



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP**

FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIC
- FPS - 2021/2022

AVALIAÇÃO DE NÍVEIS DE HEMOGLOBINA EM

CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA

INFLAMATÓRIA INTESTINAL TRATADAS COM

IMUNOBIOLOGICOS

Lucas Ramalho Carneiro Leão

RECIFE - PE

**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO
FIGUEIRA – IMIP**
FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIC
- FPS - 2021/2022

**AVALIAÇÃO DE NÍVEIS DE HEMOGLOBINA EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL TRATADAS COM
IMUNOBIOLOGICOS**

Artigo científico submetido como parte dos
requisitos da conclusão do Programa
Institucional de Iniciação Científica (PIC/FPS)
no ano de 2021/2022

Aluna: Lucas Ramalho Carneiro Leão

Orientador: Michela Cynthia da Rocha Marmo

Colaboradores: Maria Vitória Cavalcanti Barbosa Pessoa de Melo, Maria Beatriz Siqueira
de Araújo e Larissa de Andrade Viana

RECIFE – PE

AUTORES

Lucas Ramalho Carneiro Leão

Estudante do décimo período do curso de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (81) 9.9220.1736

E-mail: lucas.leao10@hotmail.com

Maria Vitória Cavalcanti Barbosa Pessoa de Melo

Estudante do décimo período do curso de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (81) 9.8825.7973

E-mail: mvitoriamelo@hotmail.com

Maria Beatriz Siqueira de Araújo

Estudante do décimo período do curso de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (81) 9.9705.7302

E-mail: beatrizsdaraujo@gmail.com

Larissa de Andrade Viana

Nutricionista do IMIP

Telefone: (81) 9.9411.0122

E-mail: larissa_viana@hotmail.com

Dra. Michela Cynthia da Rocha Marmo

Gastroenterologista Pediátrica pelo IMIP

Coordenadora do Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP

Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco.

Telefone: (81) 9.9945.4116

E-mail: michelamarmo@hotmail.com

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DE NIVEIS DE HEMOGLOBINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL TRATADAS COM IMUNOBIOLOGICOS.

EVALUATION OF HEMOGLOBIN LEVELS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TREATED WITH BIOLOGICAL MEDICINES.

Lucas Ramalho Carneiro Leão¹, Maria Vitoria Cavalcanti Barbosa Pessoa de Melo¹, Maria Beatriz Siqueira de Araujo¹, Larissa de Andrade Viana², Michela Cynthia da Rocha Marmo²

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Recife - PE, Brasil. CEP: 51150-000

² Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300, Recife - PE, Brasil. CEP: 50070-550

RESUMO

Objetivo: Avaliar os níveis de hemoglobina, ferro, ferritina, saturação de transferrina em pacientes com doença inflamatória intestinal em uso de imunobiológicos. **Método:** Estudo de corte transversal, desenvolvido no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP, entre setembro de 2021 a agosto de 2022, com pacientes do ambulatório de Doença Inflamatória Intestinal do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP. Os dados foram coletados através de formulário criado por consulta de prontuários dos pacientes. A análise estatística foi realizada pelo programa Epi-Info (versão 7.2.2.6). Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Pernambucana de Saúde. **Resultados:** Foram incluídas 19 crianças, 11 do sexo feminino, a mais nova com 31 meses. Todas usando regularmente infliximabe. Pelos critérios da Organização Mundial de Saúde, sete (36,84%) tinham anemia na primeira infusão do infliximabe, reduzindo para 2 e 3 respectivamente na segunda e terceira infusões. Nenhum paciente necessitou de hemotransfusão após início do imunobiológico. Uma paciente de 62 meses, com diagnóstico de retocolite ulcerativa apresentou 6,3 de hemoglobina na primeira infusão de manutenção, sendo realizado tratamento com ferro venoso. **Conclusão:** Não foi possível realizar descrição significativa da evolução dos níveis de hemoglobina dada a pequena amostra. Não houve queda clinicamente significativa dos níveis de hemoglobina nos momentos de uso de imunobiológicos estudados.

Palavras-chaves: Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Medicamentos Biologicos, Anemia, Crianças.

ABSTRACT

Objective: To study the levels of hemoglobin, iron, ferritin, transferrin saturation in patients with inflammatory bowel disease using immunobiologicals. **Method:** A cross-sectional study, developed at the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP, between September 2021 and August 2022, with patients from the Inflammatory Bowel Disease outpatient clinic of the Pediatric Gastroenterology Service of IMIP. Data were collected through a form created by consulting the patients' charts. Statistical analysis was performed using the Epi-Info program (version 7.2.2.6). Project approved by the Research Ethics Committee of Faculdade Pernambucana de Saúde. **Results:** 19 children were included, 11 female, the youngest at 31 months. All regularly using infliximab. According to the World Health Organization criteria, seven (36.84%) had anemia in the first infusion of infliximab, reducing to 2 and 3, respectively, in the second and third infusions. No patient required blood transfusion after starting the immunobiological. A 62-month-old patient diagnosed with ulcerative colitis had a hemoglobin level of 6.3 in the first maintenance infusion, which was treated with venous iron. **Conclusion:** It was not possible to make a significant description of the evolution of hemoglobin levels given the small sample. There was no clinically significant drop in hemoglobin levels at the time of use of immunobiologicals studied.

