o tratamento da mesma pode ser desafiador e difícil (LEWIS, 2011).

3 OBJETIVOS

O objetivo primário do presente estudo foi avaliar a taxa de resposta ao tratamento com ferro oral lipossomal como uma nova terapia oral com ferro para tratar ADF leve e moderada em pacientes com DII em remissão ou com doença com atividade leve.

Os objetivos secundários foram avaliar mudanças na concentração de ferritina e IST desde o início do tratamento até a oitava semana de tratamento; o impacto do tratamento com ferro oral na qualidade de vida, e nos escores de fadiga; as alterações na atividade da doença; a adesão à terapia; e a segurança e tolerabilidade do tratamento.

4 JUSTIFICATIVA

Devido ao fato da DII ter impacto significativo no bem-estar físico e emocional dos pacientes, e por saber-se que a correção da anemia parece ter um impacto benéfico na qualidade de vida dos pacientes, tão importante quanto o controle da diarreia, estudar o tratamento da anemia nos pacientes com doença inflamatória intestinal torna-se de fundamental importância. (GASCHE *et al.*, 2004; OTT, 2013 & GUAGNOZZI, 2014).

Portanto, torna-se importante determinar se a reposição de ferro lipossomal oral indicado para o tratamento da anemia, nos pacientes portadores de DII, é capaz de propiciar melhora da anemia sem que ocorra piora da atividade inflamatória da doença, uma vez que o uso do ferro oral é muito mais prático, menos invasivo e muito mais econômico quando comparado ao ferro intravenoso.

A avaliação dos efeitos colaterais e resultado do tratamento medicamentoso da anemia nesses pacientes poderá permitir melhores resultados na busca da atenuação da morbi-mortalidade, oferecendo melhor qualidade de vida para estes enfermos.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 AMOSTRA

Foram avaliados pacientes adultos com doença inflamatória intestinal, diagnosticados e acompanhados regularmente no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e com quadro de anemia concomitante. O diagnóstico de RCUI, assim como de DC foi baseado em critérios rotineiros clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos. Os critérios para diagnóstico de anemia foram os mesmos da OMS (WHO, 2011).

Os critérios de inclusão foram: idade ≥ 18 anos e < 65 anos; diagnóstico confirmado de doença inflamatória intestinal (DC ou RCUI) em remissão ou atividade leve e presença de anemia.

Foram adotados como níveis anormais de hemoglobina, e, portanto, como anemia presente, valores da hemoglobina inferiores a 13 g/dl no sexo masculino e 12g/dl no sexo feminino, similar aos valores recomendados para pacientes sem doença inflamatória intestinal, pela World Health Organization (WHO). Anemia foi considerada como anemia grave quando os níveis da hemoglobina estavam abaixo de 10g/dl em ambos os sexos (GASCHE *et al.*, 2007), critério de exclusão do estudo.

Os pacientes foram excluídos quando quaisquer das seguintes condições estiveram presentes no “screening” inicial: hepatopatia pré-existente, insuficiência renal, doença pulmonar clinicamente significativa, infecção sistêmica, gravidez, história atual de qualquer tipo de malignidade (exceto cutânea), gastrectomia, história de colectomia total ou ressecção intestinal extensa (> 100 cm), doença inflamatória intestinal em atividade ou anemia grave.

O protocolo do estudo foi submetido pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário de Juiz de Fora e aprovado (CAAE: 53011516.5.0000.5133) e também submetido ao *Clinical Trials* e aprovado (NCT02760940).

5.2 POPULAÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados consecutivamente 200 pacientes portadores de DII em

remissão ou atividade leve, sendo 100 portadores de DC e 100 portadores de RCUI, no período de novembro de 2016 a março de 2018 e realizado o screening para anemia.

Os exames laboratoriais foram realizados no Hospital Universitário, conforme rotina no acompanhamento dos pacientes portadores de DII.

Na visita inicial, todos os pacientes foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade, tiveram registrados seus dados demográficos e foram submetidos a uma entrevista para avaliar sintomas e possível atividade da doença uma semana antes do início do tratamento. Os pacientes também preencheram um questionário de qualidade de vida (IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – versão em português) e um questionário de fadiga (Questionário de Fadiga de Chalder – versão em português), antes e após o tratamento. Apenas os pacientes que completaram as 8 semanas de tratamento foram incluídos no estudo.

5.3 DESENHO DO ESTUDO E ACOMPANHAMENTO CLÍNICO-LABORATORIAL

5.3.1 Fase 1. Avaliação

Todos os pacientes envolvidos no estudo realizaram as seguintes análises:

- a) Avaliação clínica;
- b) Questionário sobre qualidade de vida;
- c) Questionário de fadiga;
- d) Avaliação laboratorial.

