

Eficácia da terapêutica com ferro nos doentes com anemia e doença inflamatória intestinal

Daniel Trabulo, Cristina Teixeira, Claudio Martins, Suzane Ribeiro,
João Mangualde, Ana L. Alves, Fátima Augusto, Isabelle Cremers, Ana P. Oliveira



The European Board
of **Gastroenterology**
& **Hepatology**

Serviço de Gastrenterologia
Hospital de São Bernardo
Centro Hospitalar de Setúbal. EPE

Introdução

- A anemia constitui uma das complicações mais comuns da DII:
 - classicamente considerada um processo inerente à própria doença
 - incompletamente avaliada.
- Nos últimos anos:
 - Papel relevante
 - Entidade bem definida e com características próprias.
- Tratamento insuficiente:
 - agravamento da qualidade de vida
 - aumento da morbilidade, nº de transfusões ou necessidade de internamento.

Introdução

- A sua prevalência é variável (6,2-73,7%)¹
- Em Portugal, existem poucos estudos que traduzam a nossa realidade e que avaliem a eficácia da terapêutica com ferro.
- O melhor conhecimento da sua prevalência, seus mecanismos fisiopatológicos e resposta à terapêutica pode permitir melhorar a sua abordagem.

Objetivos

- Estudar a prevalência, características clínicas e analíticas da anemia em doentes com DII, em ambulatório
- Estudar a sua correlação com os tipos de DII e com variáveis clínicas e analíticas
- Avaliar a eficácia dos vários tipos de suplementação com ferro no seu tratamento.



Doentes e Métodos

- Estudo retrospectivo dos processos clínicos dos doentes com DII que recorreram à consulta da nossa instituição entre Janeiro-Maio 2013.
- Recolha de dados registados nas consultas entre 2010 e 2013:
 - **clínicos** (sexo, idade, nº de anos da doença, nº anos até ao diagnóstico de anemia, necessidade de corticóides, necessidade de internamento hospitalar, necessidade de transfusões)
 - **analíticos** (hemograma, VS, PCR, Vitamina B12, ácido fólico, ferro, ferritina, CTFF, saturação de transferrina).

Doentes e Métodos

- Diagnóstico de DC e CU com base em critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos¹
- Definição da localização e extensão da doença de acordo com a Classificação de Montreal²
- Selecção dos doentes com **anemia**, definida como:
 - Hb < 13 g/dl - homens
 - Hb < 12 g/dl - mulheres

em alguma das determinações analíticas realizadas durante o seguimento

¹ Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl. 1989

² Silverberg M et al Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005.

Doentes e Métodos

- Considerou-se **anemia ferropénica**:
 - Ferro sérico ↓ (< 65 mg/dl)
 - Ferritina ↓ (< 30 mg/l)
 - Saturação de transferrina ↓ (<20%)
 - Capacidade total de fixação do ferro ↑ (> 250 ug/dL)
- **Actividade da doença** baseada em:
 - Índice de TrueLove & Wits modificado (CU) e Harvey-Bradshaw (DC)
 - Valores laboratoriais (VS, PCR)
 - Nº de ciclos de corticóides
 - Necessidade de internamento

Doentes e Métodos

- Análise da resposta à terapêutica com diferentes formulações de ferro (oral e EV) com base na variação da Hb
- **Tratamento com ferro:**
 - **Oral** (dose e nº meses sob tratamento)
 - Complexo hidróxido férrico-polimaltose 100 mg Fe³⁺ (Maltofer®, Ferrum Hausmann®)
 - Sulfato ferroso 105 mg Fe²⁺ (Ferro gradumet®)
 - **EV** (nº de infusões)
 - Óxido férrico sacarosado 200 mg (Venofer®)
 - Carboximaltose férrica 500 mg (Ferinject®)

Doentes e Métodos

Resposta à terapêutica com ferro:

- Completa: variação Hb > 2 g/dL
- Parcial: variação Hb entre 1-1,9 g/dL
- Ausência de resposta: variação Hb < 1g/dL

Tratamento estatístico com recurso a SPSS v. 21

- Comparação de variáveis categóricas: teste χ^2
- Comparação de variáveis contínuas: teste T Student
- Nível significância p= 0,05

Resultados

Características da população em estudo

N	149
Idade (anos)	48,5
Homens (%)	53
Mulheres (%)	47
Doença de Crohn (%)	40
Colite Ulcerosa (%)	60
Doença activa (%)	53
Necessidade de Internamento (%)	26
Necessidade de corticóides (%)	46
Nº anos de diagnóstico da DII	10,4
Anemia (%)	30,9

