



UNIRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DE SAÚDE

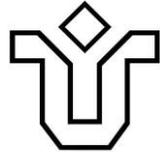
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

**DEBORA MARIA VIANNA MACHADO DE SOUZA E SILVA**

**ANEMIA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

RIO DE JANEIRO

2023



UNIRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DE SAÚDE  
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

**DEBORA MARIA VIANNA MACHADO DE SOUZA E SILVA**

**ANEMIA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola de Nutrição  
da Universidade Federal do  
Estado do Rio de Janeiro, como  
requisito parcial para obtenção do  
grau de Bacharelado em Nutrição

Orientadora: Profa. Dra. Fabricia Junqueira das Neves

Coorientadora: Profa. Dra. Thaís da Silva Ferreira

RIO DE JANEIRO

2023

Debora Maria Vianna Machado de Souza e Silva

Anemia e Doença Inflamatória Intestinal

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Escola de Nutrição da  
Universidade Federal do Estado do Rio de  
Janeiro, como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharelado em

Data da aprovação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Fabricia Junqueira das Neves  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

---

Prof. Dr. Marcelo Castanheira Ferreira  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

---

Profa. Dra. Maria Clara de Oliveira Pinheiro  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Dedico este trabalho aos meus pais Luiza Maria e Osvaldo (*in memoriam*) que em muito se empenharam para me educar e me deixar um legado marcado pela dedicação, trabalho duro e perseverança. Muito obrigada por tanto: nós 3, para todo o sempre!

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela minha existência. Agradeço também a minha doce e amável orientadora Fabricia, por todo apoio e dedicação.

## RESUMO

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) abrange duas principais formas de manifestação: Doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU). Vinda num crescente ao longo dos últimos anos, a DII é marcada por diminuir a qualidade de vida dos pacientes, interferindo nos aspectos pessoais e profissionais. A sua complicação extraintestinal mais comum é a anemia, especialmente a por deficiência de ferro. Ingestão inadequada, má absorção e perda crônica de sangue por ulcerações da mucosa são as principais causas de sua ocorrência. Sintomas como dores de cabeça, fadiga, tonturas, pele pálida e desmaios são frequentes. As diretrizes da Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) defendem que os pacientes devem ser acompanhados quanto à anemia. O tratamento adequado, seja por via oral ou por via intravenosa, deve ser aplicado tendo como relevância os valores de proteína C reativa (PCR), os níveis de hemoglobina (Hb) e a resposta medicamentosa. O objetivo do presente estudo é descrever a presença da anemia nos indivíduos com diagnóstico de DII, suas possíveis causas e complicações, os aspectos nutricionais envolvidos e as estratégias alimentares disponíveis para viabilizar seu tratamento. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica, com busca por artigos científicos, monografias, teses e dissertações, livros e diretrizes com informações sobre DII e anemia, disponíveis através do portal eletrônico na base Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed nos idiomas em português cujas publicações ressaltam a importância do debate acerca da presença da anemia na DII a partir dos seguintes descritores: “doença inflamatória intestinal”; “doença de Crohn”; “colite ulcerativa”; “anemia”; “dieta”, assim como os mesmos descritores na língua inglesa. O material pesquisado encontra-se nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram incluídos no estudo artigos publicados no período de 1997 a 2023. Os resultados encontrados foram os tipos de anemia e os tratamentos a eles aplicados. A conclusão denota a necessidade da avaliação regular dos pacientes com DII em relação à anemia, devido a sua gravidade, com o respaldo de uma equipe multidisciplinar para o enfrentamento da doença.