5.3.1.1 Avaliação clínica da doença

Foram registrados na avaliação inicial os seguintes dados: idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool e variáveis associadas à DII como:

- a) para pacientes portadores DC: localização e fenótipo, de acordo com a Classificação de Montreal (Anexo 5) e atividade da doença pelo índice de Harvey-Bradshaw (Anexo 6). Considerou-se, em relação à atividade da doença, quando a pontuação é menor que 5, doença inativa, entre 6 a 10 - doença em atividade leve a moderada e, maior que 10 - doença em atividade moderada a grave, segundo Harvey (1980, apud VERMEIRE *et al.*, 2010).

b) para os pacientes portadores de RCUI foram utilizados os critérios de Truelove e Witts (Anexo 7), para a classificação em Doença em Atividade Leve, Moderada ou Grave (TRAVIS *et al.*, 2011).

5.3.1.2 Avaliação da qualidade de vida

A avaliação específica da qualidade de vida para esses pacientes foi avaliada na randomização e na oitava semana, usando versões validadas específicas do país do Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (BOTEGA *et al.*, 1995). Os pontos de corte utilizados na interpretação do IBDQ baseiam-se em estudo prévio: ≥ 200 - excelente, entre 151 e 199 - bom, entre 101 e 150 - regular e ≤ 100 - ruim (PONTES *et al.*, 2004).

5.3.1.3 Avaliação da fadiga

Os participantes foram instruídos a preencher um questionário de fadiga (Escala de Fadiga de Chalder) no momento inicial do estudo e oito semanas após o início do tratamento com ferro oral. A Escala de Fadiga de Chalder é um instrumento britânico usado para medir a fadiga física e mental e já foi traduzido para o português e validado no Brasil. (CHO *et al.*, 2006)

O questionário é composto por 12 itens relacionados à intensidade dos sintomas de fadiga. Cada item é avaliado com base em uma escala Likert variando de um a quatro. Cada item receberá um escore bimodal: os valores de 1 e 2 terão escore zero e os valores 3 e 4 terão escore 1. A presença de fadiga é definida por um escore total ≥ 4 (BORREN *et al.*, 2019).

5.3.1.4 Avaliação Laboratorial

Os participantes foram orientados quanto ao jejum de oito horas anteriormente à coleta de sangue para as análises. No laboratório de rotina do HU foram analisados, no sangue venoso, o eritrograma, ferritina, ferro sérico, índice de saturação da transferrina, PCR quantitativa, VHS, Vitamina B12, Vitamina B9 (Ácido fólico). Foram considerados os seguintes valores de referência:

Exame	Valor de Referência Homem	Valor de Referência Mulher
Eritrócitos	4,2 a 5,9 milhões/ μL	3,9 a 5,4 milhões/ μL

Hemoglobina	13,0 a 18,0 g/dL	12,0 a 16,0 g/dL
Hematócrito	38 a 52%	35 a 47%
HGM	27,0 a 32,0 pg	27,0 a 32,0 pg
VGM	80,0 a 100,0 fL	80,0 a 100,0 fL
CHGM	31 a 36 g/dL	31 a 36 g/dL
RDW	10 a 16%	10 a 16%
Ferritina	≥30 µg/l para pacientes sem sinais de inflamação e ≥ 100 µg/l com sinais de inflamação	≥30 µg/l para pacientes sem sinais de inflamação e ≥ 100 µg/l com sinais de inflamação
Índice de saturação da transferrina	20-50%	20 a 50%
Ferro sérico	65 a 170 µg/dL	50 a 170 µg/dL
PCR	< 5 mg/L	< 5 mg/L
VHS	0-8 mm/h	0-10 mm/h
Vit. B12	180,0 a 900,0 pg/mL	180,0 a 900,0 pg/mL
Vit B9	3,0 a 17,0 ng/mL	3,0 a 17,0 ng/mL

Quadro 1 – Valores de Referência utilizados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica

5.4 FASE 2. INTERVENÇÃO

Após o término da fase de triagem, os pacientes incluídos receberam suplementação oral de ferro lipossomal (Fisiogen Ferro®, Zambon) em uma dose de dois comprimidos de ferro lipossomal por dia (cada comprimido contém 14 mg de pirofosfato férrico em lipossomas – ferro lipossomal, que corresponde à mesma quantidade de ferro elementar + 45 mg de vitamina C) durante oito semanas numa base de “uso compassivo” (sem custos para o paciente).

Os pacientes foram instruídos a tomar os comprimidos pela manhã, independentemente de terem tomado café da manhã. Os pacientes foram monitorados por telefone, em intervalos semanais, durante toda a fase de intervenção, a fim de monitorar e otimizar a adesão à medicação e avaliar a ocorrência de possíveis efeitos colaterais. Além disso, os critérios de Truelove e Witts e o HBI foram usados para avaliar os surtos de DII em pacientes com RCUI e DC, respectivamente, durante as visitas de acompanhamento na quarta e oitava semana de tratamento.

A adesão à medicação foi verificada na segunda visita (quarta semana de tratamento), contando o número de comprimidos restantes. A taxa de adesão foi definida como pacientes que tomaram pelo menos 80% da medicação prescrita (OSTERBERG & BLASCHKE, 2005). Na segunda visita, os pacientes receberam um novo conjunto de medicamentos para completar o restante do tratamento do estudo, na forma de *compliance* (CARO *et al.*, 2004).