Keywords: Crohn Disease, Ulcerative Colitis, Biological Medicines, Anemia, Child

1. INTRODUÇÃO

A doença inflamatória intestinal (DII) é um processo inflamatório crônico no trato gastrointestinal, idiopático e com períodos de exacerbações e remissões, tendo três formas clínicas: a Doença de Crohn (DC), Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Colite Indeterminada (CI).¹ A DC é caracterizada pelo processo inflamatório transmural, pode acometer todo o TGI e possui três apresentações: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. A RCU apresenta-se como processo inflamatório restrito a mucosa, limitando-se ao cólon de forma contínua.¹ Quando os critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos não são elucidativos, a doença é classificada como Colite Indeterminada.¹ A DII pode afetar qualquer idade, sendo que 25% dos casos iniciam-se na infância apresentando formas mais agressivas e com mais complicações, algumas vezes relacionadas com doenças genéticas que levam principalmente à imunodeficiências.²

A anemia na população pediátrica consiste em um dos diagnósticos mais prevalentes, principalmente nas regiões mais pobres, sendo a carência de ferro a causa mais comum. No nosso país, a DII acomete crianças de condições socioeconômicas variáveis apesar que não haver dados demográficos que possam esclarecer mais essa questão, contudo, acredita-se que a questão carencial seja um agravante importante na anemia dos pacientes com DII. A deficiência de ferro é o principal tipo de anemia, seguida pela anemia de doenças crônicas (ADC). A prevalência da deficiência de ferro (DF) e da anemia causada por DF em uma população pediátrica portadora de DII ainda permanece desconhecida, com estudos mostrando maior prevalência em comparação à população adulta.³ Considerando que a anemia constitui-se como uma das manifestação extra-intestinais mais relevantes da DII na pediatria, sabe-se que essa ainda é bastante

subdiagnosticada e, conseqüentemente, subtratada, sendo responsável por vários comprometimentos funcionais nas crianças.

O tratamento medicamentoso para a DII na criança e adolescente deve ser individualizado, baseado primeiramente na diferenciação entre doença de DC ou RCU, determinação da localização e extensão da lesão, bem como presença ou não de manifestações extraintestinais. Para decisão de qual droga utilizar, faz-se necessário classificar a doença na sua atividade. No cenário pediátrico brasileiro, como terapia imunobiológica, são liberados para uso os anti-TNFalfa, infliximabe (Remicade®) e adalimumabe (Humira®) para indução e manutenção da remissão na DC e RCU moderada a grave, não responsiva a terapias convencionais como os corticoesteroides, anti-inflamatórios e imunossupressores).^{4,5,6}

A relevância da anemia nos pacientes pediátricos com DII, associação com a atividade inflamatória e impacto do controle desta já é bem discutido. No entanto, registros do comportamento dos níveis de hemoglobina dos pacientes em relação à resposta terapêutica no controle da atividade inflamatória e impacto do tratamento com imunobiológico nos valores de hemoglobina e conseqüente diagnóstico de anemia são necessários. Visando este conhecimento, este estudo objetiva descrever os níveis de hemoglobina e a presença de anemia nos pacientes em tratamento com DII e uso de imunobiológicos.

2. MÉTODOS

Trata-se de um estudo do tipo transversal no período de setembro de 2021 a agosto de 2022, envolvendo pacientes com diagnóstico de DII acompanhados no ambulatório de DII do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do IMIP. Os participantes do estudo tinham até 18 anos de idade no momento do início do imunobiológico anti-TNFalfa.

Os dados epidemiológicos e clínicos obtidos incluíram procedência, idade do paciente, diagnóstico, níveis de hemoglobina, velocidade de hemossedimentação (VSH), proteína C reativa (PCR) e albumina sérica.

A coleta foi feita a partir de registros de prontuários. Os pacientes que descontinuaram o tratamento com imunobiológicos foram excluídos, sendo incluídos apenas pacientes em uso de infliximabe com informações disponíveis sobre parâmetros hematológicos registrados. Foram utilizados dados demográficos, clínicos e laboratoriais coletados retrospectivamente de exames realizados no período de infusão do imunobiológico no hospital-dia do IMIP.