**Palavras-Chave:** doença inflamatória intestinal; doença de Crohn; colite ulcerativa; anemia; dieta.

## ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD) encompasses two main forms of manifestation: Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Increasing over the last few years, IBD is marked by decreasing the quality of life of patients, interfering with personal and professional aspects. Its most common extraintestinal complication is anemia, especially iron deficiency. Inadequate intake, malabsorption and chronic blood loss due to mucosal ulcerations are the causes of its occurrence. Symptoms such as headaches, fatigue, dizziness, pale skin and fainting are common. The European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) guidelines advocate that patients should be monitored for anemia. Adequate treatment, whether oral or intravenous, must be Applied taking into account C-reactive protein (CRP) values, hemoglobin (Hb) levels and drug response. The objective of the present study is to describe the presence of anemia in individuals diagnosed with IBD, its possible causes and complications, the nutritional aspects involved and the dietary strategies available to enable its treatment. This is a narrative review of scientific literature, with a search for scientific articles, monographs, theses and dissertations, books and guidelines with information on IBD and anemia, available through the electronic portal in the Scielo database, Virtual Health Library and PubMed in the languages in Portuguese whose publications highlight the importance of the debate about the presence of anemia in IBD based on the following descriptors: "inflammatory bowel disease"; "Crohn's disease"; "ulcerative colitis"; "anemia"; "diet", as the same descriptors in the English language. The material researched is in English, Portuguese and Spanish. Articles published between 1997 and 2023 were included in the study. The results found were the types of anemia and the treatments applied to them. The conclusion denotes the need for regular assessment of patients with IBD in relation to anemia, due to its severity, with the support of a multidisciplinary team to combat the disease.

**Keywords:** inflammatory bowel disease; Crohn disease; ulcerative colitis; anemia; diet.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Valores de parâmetros diagnósticos de anemia por deficiência de ferro e por doença crônica na DII

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**ADF** – Anemia por Deficiência de Ferro

**AEE** – Agentes Estimuladores da Eritropoiese

**ADH** – Anemia por Deficiência de Ferro

**ASA** – Ácido Salicílico

**CU** – Colite Ulcerativa

**DC** – Doença de Crohn

**DII** – Doença Inflamatória Intestinal

**IDA** – Anemia por Deficiência de Ferro

**IL** – Interleucina

**JAK** – Janus Kinase

**MMF** – Micofenolato Mofetil

**MTX** – Metotrexato

**SSZ** – Sulfassalazina

**sTfR** – Receptor de Transferrina Solúvel

**SUS** – Sistema Único de Saúde

**TNF** – Fator de Necrose Tumoral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	<b>10</b>
2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	10
<b>2.1.1 Tratamento da doença de Crohn e da colite ulcerativa</b>	<b>10</b>
2.1.1.1 Medicamentos da doença de Crohn e da colite ulcerativa	11
2.1.1.1.1 <i>Derivados de ácido salicílico, corticosteroides, imunossuppressores, agentes biológicos, probióticos</i>	12
2.1.1.1.2 <i>Derivados de aminossalicilatos, corticosteroides, imunomoduladores, inibidores de Janus Kinase (JAK), inibidores de esfingosina 1-fosfato (SP), probióticos</i>	13
2.2 ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	14
2.3 DIETOTERAPIA	15
2.4 ANEMIA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	17
<b>3. JUSTIFICATIVA</b>	<b>20</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
4.1 OBJETIVO GERAL	21
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>5. METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>
6.1 TIPOS DE ANEMIA	23
<b>6.1.1 Anemia por deficiência de ferro</b>	<b>23</b>
<b>6.1.2 Anemia por doenças crônicas</b>	<b>23</b>
6.2 TRATAMENTO	24
<b>6.2.1 Tratamento para anemia por deficiência de ferro</b>	<b>24</b>
<b>6.2.2 Tratamento para anemia por doenças crônicas</b>	<b>24</b>
<b>7. CONCLUSÃO</b>	<b>25</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b>	<b>26</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo M'Koma (2023), a doença inflamatória intestinal (DII) abrange a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU) sendo doenças globais emergentes, incuráveis, bem heterogêneas, que trazem debilidade e marcadas pela persistência, recorrência/agravo. São doenças inflamatórias do sistema digestivo. A CU causa inflamação e ulceração delimitadas à camada mucosa e ao compartimento submucoso do cólon e reto. Já a DC gera inflamação mais profunda podendo abranger todas as camadas do cólon compreendendo outros órgãos por meio de fistulação.