5.5 FASE 3. REAVALIAÇÃO

Os mesmos questionários e avaliações laboratoriais que foram realizadas na primeira visita foram repetidos no final da oitava semana

5.6 MEDIDAS DE DESFECHO

5.6.1 Desfecho primário:

O objetivo primário do estudo foi a resposta à terapia com ferro lipossomal oral em pacientes com DII em remissão ou em atividade leve com anemia leve ou moderada. Anemia foi considerada leve quando os valores de hemoglobina (Hb) estavam entre 11g/dl e 11,9 g/dl para mulheres e entre 11 e 12,9 g/dl para homens e anemia moderada quando entre 10g/dl e 10,9g/dl para ambos os sexos (WHO, 2011) A eficácia da terapia foi analisada usando o aumento médio da concentração de Hb após oito semanas de tratamento. A proporção de respondedores ao tratamento foi determinada pelo aumento de Hb ≥ 1 g / dl ou a normalização da Hb até a oitava semana de tratamento. A normalização da Hb foi definida como valores de Hb ≥ 12 g/dl para mulheres ou ≥ 13 g/dl para homens.

5.6.2 Desfechos secundários:

Os desfechos secundários incluíram mudanças na concentração de ferritina e IST no início na oitava semana; o impacto do tratamento com ferro oral na qualidade de vida, e nos escores de fadiga; as alterações na atividade da doença avaliadas pelos critérios HBI ou Truelove e Witts e PCR (SILVERBERG *et al.*, 2005; IQBA *et al.*, 2014); a adesão à terapia; e a segurança e tolerabilidade do tratamento.

5.6.3 Segurança e tolerabilidade

A segurança e a tolerabilidade foram baseadas em eventos adversos observados durante todo o estudo, medições de sinais vitais e índices laboratoriais de rotina. Foram realizados testes de gravidez séricos em pacientes do sexo feminino em idade fértil. O uso de medicações concomitantes foi avaliado em todos os pacientes em cada visita clínica. Outras condições relacionadas à segurança que levassem à descontinuação precoce, incluindo gravidez e eventos adversos graves, se relacionados à medicação estudada com base na opinião do investigador (de existir uma possibilidade razoável de que o evento pudesse ter sido causado pelo medicamento do estudo), foram considerados.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O software G * Power 3.1 foi usado para o cálculo de amostras (FAUL et al., 2007). Considerando uma prevalência de anemia de 10% em pacientes com DII e uma taxa de abandono esperada de 20%, foi considerado necessário rastrear 200 pacientes. Portanto, no presente estudo, para detectar uma diferença significativa na hemoglobina média de pacientes com DII após dois meses de reposição oral de ferro usando um nível de confiança de 95%, teste bilateral, potência de 95% e tamanho de efeito de 1,2 (d de Cohen), o tamanho calculado da amostra necessário foi de 16 pacientes. Portanto, considerando 20% de abandono esperado, 21 pacientes foram incluídos no estudo.

Para as medições de resultados primários e secundários utilizou-se a análise de intenção de tratar, que inclui todos os pacientes randomizados analisados por seu grupo original. A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados paramétricos foram representados como médias (DP) e dados não paramétricos como medianas (IQR - percentil 25-75). Cada paciente foi classificado como respondedor ou não-respondedor à terapia oral de reposição de ferro de acordo com a mudança nos níveis de Hb. As comparações entre grupos e tempo (pré e pós-tratamento) foram realizadas usando o teste t de Student, o teste qui-quadrado ou o teste de Mann-Whitney, teste de correlação de Pearson ou teste exato de Fisher.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão serão apresentados no formato do artigo científico a seguir (ver Apêndice). Este artigo foi submetido a uma revista indexada conforme a norma do programa, e o comprovante de submissão consta nos anexos.

ANEXO 1 Questionário IBDQ

(Inflammatory bowel disease questionnaire)

VERSÃO EM PORTUGUÊS DO IBDQ

1- Com que frequência você tem evacuado nas duas últimas semanas? Por favor, indique com que frequência tem evacuado nas últimas duas semanas, escolhendo uma das seguintes opções:

- 1 Mais frequente do que nunca
- 2 Extremamente frequente
- 3 Muito frequente
- 4 Moderado aumento na frequência
- 5 Pouco aumento
- 6 Pequeno aumento
- 7 Normal, sem aumento na frequência das evacuações

2- Com que frequência se sentiu cansado, fatigado e exausto, nas últimas duas semanas?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

3- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você se sentiu frustrado, impaciente ou inquieto?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

4- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você não foi capaz de ir à escola ou ao seu trabalho, por causa do seu problema intestinal?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

5- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve diarreia?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes

- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

6- Quanta disposição física você sentiu que tinha, nas últimas duas semanas?