Os índices de atividade inflamatória, PCDAI (Pediatric Crohn Disease Activity Index) e PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)^{7,8} foram registrados, assim como os valores de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação para averiguar presença de atividade inflamatória nos participantes do estudo. Foram calculadas as médias dos valores de PUCAI ou PCDAI, hemoglobina, VHS, PCR e albumina nas semanas 0, 1, 6 de indução (intervalo de duas semanas após a primeira dose e 4 semanas após a segunda dose com administração de 5mg/kg/dia) do imunobiológico e na primeira dose após a indução que consistia 8 semanas depois da última semana da indução.

Os critérios de anemia segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)⁹ foram os utilizados para o diagnóstico, abaixo:

- 6 a 60 meses – 11g/dL
- 5 a 11 anos – 11,5g/dL
- > 11 anos – 11,5g/dL

Esse projeto foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e está de acordo com a Resolução n°510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP. Os responsáveis pelos

pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e pacientes maiores de sete anos de idade assinaram o termo de assentimento (TALE).

3. RESULTADOS

No estudo foram incluídas 19 crianças, das quais 11 eram do sexo feminino, sendo a mais nova com 31 meses. Todas estavam em uso de infliximabe de forma regular. Dos 19 participantes do estudo, sete eram da região metropolitana de Recife, dez do interior do estado de Pernambuco e um do estado da Paraíba e 1 do estado de Alagoas. A média de idade geral foi de 106,2 meses, sendo 134,4 meses nos participantes com retocolite ulcerativa e 89,3 meses dos participantes com doença de Crohn.

Conforme os critérios da OMS, sete (36,84%) dos 19 pacientes tinham anemia no momento da primeira infusão do infliximabe, sendo esse número reduzido para 2 e 3 respectivamente na segunda e terceira infusões do imunobiológico. Nenhum paciente necessitou de hemotransfusão após o início do tratamento com imunobiológico. Apenas uma paciente de 62 meses do sexo feminino com diagnóstico de retocolite ulcerativa evoluiu com valores de hemoglobina de 6,3 na primeira infusão de manutenção (oito semanas após a 3ª dose da indução) sem necessidade de hemotransfusão por não haver descompensação hemodinâmica. Esta paciente foi encaminhada para tratamento com ferro venoso.

As médias dos níveis de hemoglobina, PUCAI e PCDAI, VSH, PCR e albumina no período de indução (semana 0, 2 e 6) e na primeira dose de manutenção da medicação (4ª infusão) estão descritas na tabela 1.

Na tabela 2, foram avaliados as médias de valores de hemoglobina, PUCAI ou PCDAI, VHS, PCR e albumina de acordo com o diagnóstico do paciente: retocolite ulcerativa ou doença de Crohn.

No estudo, não foi possível determinar o tratamento adequado com reposição de sais de ferro para anemia.

4. DISCUSSÃO

A anemia sempre foi uma preocupação mundial dada a sua prevalência e repercussão no indivíduo, resultando em fadiga, déficit de aprendizado, aumento de infecções, alterações cardiovasculares e neurológicas.⁹ A anemia nos pacientes com doença inflamatória é uma questão recorrente e importante sendo a hemoglobina considerada um marcador de atividade inflamatória e quando abaixo dos valores considerados normais, um desfecho negativo do tratamento.¹⁰

Rempel et al, em 2017, estudando crianças canadenses, encontrou prevalência de anemia em 57% das crianças no diagnóstico e 25% durante o tratamento.¹¹ Miller et al, estudando uma coorte de 2446 crianças norte-americanas, encontrou anemia em 51% das crianças com DC e 43% das crianças com retocolite ulcerativa.¹² Nosso estudo encontrou anemia em 36,84% das crianças no momento do início do imunobiológico. Considerando que todos os pacientes estudados já estavam em tratamento para DII com outras medicações como corticoesteroides, anti-inflamatórios e imunossupressores e alguns pacientes recebiam sais de ferro para tratamento de anemia, porém esse último não foi avaliado, sendo considerada uma limitação do estudo.

A anemia nos pacientes com DII está principalmente com a presença de atividade inflamatória, podendo mudar sua patogênese no curso da doença, evoluindo tanto para

anemia de doença crônica quanto para anemia carencial. Na infância, essa diferença às vezes tem definição complexa dado que o crescimento e o alto gasto de nutrientes contribuem para quadros de anemia. As síndromes disabsortivas relacionadas à doença inflamatória intestinal e as condições socioeconômicas também são importantes fatores que influenciam no aparecimento da anemia. O tratamento adequado da DII e o reconhecimento e correção de condições que contribuam para quadros de anemia são de suma importância para o sucesso do tratamento e para a qualidade de vida do paciente.^{13,14} Okuyucu et al, acompanhou pacientes em tratamento com imunobiológicos anti-TNF alfa e relata que o tratamento com anti-TNF alfa foi uma variável significativa na resposta e melhora dos níveis de hemoglobina destes pacientes.¹⁵ Young et al, observaram que o tratamento com anti-TNF alfa também levaram a significantes melhoras da anemia nos pacientes estudados.¹⁶ Contudo, é importante relatar que foram estudos feitos em adultos.