De acordo com Mahadea *et al.* (2021) anemia é o obstáculo metabólico mais frequente da DII. E isso prejudica a qualidade de vida e as funções cognitivas. O diagnóstico de DII é feito de forma cada vez mais precoce, e, a DII implica em hospitalizações com frequência causadas por agravamentos do quadro e, diversas vezes, acarretando em cirurgias.

Para Parra *et al.* (2020), a prevalência de anemia é mais elevada em pacientes com DII do que na população como um todo. E a anemia tem sido relacionada a cansaço, perda de qualidade de vida, absenteísmo e prejuízo na produtividade, mesmo com a falta de sintomas inerentes. Várias áreas da vida são afetadas, com comprometimento físico, emocional e cognitivo. Além do aumento das internações e dos gastos com saúde, ainda mais se forem feitas interpretações diagnósticas e terapêuticas equivocadas.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo demonstrar a ligação da manifestação da anemia vinculada à DII, seus tipos e tratamentos aplicáveis no intuito de compreender a abordagem terapêutica para uma complicação que torna a DII uma doença ainda mais limitadora e desafiadora.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

De acordo com Sevedian; Nokhostin; Malamir (2019), a DII é o resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais, que causam influência nas respostas imunes. As DII se dividem basicamente em colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC). A DC se assemelha à CU. Ambas se classificam como DII crônica e que geram problemas digestivos e inflamação no trato gastrointestinal. Diarreia, dor abdominal, sangramento retal e perda de peso são alguns dos sintomas que envolvem tanto a DC quanto à CU.

Para Liu *et al.* (2022), a CU está normalmente vinculada à inflamação contínua do cólon, tendo início no reto e prolongando-se até os seguimentos proximais do cólon. Acomete principalmente adultos na faixa etária de 30 a 40 anos e pode ser extenuante. A CU pode ser classificada em três tipos baseados na extensão da do comprometimento do cólon: proctite, colite do lado esquerdo e colite extensa.

Conforme Cushing; Higgings (2021) relataram, as manifestações características da DC são as áreas descontínuadas de inflamação marcadas por ulceração, eritema, edema da mucosa e/ou estreitamento luminal. O ápice da incidência da DC se manifesta em pacientes de 15 a 25 anos, porém afeta todas as idades.

Segundo Cambui; Natali (2015), tanto na DC quanto na CU, além da perda de função como a má absorção, prejuízo na retenção de proteínas e vitaminas, podem ainda haver complicações extraintestinais abrangendo a poliartrite migratória, sacroileíte, uveíte, lesões na pele, dentre outras. É considerado que essas complicações podem surgir antes mesmo da sintomatologia intestinal, concomitante ou posteriormente à atividade da doença.

#### 2.1.1 Tratamento da doença de Crohn e da colite ulcerativa

Para Cushing; Higgins (2021), as terapias medicamentosas para o tratamento da DC agem suprimindo um sistema imune intestinal demasiadamente ativo. O tratamento contém 2 fases: indução e manutenção. A indução é marcada por uma dose mais alta de um medicamento que poupa esteroides nas primeiras semanas a meses de terapia para estimular de forma rápida a remissão clínica. Para se obter o controle dos sintomas, os esteroides podem ser utilizados na fase de indução do tratamento. É possível a utilização de budesonida em casos leves a moderados pelo fato de apresentar metabolismo de

primeira passagem relevante no fígado. Logo, diminui a absorção sistêmica. A terapia de manutenção compreende a utilização de uma dose menor de uma medicação poupadora de esteroides, como um modulador imunológico ou biológico, ao longo da vida do paciente, para garanti-lo em remissão e ter a prevenção de surtos da doença. Os esteroides não são modelos terapêuticos de manutenção eficientes. Inclusive, o uso inapropriado e demasiado de esteroides eleva o risco de complicações, como osteopenia e infecções. Diversas opções de tratamento estão disponibilizadas para o tratamento médico de pacientes com DC. As técnicas de tratamento a longo prazo objetivam diversas vias de sinalização imunológica. As escolhas de terapia abrangem moduladores imunológicos, como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato, da mesma forma que medicamentos biológicos, como anticorpos para TNF- $\alpha$ , IL-12/23 e integrina  $\alpha 4\beta 7$ . Os pacientes antes de começarem qualquer terapia biológica, devem fazer teste para tuberculose latente e hepatite B. Os testes positivados fundamentam consulta especializada para tratamento adequado antes de começar a medicação.