- 1 Absolutamente sem energia
- 2 Muito pouca energia
- 3 Pouca energia
- 4 Alguma energia
- 5 Uma moderada quantidade de energia
- 6 Bastante energia
- 7 Cheio de energia

7- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você se sentiu preocupado com a possibilidade de precisar de uma cirurgia, por causa do seu problema intestinal?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

8- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você teve que atrasar ou cancelar um compromisso social por causa de seu problema intestinal?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

9- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você teve cólicas na barriga?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

10- Com que frequência, nas últimas duas semanas, você sentiu mal estar?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes

6 Raramente

7 Nunca

11- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve problemas por medo de não achar um banheiro?

1 Sempre

2 Quase sempre

3 Muitas vezes

4 Poucas vezes

5 Bem poucas vezes

6 Raramente

7 Nunca

12- Quanta dificuldade você teve para praticar esportes ou se divertir como você gostaria de ter feito, por causa dos seus problemas intestinais, nas duas últimas semanas?

1 Grande dificuldade, sendo impossível fazer estas atividades

2 Grande dificuldade

3 Moderada dificuldade

4 Alguma dificuldade

5 Pouca dificuldade

6 Raramente alguma dificuldade

7 Nenhuma dificuldade

13- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por dores na barriga?

1 Sempre

2 Quase sempre

3 Muitas vezes

4 Poucas vezes

5 Bem poucas vezes

6 Raramente

7 Nunca

14- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você teve problemas para ter uma boa noite de sono ou por acordar durante a noite? (Pelo problema intestinal)

1 Sempre

2 Quase sempre

3 Muitas vezes

4 Poucas vezes

5 Bem poucas vezes

6 Raramente

7 Nunca

15- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu deprimido e sem coragem?

1 Sempre

2 Quase sempre

3 Muitas vezes

- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

16- Com que frequência, nas duas últimas semanas, você evitou ir a lugares que não tivessem banheiros (privada) bem próximos?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

17- De uma maneira geral, nas últimas duas semanas, quanto problema você teve com a eliminação de grande quantidade de gases?

- 1 O principal problema
- 2 Um grande problema
- 3 Um importante problema
- 4 Algum problema
- 5 Pouco problema
- 6 Raramente foi um problema
- 7 Nenhum problema

18- De uma maneira geral, nas duas últimas semanas, quanto problema você teve para manter o seu peso como você gostaria que fosse?

- 1 O principal problema
- 2 Um grande problema
- 3 Um significativo problema
- 4 Algum problema
- 5 Pouco problema
- 6 Raramente foi um problema
- 7 Nenhum problema

19- Muitos pacientes com problemas intestinais, com frequência têm preocupações e ficam ansiosos com sua doença. Isto inclui preocupações com câncer, preocupações de nunca se sentir melhor novamente, preocupação em ter uma piora. Com que frequência, nas duas últimas semanas, você se sentiu preocupado ou ansioso?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

20- Quanto tempo, nas últimas duas semanas, você sentiu inchaço na barriga?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

21- Quanto tempo, nas últimas duas semanas, você se sentiu tranqüilo e relaxado?

- 1 Nunca
- 2 Raramente
- 3 Bem poucas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Muitas vezes
- 6 Quase sempre
- 7 Sempre

22- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você teve problemas de sangramento retal com suas evacuações?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

23- Quanto do tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu vergonha por causa do seu problema intestinal?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

24- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por ter que ir ao banheiro evacuar e não conseguiu, apesar do esforço?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

25- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu vontade de chorar?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

26- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você foi incomodado por evacuar acidentalmente nas suas calças?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

27- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu raiva por causa do seu problema intestinal?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

28- Quanto diminuiu sua atividade sexual, nas duas últimas semanas, por causa do seu problema intestinal?

- 1 Absolutamente sem sexo
- 2 Grande limitação
- 3 Moderada limitação
- 4 Alguma limitação
- 5 Pouca limitação
- 6 Raramente limitação
- 7 Sem limitação alguma

29- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu enjoado?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

30- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você se sentiu irritado?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

1- Quanto tempo, nas duas últimas semanas, você sentiu falta de compreensão por parte das outras pessoas?

- 1 Sempre
- 2 Quase sempre
- 3 Muitas vezes
- 4 Poucas vezes
- 5 Bem poucas vezes
- 6 Raramente
- 7 Nunca

32- Quanto satisfeito, feliz ou agradecido você se sentiu com sua vida pessoal, nas duas últimas semanas?

- 1 Muito insatisfeito, infeliz a maioria do tempo
- 2 Geralmente insatisfeito, infeliz
- 3 Um pouco insatisfeito, infeliz
- 4 Geralmente satisfeito, agradecido
- 5 Satisfeito a maior parte do tempo, feliz
- 6 Muito satisfeito a maior parte do tempo, feliz
- 7 Extremamente satisfeito, não poderia estar mais feliz ou agradecido

ANEXO 2 - Escala de Fadiga Chalder

Escala de Fadiga de Chalder

Gostaríamos de saber se você tem tido algum problema de cansaço, fraqueza ou falta de energia NO ÚLTIMO MÊS. Por favor responda TODAS as questões abaixo simplesmente marcando com um X a resposta mais próxima que diz a respeito de você.