No nosso estudo, não conseguimos fazer uma descrição significativa da evolução dos níveis de hemoglobina dada a pequena amostra. Contudo, consideramos que não houve queda clinicamente significativa dos níveis de hemoglobina nos momentos de uso de imunobiológicos estudados, fato que considerando uma amostra maior e levantamento de dados como níveis de ferritina podem permitir melhor compreensão sobre anemia e a resposta ao tratamento da doença de base e da anemia. Posteriormente, ensaios clínicos e estudos de coorte podem gerar informações mais adequadas e consistentes sobre a anemia em pacientes pediátricos com DII, contribuindo, assim, com mais informações sobre este que ainda necessita estudos na pediatria.

REFERÊNCIAS

1. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher J C, Cucchiara S, de Ridder L et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(6): 795-806.
2. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris Classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011. 17(6): 1314-21.
3. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R et al. Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease: A position paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 71(4): 563-82.
4. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care – an Evidence-based guideline from European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-291.
5. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe colitis – an Evidence-based guideline from European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(2): 257-291.
6. The medical management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis.* 2020; Oct 7; jjaa161. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
7. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M et al. Appraisal of the pediatric Crohn’s disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am J Gastroenterol.* 2010. 105(9): 2085-92.
8. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology.* 2007; 133(2): 423-32.

9. World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO/United Nations Children's Fund/United Nations University; 2001; p.130.
10. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017; 46(4): 797-808.
11. Rempel J, Grover K, El-Matary W. Micronutrient deficiencies and Anemia in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2021; 15(13): 236.
12. Miller SD, Cuffari C, Akhuemonkhan E, Guerrerio AL, Lehmann H, Hutfless S. Anemia Screening, Prevalence, and treatment in pediatric inflammatory bowel disease in the United States, 2010-2014. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019; 22(2): 152-161.
13. Danko I, Weidkamp M, Eickhoff JC. Improvement of Health-Related Quality of Life in Children with Inflammatory Bowel Disease Receiving Routine Intravenous Iron Supplementation. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019/ 24(6): 517-527.
14. Lopes AI, Azevedo A, Cabral J, Ferreria MG, Sande-Lemos P, Ferreria R et al. Portuguese Consensus on Diagnosis, Treatment and Management of Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. 2020; 27(4): 244-254.
15. Okuyucu M, Avcioglu U, Senel T, Ustaoglu M. Investigation of the effects of anti-TNF agents on hemoglobin levels in patients with inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2022; 101(35): e30118.
16. Kim SY, An S, Park DK, Kwon KA, Kim KO, Chung JW et al. Efficacy of iron supplementation in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 23(13): 1756284820961302. Doi: 10.1177/1756284820961302

TABELAS

Tabela 1. Médias dos níveis de hemoglobina (Hb), PUCAI e PCDAI, VSH, PCR e albumina nos períodos de indução e na primeira dose de manutenção.

	Indução			Manutenção	
	Semana 0	Semana 2	Semana 6	Semana 1	Semana 2
Hemoglobina	11,92	12,02	12,28	11,61	11,37
PUCAI/PCDAI	15	8,55	10,44	8,61	7,22
VHS	20,57	19,11	19,35	23,27	33
PCR	6,15	5,68	2,76	4,32	4,98
Albumina	3,96	3,98	4,06	4,02	3,87

Tabela 2. Médias dos níveis de hemoglobina (Hb), PUCAI ou PCDAI, VSH, PCR e albumina nos períodos de indução e na primeira dose de manutenção em pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn.

	Indução 1 ^a		Indução 2 ^a		Indução 3 ^a		Manutenção 1 ^a	
	RC	DC	RC	DC	RC	DC	RC	DC
Hb	12,45	11,60	12,48	11,75	12,68	12,03	11,50	11,62
VHS	19,2	21,3	21,16	18,08	14,30	22,09	29,57	19,27
PCR	4,21	7,28	3,48	6,97	0,92	3,92	1,37	6,21
Albumina	3,9	3,9	3,95	4,03	3,97	4,12	4,01	4,03
PUCAI ou	17,14	13,75	6,42	9,79	13,33	8,86	7,85	9,09

PCDAI								
-------	--	--	--	--	--	--	--	--