De acordo com Ungaro *et al.* (2017), a principal meta da intervenção médica na CU é estimular e manter a remissão com as metas a longo prazo no intuito da prevenção de incapacidades, colectomia e câncer colorretal. Os propósitos para a remissão incluem a resolução dos sintomas clínicos, determinados como suspensão do sangramento retal e melhoria dos hábitos intestinais e cura endoscópica, que é estabelecida com frequência como um escore endoscópico de Mayo de zero ou um. A sintomatologia do paciente e o parecer médico podem não ter uma correlação com a atividade endoscópica da CU.

#### 2.1.1.1 Medicamentos da doença de Crohn e da colite ulcerativa

A seguir serão expostos os medicamentos da doença de Crohn e da colite ulcerativa

##### 2.1.1.1.1 Derivados de ácido salicílico, corticosteroides, imunossupressores, agentes biológicos, probióticos

Para Imbrizi *et al.* (2023), nos derivados de ácido salicílico inclui-se a sulfassalazina (SSZ) e os derivados do ácido salicílico (5-ASA) que se manifestam através da modulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias, impedimento da geração de leucotrienos e prostaglandinas. Essas medicações estão disponibilizadas na forma de liberação controlada, concebendo liberação em regiões específicas do trato gastrointestinal e para uso utópico como supositórios e enema. Logo, há uma

variabilidade de formulações terapêuticas para adequar o tratamento de forma individualizada, decorrendo da eficácia, tolerância, aceitabilidade e preferência do paciente.

Segundo Lichtenstein et al. (2018), os corticosteroides são utilizados com frequência para o tratamento dos sintomas. Orientam-se cursos de prednisona gradualmente reduzidos, com doses de início de 40 a 60 mg tendo como base a gravidade da doença. Quando a doença é difusa ou se localiza no cólon esquerdo, a prednisona é favorita; porém, preparações de budesonida de liberação ileal controlada são uma alternativa para doenças que atingem o íleo e/ou cólon proximal e podem ser favoritadas devido à sua disposição exclusiva especificamente para essa área.

De acordo com Renna et al. (2014) com o intuito de evitar o uso prolongado de corticosteroides, muitas pesquisas investigaram a eficiência de imunossuppressores, como tiopurinas, metotrexato (MTX), tacrolimus, talidomida e micofenolato mofetil (MMF) para a terapia da DC ativa e quiescente.

Conforme relata Lichtenstein et al. (2018), em relação a agentes biológicos, agentes anti-TNF como certolizumabe pegol (Cimzia), adalimumabe (Humira) e infliximabe, estimulam e mantêm a remissão em pacientes de risco moderado a alto ou em pacientes com resposta inapropriada a corticosteroides e imunomoduladores. O começo da ação e o da beneficiação clínica são, com frequência, analisados dentro de duas semanas após o início do tratamento. A eficiência global dos agentes anti-TNF é maior quando aplicados dentro de dois anos após o início da doença.

De acordo com Roy, Dhaneshwar (2023), os probióticos participam da manutenção de um intestino saudável. As cepas disponíveis como probióticos atualmente são: *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), cepas de *Lactobacillus* e *Pediococcus*.

2.1.1.1.2 Derivados de aminossalicilatos, corticosteroides, imunomoduladores, inibidores de Janus Kinase (JAK), inibidores de esfingosina 1-fosfato (SP), probióticos

Nessa primeira categoria de medicamentos, Baima et al. (2023), relata que estão presentes a sulfassalazina (SSZ) e os derivados do ácido salicílico (5-ASA). A SSZ é fracionada no cólon e se manifesta por contato direto com a mucosa do cólon para extinguir várias vias pró-inflamatórias, englobando produtos derivados da ciclooxigenase e da lipoxigenase (como exemplo, prostaglandinas e leucotrienos do ácido araquidônico).