1. Você tem problema de cansaço ou fraqueza?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

2. Você sente que precisa descansar mais?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

3. Você se sente sonolento?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

4. Você tem dificuldade para começar suas atividades?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

5. Você se sente falta de energia?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

6. Você está com pouca força muscular?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

7. Você se sente fraco?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

8. Você tem dificuldade para se concentrar?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

9. Você troca as palavras sem querer quando está falando?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

10. Você acha difícil encontrar as palavras certas?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

11. Como está sua memória?

- (1) Melhor que de costume (3) Pior que de costume
(2) Como de costume (4) Muito pior que de costume

12. Seus músculos doem durante o repouso?

- (1) Menos que de costume (3) Mais que de costume
(2) Como de costume (4) Muito mais que de costume

- Fadiga física e resultados na soma das questões relativas a este aspecto (1 a 7 e 12)
forem > ou = 8
- Fadiga mental se resultados na soma das questões relativas a este aspecto (8 a 11)
forem > ou = 5
- Escore total > ou = 13 – presença de fadiga

ANEXO 3 - Formulário para o tratamento da anemia - Doença de Crohn

Nome: _____

Ano de nascimento _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Classificação da doença (Montreal):

 A1 – abaixo dos 16 anos A2 – entre 17 e 40 anos A3 – acima dos 40 anos L1 – ileal L2 – colônica L3 – ileocólica L4 – TGI superior isolado B1 – não estenosante e não penetrante B2- estenosante B3- penetrante p- doença perianalRaça: Branca Negra Sexo: masculino femininoEstado Civil: casado ou em relação estável Solteiro ou separadoNível educacional: Universitário Nível médio ou menosTabagismo corrente Sim NãoUso de álcool corrente (>20 g/dia) Sim NãoEmprego: Emprego fixo DesempregadoTratamento atual: 5-ASA corticóides Imunossupressor Anti-TNFTaxa de adesão primeiro mês > 80% < 80% _____Taxa de adesão segundo mês > 80% < 80% _____Cirurgia prévia de ressecção intestinal: Sim NãoEfeitos colaterais com o tratamento Não Sim

Quais? _____

Exames/ Resultados	Iniciais/Data: ___ / ___ / ___	Finais/Data: ___ / ___ / ___
IBDQ		
Fadiga		
Eritrócitos		
Hemoglobina		
Hematócrito		
HGM		
VGM		
CHGM		
RDW		
Ferritina		
Ferro sérico		
Índice de saturação da transferrina		
PCR qualitativa		
HBI		

ANEXO 4 - Formulário para o tratamento da anemia - RCUI

Nome: _____

Ano de nascimento _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Tempo de doença: _____

Extensão da doença: () E3- Pancolite () E2- Colite esquerda () E1-Proctite

Raça: () Branca () Negra Sexo: () masculino () feminino

Estado Civil: () casado ou em relação estável () Solteiro ou separado

Nível educacional: () Universitário () Nível médio ou menos

Tabagismo corrente () Sim () Não

Uso de álcool corrente (>20 g/dia) () Sim () Não

Emprego: () Emprego fixo () Desempregado

Tratamento atual: () 5-ASA () corticóides () Imunossupressor () Anti-TNF

Taxa de adesão primeiro mês () > 80% () < 80% _____

Taxa de adesão segundo mês () > 80% () < 80% _____

Cirurgia prévia de ressecção intestinal: () Sim () Não

Efeitos colaterais com o tratamento () Não () Sim

Quais? _____

Exames/ Resultados	Iniciais/Data: ___ / ___ / ___	Finais/Data: ___ / ___ / ___
IBDQ		
Fadiga		
Eritrócitos		
Hemoglobina		
Hematócrito		
HGM		
VGM		
CHGM		
RDW		
Ferritina		
Ferro sérico		
Índice de saturação da transferrina		
PCR qualitativa		
Truelove e Witts		

ANEXO 5 – Classificação de Montreal

Classification	Criteria
Age at diagnosis	
A1	<17 yr
A2	17-40 yr
A3	> 40 yr
Location	
L1	Ileal
L2	Colonic
L3	Ileocolonic
L4 modifier	Isolated Upper Disease
Behavior	
B1	Non structuring non penetrating
B2	Structuring
B3	Penetrating
Bp modifier	Perianal Disease Modifier

ANEXO 6 – Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem estar geral	0 - Muito bom 1 - Bom 2 - Ruim 3- Muito ruim 4- Péssimo
2	Dor abdominal	0 - Nenhum 1 - Leve 2 - Moderado 3 - Severo
3	Nº de evacuações líquidas/dia	1 – por número de evacuações
4	Massa Abdominal	0 - Nenhuma 1- Duvidosa 2- Bem definida 3- Bem defina e dolorosa
5	Complicações	1 ponto por item: Artrite Uveíte Eritema Nodoso Úlceras Aftóides Pioderma Gangrenoso Fissura Anal Abscesso