Doentes com anemia	Média	Val. Ref.
Anemia ferropénica (%)	96	-
Nº anos até diagn. anemia	5,6	-
Hb (g/dL)	9,95	>12-17
VS (mm/h)	38,3	<15
PCR (mg/dL)	3,3	<0,5
Vitamina B12 (pg/mL)	488,5	>250
Ácido Fólico (ng/mL)	5,2	3,1-17,5
Ferro (ug/mL)	19,2	65-175
Ferritina (ng/mL)	60,3	30-300
CTFF (ug/dL)	262	250-400
Saturação de transferrina (%)	2,9	20-40

Resultados

Caracterização dos doentes com e sem anemia

	Sem anemia	Com anemia	p-value
N	103	46	
Idade	48,5	48,3	0,886
Mulheres (%)	39	65	0,005
Necessidade de internamento (%)	16	48	0
Necessidade de corticóides (%)	38	63	0
Doença activa (%)	39	85	0
VS (mm/h)	23,9	48,7	0,001
PCR (mg/dL)	1,9	4,3	0,06
Vitamina B12 (pg/mL)	488,3	478,6	0,997
Ácido fólico (ng/mL)	5,7	4	0,148
Anos de diagnóstico da DII	10,8	9,7	0,517
Doença de Crohn (%)	35	52	0,07
Colite Ulcerosa (%)	65	48	0,07

Resultados

Características comparativas entre os doentes com DC e CU

Variáveis	Colite Ulcerosa	Doença de Crohn	p-value
N	89	60	
Idade	50,9	44,9	0,025
Mulheres (%)	51	42	0,318
Necessidade de internamentos (%)	21	32	0,182
Necessidade de corticóides (%)	46	45	1,000
Actividade da doença	51	57	0,506
VS (mm/h)	36,5	40,4	0,598
PCR (mg/dL)	2,8	3,9	0,374
Vitamina B12 (pg/mL)	573,9	399,3	0,023
Ácido Fólico	4,9	5,4	0,693
Ferro (ug/dL)	18,2	32,6	0,053
Ferritina (ng/mL)	43,4	94,8	0,166
Nº anos de diagnóstico de DII	10,2	10,9	0,669
Nº anos até diagnóstico de anemia	2,3	8,6	0,013
Anemia presente (%)	25	40	0,07
Tratamento com ferro oral (%)	50	43	0,78
Tratamento com ferro ev (%)	63	55	0,78

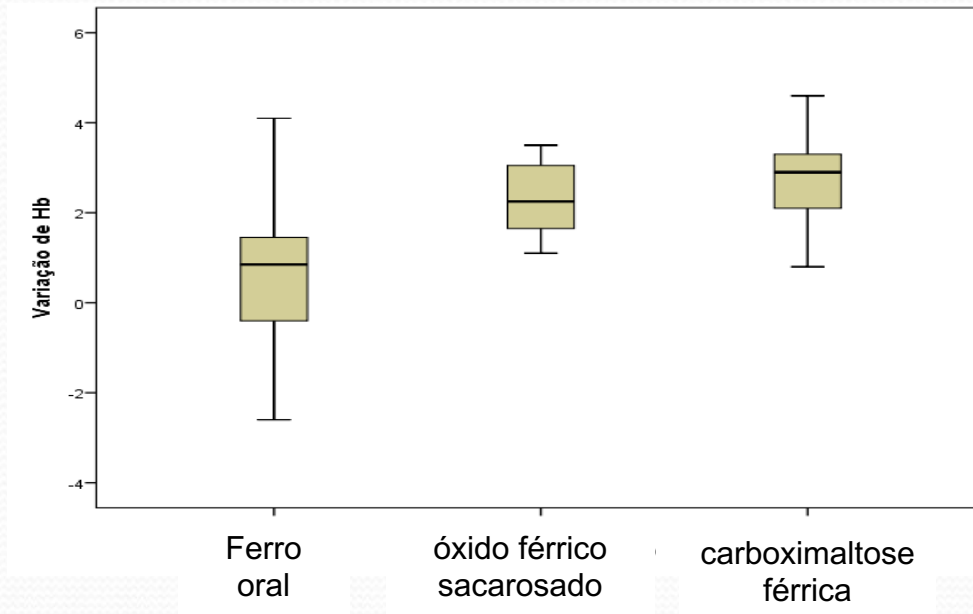
Resultados

Variação da Hb, Fe e Ferritina antes e após o tratamento

		Antes do tratamento	Depois do tratamento	p-value
Ferro oral	Hemoglobina	11,07	11,78	0,047
	Ferro (ug/dl)	21,64	50,55	0,001
	Ferritina (ng/mL)	47,75	79,63	0,384
Óxido férrico sacarosado	Hemoglobina	9,34	11,68	0
	Ferro (ug/dl)	14,65	65,82	0
	Ferritina (ng/mL)	50,69	145,00	0,021
Carboximaltose férrica	Hemoglobina	9,44	12,14	0
	Ferro (ug/dl)	15,06	64,06	0
	Ferritina (ng/mL)	30,13	127,56	0