Para Rezaie et al. (2015), os corticosteroides convencionais (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) são altamente eficientes, mas apresentam maior chance de efeitos colaterais na comparação com a budesonida.

Segundo Baima et al. (2023), imunomoduladores como azatioprina (AZA) e 6-mercaptopurina são normalmente utilizadas para a manutenção da remissão em pacientes com CU. De acordo com Misselwitz et al. (2020), exemplo de inibidores de Janus Kinase (JAK), o tofacitinibe é um inibidor primário de JAK1/JAK3 tendo menor inibição de JAK2. Exemplos de inibidores de esfingosina 1-fosfato (SP), Para Elhag et al. (2018), Ozanimod e Etrasimod são pequenas novas moléculas tendo administração por via oral com atividade agonista do receptor SIP potente e com seletividade.

Segundo Martyniak et al. (2021), os probióticos tem o poder de influenciar o sistema imune na camada mucosa e estimular a produção de anticorpos. Foi realizado um estudo com *Bifidobacterium longum* e após 8 semanas constatou-se reduções consideráveis na atividade clínica da CU.

## 2.2 ESTADO NUTRICIONAL DOS INDIVÍDUOS COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Segundo Balestrieri et al. (2020), a prevalência da desnutrição em pacientes com DII oscila entre 20% e 85%. Diversos fatores contribuem para o quadro de desnutrição em pacientes com DII. Além da ingestão alimentar por via oral reduzida, a má absorção, a crônica perda sanguínea e proteica e o supercrescimento bacteriano intestinal colaboram para a desnutrição dos pacientes.

De acordo Valvano et al. (2023), os micronutrientes e vitaminas que mais se relacionam com a DII são ferro, selênio, zinco, cobre manganês, vitamina D, vitamina B12 e ácido fólico, vitaminas A, E, C K, B1 E B6. As carências de micronutrientes e vitaminas podem estar vinculadas somente à DII ou também à presença simultânea de outras doenças autoimunes, tais como gastrite atrófica crônica autoimune (provoca a má absorção de ferro e vitamina B12) e doença celíaca (causadora da má absorção de ferro e ácido fólico).

Para Kim; Oh; Yoo, (2023), diversas pesquisas epidemiológicas sugestionaram que 15%-40% dos pacientes com DII são obesos e há uma função potencial da obesidade na patogenia da DII. O disfuncionamento da gordura mesentérica agrava o processo

inflamatório da DC e pode levar a geração de estenoses ou fístulas. Além do mais, a obesidade pode afetar o decorrer da doença ou a resposta à terapia da DII.

Conforme relatam Johnson; Loftus (2021), tem-se cada vez mais o reconhecimento que a obesidade significa um estado inflamatório de menor grau e tem sido associada como um fator de risco para resultados contrários em inúmeras condições de inflamações crônicas. Apesar de na história se considerar que o tecido adiposo representava simplesmente um tecido inerte, depósito de gordura, hoje é mais abertamente reconhecido que ele funciona como um órgão endócrino ativo, gerando um grande meio de citocinas, chamadas adipocinas, sendo algumas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$  ou IL-6) e outras de caráter anti-inflamatório (adiponectina). E também cada uma das inúmeras formas de adiposidade detém perfis bioquímicos singulares. Por exemplo, a gordura superficial relacionada à DC gera um ambiente de citocinas que não é igual ao ser comparado com os estoques de gordura visceral ou subcutânea. Como conclusão, foi gerada a hipótese que a super expressão de inúmeras adipocinas na gordura visceral de pacientes obesos com DII pode intensificar a cascata inflamatória na DII.

### 2.3 DIETOTERAPIA

Para Roncoroni *et al.* (2022), a dieta tem uma importante influência na composição microbiana, na integridade morfofuncional da barreira intestinal e na imunidade do hospedeiro. Mudar o consumo de grupos alimentares específicos pode gerar disbiose intestinal; isso provoca uma mudança na barreira intestinal, ativação imunológica e lesão tecidual podendo ter um papel na evolução da DII.