ANEXO 7 – Critérios de Truelove & Witts

	LEVE	MODERADA	GRAVE
Nº de evacuações	≤4	5	≥6
Sangramento vivo	±	+	++
Temperatura °C	Normal	Valores Intermediários	>37,5°C à noite ou ≥ 37,8 °C -2-4 dias
Pulso	Normal	Intermediário	>90 bpm
Hemoglobina g/dL	>10	Intermediário	≤10,5
VHS mm/h	≤ 30	Intermediário	>30

8 CONCLUSÕES

O tratamento da anemia em pacientes com DII em remissão ou com atividade leve com ferro lipossomal oral foi eficaz para a melhora da anemia. Observou-se melhora dos escores de fadiga e da qualidade de vida após o tratamento, a última correlacionada com aumento dos níveis de hemoglobina sérica.

Houve um significativo aumento no IST após o tratamento, embora a concentração de ferritina tenha permanecido inalterada.

Não houve alteração na atividade da doença seguindo o uso do ferro lipossomal.

A aderência à terapia foi alta (81%).

O tratamento foi bem tolerado e seguro.

Ferro oral lipossomal parece ser uma boa opção terapêutica para o tratamento da anemia ferropriva leve a moderada, em pacientes com DII em remissão ou com atividade leve.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, C. & CHO, J.H. Inflammatory bowel disease. **N Engl J Med.** 1 9; 361 (21):2066-78, Nov. 2006. doi: 10.1056/NEJMra0804647.

AKSAN, A.; RADEKE, H.H. and HISIK, H. *et al.* Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. **AP&T**, Volume 45, Issue10:1303-1318, 2017. doi:101111/apt14043.

ANDREW, N.C. Anaemia of inflammation: the cytokine-hepcidin. link. **The journal of clinical investigation**, 113 (9): 1251-1253, 2005.

ANTUNES, C. V. A.; HALLACK NETO, A. E.; NASCIMENTO C. R. A. *et al.* Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors and etiology. **Biomed research international**, Volume 2015, Article ID 728925, 7 pages, 2015.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/728925>.

BAGER, P.; BEFRITS, R.; WILMAN, O. *et al.* The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients. **Scand J Gastroenterol**, v. 26, p. 304-09, 2011.

BEFRITS, R.; WIKMAN, O.; BLOMQUIST, L. *et al.* Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: an open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. **Scand J Gastroenterol**, v.48, p. 1027-32, 2013.

BEGUIN, Y.; CLEMONS, G.K.; POOTRAKUL, P *et al.* Quantitative Assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. **Blood**, 81:1067-1076, 1993.

BERGAMASCHI, G.; DI SABATINO, A.; ALBERTINI, R. *et al.* Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor- α treatment. **Haematologica**, 95: 199-205, 2010.

BERGAMASCHI, G; DI SABATINO, A; ALBERTINI, R *et al.* Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. **Inflamm Bowel Dis** 19:2166–2172, 2013. doi: 10.1097/MIB. 0b013e31829a6e43.

BORREN, NZ; VAN DER WOUDE, J. C.; NANANTH, A. *et al.* Fatigue in IBD: Epidemiology, pathophysiology and management – **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology** 16, 247–259, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0091-9>.

BOTEGA, N.J.; BIO, M.R.; ZOMIGNANI, M.A. *et al.* Transtornos do Humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Rev Saúde Pública**, vol. 29: 355–63, 1995.

BRILLI, E.; ROMANO, A.; FABIANO, A. *et al.* Sucrosomial technology is able to promote ferric iron absorption: pre-clinical and clinical evidences. **Blood** 128:3618, 2016.

CARO, J.J.; ISHAK, K.J.; HUYBRECHTS, K.F. *et al.* The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. **Osteoporos Int.** vol. 15:1003–1008, 2004.

CHO, H.J.; COSTA, E.; MENEZES, P.R., *et al.* Cross-cultural validation of the Chalder Fatigue Questionnaire in Brazilian primary care. **Journal of Psychosomatic**, volume 62 issue 3 pages 301- 304, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.10.018>

CRONIN, C.C. & SHANAHAN, F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. **American Journal of Gastroenterology**, 96: 2296-2298, 2001.

DEICHER, R. & WALTER, H.H. Hepcidin: a molecular link between inflammation and anaemia. **Nephrology Dialysis Transplantation**, 19 : 521-524, 2004.

ERICHSEN, K.; ULVIK, R.J.; NYSAETER, G. *et al.* Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 40(9): 1058-65, 2005.

FAUL, F.; ERDFELDER, E.; LANG, A.G. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences **Behavior Research Methods**, 39: 175-191, 2007. Doi:103758/BF03193146.