Resultados

Variação da Hb com as várias formulações de ferro



- Ferro oral vs OFS ($p=0,045$)
- Ferro oral vs CMF ($p=0,045$)
- OFS vs CMF ($p=0,662$)

	Ferro oral	Óxido férrico sacarosado	Carboximaltose férrica
N	24	20	17
Média da Δ Hb	0,7	2,34	2,70
Intervalo Confiança	[0,01; 1,39]	[1,99; 2,69]	[2,14; 3,26]
Desvio Padrão	1,64	0,74	1,09

Resultados

Tipos de resposta ao tratamento com várias formulações de ferro

Tipo de Resposta	Ferro oral		Óxido Férrico Sacarosado		Carboximaltose Férrica	
	N	%	N	%	N	%
Ausência ($\Delta\text{Hb} < 1\text{g/dL}$)	15	63	0	0	2	12
Parcial ($\Delta\text{Hb} = 1\text{--}1,9\text{ g/dL}$)	5	21	6	30	2	12
Completa ($\Delta\text{Hb} > 2\text{g/dL}$)	4	17	14	70	13	76
Total	24	100	20	100	17	100

Resultados

Tempo médio de tratamento e dose média administrada

Tipo de ferro	Tempo médio até resposta terapêutica completa	Dose média
Ferro oral	12 semanas	100 mg
Óxido Férrico Sacarosado	4 semanas	2x200 mg
Carboximaltose Férrica	2 semanas	1000 mg

Conclusões

- Complicação prevalente e associada à actividade da DII
- Múltiplas causas – anemia ferropénica, anemia doença crónica
- Mais frequente na DC (40%) que na CU (25%)
- Prevalência (30,9%) superior à descrita num estudo português multicêntrico de 2013¹
- Resposta ao tratamento com ferro oral pouco eficaz - preferível a forma iv²

¹Portela F. Anemia na DII em Portugal. Resultados preliminares de um estudo transversal (estudo CAPOR). 2013

² Gasche C. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases, Inflamm Bowel Dis. 2007

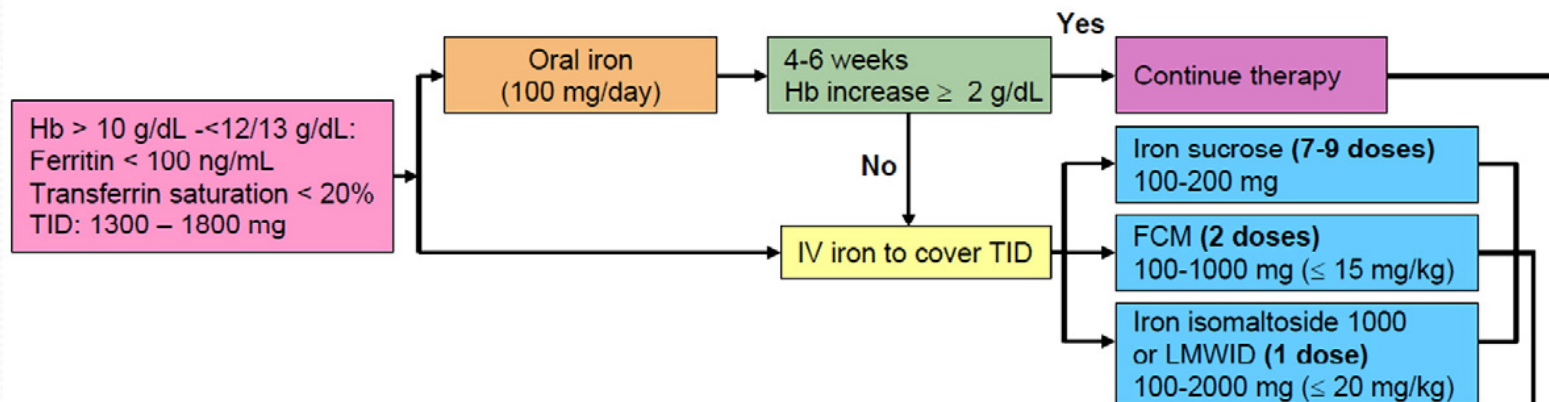
Conclusões

- Taxa de resposta completa à terapêutica com ferro ev (variação da Hb) foi superior no grupo da carboximaltose férrica relativamente ao óxido férrico sacarosado (diferença estatisticamente não significativa)³
- A desvalorização desta complicação implica um atraso na administração de uma terapêutica eficaz com consequente diminuição da qualidade de vida dos doentes.
- São necessários mais estudos nacionais que permitam seleccionar qual a opção de tratamento mais adequada em função das características individuais de cada doente.

3 Evstatiev R. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease, Gastroenterology 2011

Algoritmo trattamento

□ Mild to moderate iron deficiency anaemia



□ Severe iron deficiency anaemia