FILMANN, N.; REY, J.; SCHNEEWEISS, S.; ARDIZZONE, S. *et al.* Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. **Inflammatory Bowel Disease**, 20(5):936-45, 2014.

FLEMING, R.E. & SLY, W.S. Hepcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anaemia of chronic disease. **Proceedings of National Academy of Science United States of America**, 98 :8160-8162, 2001.

GABURRI, P.D.; CHEBLI, J.M.; FERREIRA J.O. *et al.* Epidemiology, clinical features and clinical course of Crohn's disease: a study of 60 cases. **Arquivos de Gastroenterologia**, 35, n.4, p.240-6, 1998.

GASCHE, C. Anemia in IBD: the overlooked villain. **Inflammatory Bowel Disease**, 6:142-50, 2000.

GASCHE, C.; AHMAD, T.; TULASSAY, Z. *et al.* Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. **Inflamm Bowel Dis**, 21(3):579-88, 2015. doi: 10.1097/ MIB.0000000000000314. PubMed 25545376.

GASCHE, C.; BERSTAD, A.; BEFRITS, R.; *et al.* Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Disease**, v. 13:1545-1553, 2007.

GASCHE, C.; LOMER, M.C.E.; CAVILL, I.; *et al.* Iron anaemia, and bowel diseases. **Gut**, 53:1190-1997, 2004.

GISBERT, J.P. and GOMOLLÓN, F. Common Misconceptions in Diagnosis and Management of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. **American Journal of Gastroenterology** 103:1299-1307, 2008.

GOMOLLON, F.; DIGNASS, A.; ANNESE, V. *et al.* ECCO 3rd European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management **J Crohns Colitis** 11:3–25, 2017.
<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw16> 8.

GOMOLLÓN, F. & GISBERT, J.P. Anemia and inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, 15: 4659-4665, 2009.

GUAGNOZZI, D. & LUCENDO, A.J. Anemia in inflammatory Bowel Disease: a neglected issue with relevant effects. **World Journal of Gastroenterology**, 20:3542-3551, 2014.

IQBA, T.; STEIN, J.; SHARMA, N. *et al.* Clinical significance of C-reactive protein levels in predicting responsiveness to iron therapy in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. **Dig Dis Sci.**, 60(5):1375-81, 2014. doi: 10.1007/s10620-014-3460-4.

JELKMANN, W. 1998. Proinflammatory Cytokines Lowering Erythropoietin Production. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, 18(8): 555-559, 1998.

KAITHA, S.; BASHIR, M. and ALI, T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. **World J Gastrointest Pathophysiol.** 15;6(3):62-72, 2015. doi: 10.4291/wjgp.v6.i3.62.

KATODRITOU, E. & CHRISTAKIS, J. Recent The anaemia of chronic disorders advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease. **Haematologica**, 9:45-55, 2006.

KULNIGG, S. and GASCHE, C., 2006. Systemic review: managing anaemia in Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 24: 1507-1523, 2006.

LEIFERT, J.A. Anaemia and cigarette smoking **International journal of laboratory hematology**, 30:177-184, 2008.

LEWIS, J.D. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, 140:1817-1826, 2011.

LIU, K. & KAFFES, A.J. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 24: 1027-1032, 2012.

LOFTUS, E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. **Gastroenterol.** vol.126 issue 6 pages 1504-17, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.063>.

LUGG, S.; BEAL, F.; NIGHTINGALE, P. *et al.* Iron treatment and inflammatory bowel disease: what happens in real practice? **J CrohnsColitis**, 8:876–880, 2014.

MARTIN, J.; RADEKE, H.H.; DIGNASS, A. *et al.* Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, 11(1):19-32, 2017.

NEMETH, E. & GANZ, T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. **Annual Review of Nutrition**, 26:323-42, 2006.

NEMETH, E.; RIVERA, S.; GABAYAN, V. *et al.* IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. **The Journal of Clinical Investigation**, 9:1251, 2004.

NICOLAS, G.; CHAUVET, C.; VIATTE, L. *et al.* The gene encoding iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anaemia, hypoxia and inflammation. **Journal of Clinical Investigation**, 110 :1037-1044, 2002.

NIELSEN, O.H.; AINSWORTH, M.; COSKUN, M. *et al.* Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. **Medicine**, 94(23): e 963, 2015. doi: 10.1097/MD.0000000000000963.

OATES, P.S. & AHMED, U. Molecular regulation of hepatic expression of iron regulatory hormone hepcidin. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 22 (9):1378-1387, 2007.

OSTERBERG, L. & BLASCHKE, T. Adherence to Medication. **N Engl J Med**, 353:487-497, 2015. DOI: 101056/nejmra050100.

OTT, C. & SCHOLMERICH, J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. **Nature Reviews gastroenterology and hepatology**, 10:585- 595, 2013.

PINTO, J.P.; RIBEIRO, S.; PONTES, H. *et al.* Erythropoietin mediates hepcidin expression in hepatocytes through EPOR signaling and regulation of C/EBP α . **Blood** 111 (12): 5727-5733, 2008. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-106195>

PISANI, A.; RICCIO, E.; SABBATINI, M. *et al.* Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. **Nephrol Dial Transplant.**, 30(4):645-52, 2015.

PONTES, R.M.; MISZPUTEN, S.J.; FERREIRA-FILHO, O.F. *et al.* Quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: translation to Portuguese language and validation of the "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (IBDQ). **Arq Gastroenterol.**, Vol. 41(2):137-43, 2004.

PORTO, G.; OLIVEIRA, S. and PINTO, J.P. Hepcidina: A Molécula-Chave na Regulação do Metabolismo do Ferro. **Jornal Português de Gastroenterologia** vol.19 no.1, 26-32, 2012.

ROSTOKER, G., & VAZIRI, N. Risk of iron overload with chronic indiscriminate use of intravenous iron products in ESRD and IBD populations. **Heliyon**, 5(7), e02045, 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02045>

SANDS, B.,E. From Symptoms to Diagnosis Clinical Distinctions Among Various Forms of Intestinal Inflammation. **Gastroenterology**, 126:1518-1532, 2004.

SARTOR, R.B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Natu Clinics Practice Gastroenterology and Hepatology**, 3:390-407, 2006.

SCHREIBER, S.; HOWALDT, S.; SCHNOOR, M. *et al.* Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. **N Engl J Med**. 1996;334:619-623, 1996.

SCHRODER, O.; MICKISCH, O.; SEIDLER, U. *et al.* 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** 100:2503–2509, 2005. <https://doi.org/10.1111/j1572-0241200500250>

SEMRIN, G.; FISHMAN, D.S.; BOUSVAROS, A. *et al.* Impaired Intestinal Iron Absorption in Crohn's Disease Correlates with Disease Activity and Markers of Inflammation. **Inflammatory bowel disease**, 12 (12):1101-1106, 2006.

SHANAHAN, F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics and ecotherapeutics. **Gastroenterology**. 120: 622-3, 2001.

SILVERBERG, M.S.; SATSANGI, J.; AHMAD, T. *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.**, vol. 19 (Suppl. A):5A-36A, 2005.

SIMAO, A.M.S.; BOLEAN, M.; CURY T.A.C. *et al.* Liposomal systems as carriers for bioactive compounds. **Biophys Rev**, 7:391–397, 2015. <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0180-8>

SOUZA, M.H.L.P.; TRONCON, L.E.A.; RODRIGUES, C.M. *et al.* Evolução da Ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da Retocolite Ulcerativa Idiopática e Análise das suas características clínicas em um hospital Universitário do sudeste do

Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**, 39, 98-105, 2002.

STANKOVIC, B; DRAGASEVIC, S; POPOVIC, D. *et al.* Variations in inflammatory genes as molecular markers for prediction of inflammatory bowel disease occurrence. **J Dig Dis.** ;16(12):723-33, 2015. doi: 10.1111/1751- 2980.12281.

STEINBICKER, A.U. A novel treatment of anemia in inflammation. **Blood**, vol. 124: 2618-19, 2014. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-599282>

TOMOSUGI, N.; KAWABATA, H.; WAKATABE, R. *et al.* Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using ProteinChip System. **Blood**, 108 (4): 1381-1387, 2006.

TRAVIS, S.P.L.; HIGGINS, P.D.R.; ORCHARD, T. *et al.* Review article: defining remission in ulcerative colitis **Aliment Pharmacol Ther**, 34: 113–124, 2011.

UNGARO, F; MASSIMINO, L; D’ALESSIO, S. *et al.* The gut virome in inflammatory bowel disease pathogenesis: From metagenomics to novel therapeutic approaches **United European Gastroenterol J.**, 7(8): 999–1007, 2019. doi: 10.1177/2050640619876787

VERMEIRE, S.; SCHREIBER, S.; SANDBORN, W.J. *et al.* Correlation between the Crohn’s disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn’s disease severity. **Clin Gastroenterol Hepatol.**, 8(4):357- 63, 2010. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.001.

VISCIANO, B.; NAZZARO, P.; TARANTINO, G. *et al.* Liposomal iron: a new proposal for the treatment of anaemia in chronic kidney disease **G Ital Nefrol.**, 30(5). pii: gin/30.5.7, 2013.

WEISS, G. & GOODNOUGH, L.T. Anemia of chronic disease. **New England Journal of Medicine**, 352: 1011-23, 2005.

WELLS, C.W.; LEWIS, S.; BARON, J.R. *et al.* Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. **Inflammatory Bowel Disease**, 12: 123-30, 2005.

WILSON, A.; REYES, E. and OFMAN, J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systemic review of the literature. **The American Journal of Medicine**. Vol. 116(7): 44-49, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control A guide for program managers. Report. 2011. Report N.:WHO/NHP/01.3, 2011.

ZIMMERMANN, M.B.; HURRELL, R.F. Nutritional iron deficiency. **Lancet**, 370:511-520, 2007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61235-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61235-5).