De acordo com Levine; Boneh; Wine (2018), a dieta ocidental, repleta de em gordura saturada, carne vermelha e açúcares refinados e carente em fibras, frutas e vegetais frescos, é encarada como um possível fator de risco na geração de DII.

Segundo Lee *et al.* (2015), o ferro tem um papel marcado pela complexidade na evolução da inflamação intestinal. O ferro acelera a produção de radicais de oxigênio, que podem gerar lesão celular e aumentar a ativação do fator de transcrição NF $\kappa$ B que perdura a inflamação. O ferro em demasia pode aumentar a proporção de células T CD8+ comparado a célula T CD4+. O ferro também é consumido por bactérias e tem sido relacionado a cepas invasivas que geram inflamação. O ferro consumido, em especial o sulfato de ferro, tem sido diretamente relacionado à inflamação intestinal e à modificação da microbiota intestinal em camundongos.

Conforme relatam Ratajczak *et al.* (2021), um dos fatores de risco significativos na DII é uma dieta que seja pobre em ácido fólico. Vegetais de folhas verdes, nozes, feijões e produtos suplementados com vitamina B9 (arroz, cereais matinais e massas) são fontes ricas em folato. O ácido fólico exerce uma função importante em pacientes com DII: interfere no crescimento e na regulação das funções celulares porque está envolvido na formação de ácidos nucleicos, na síntese de proteínas e na transformação de aminoácidos. A terapia da DII compreende a administração de metotrexato, formulação química adicionada ao grupo de antimetabólitos, possuindo atividade imunomoduladora e anti-inflamatória. A estrutura do metotrexato é parecida à do ácido fólico e gera inibição da atividade da diidrofolato redutase que catalisa transformação do diidrofolato em tetraidrofolato. As reações adversas incluem náuseas, vômitos, diarreia, distensão abdominal entre outros. A suplementação de ácido fólico poderá vir a diminuir a ocorrência de efeitos colaterais.

Para Schreiner *et al.* (2020), uma real deficiência de vitamina B12 em pacientes assintomáticos é definida como cobalamina sérica  $< 148 \text{ pmol /L}$  ( $200 \text{ ng/L}$ ) e homocisteína sérica elevada ou ácido metilmalônico. No duodeno, a cobalamina dietética se conecta ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais, para a sua absorção no íleo terminal. Como a DC pode comprometer todo o trato gastrointestinal, a carência de vitamina B12 é muito mais comum na DC do que em pacientes com CU. O principal fator de risco para a carência de vitamina B12 é uma ressecção ileal  $> 30 \text{ cm}$ .

De acordo com Almeida *et al.* (2023), os alimentos de origem animal são fontes de cobalamina, em diversas concentrações. Os de origem vegetal apresentam quantidades irrelevantes da vitamina. Além do mais, sua biodisponibilidade é variável, assim como sua estabilidade após processo de cocção e processamento. Em humanos, a produção de cobalamina se dá principalmente no intestino grosso, enquanto o local de absorção se encontra no intestino delgado. Logo, a absorção da vitamina produzida pela microbiota é insignificante, fazendo com que a obtenção dietética do nutriente se faça necessária. As fontes de vitamina B12 se encontram na carne, principalmente vísceras, peixes, frutos do mar e laticínios.

Segundo Cusimano; Damas (2022), uma dieta baixa em FODMAP, que tem como significado fermentáveis, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis pesquisada a princípio para a Síndrome do Intestino Irritável (SII), ganhou notoriedade para a DII, pois foi vista como uma dieta que poderia ajudar nos sintomas daqueles com

DII quiescente. A dieta consiste na supressão de alimentos ricos em FODMAPs por um período de 2 meses, continuado de um período de reintrodução vagarosa de alimentos almejando identificar gatilhos específicos. Pesquisas demonstraram que a SII tem a capacidade de coexistência em cerca de 39% de pacientes com DII.

Conforme relatam Gubatan *et al.* (2023), estudos epidemiológicos inculcaram que os alimentos ultraprocessados estão relacionados a uma maior incidência de DII, e também alguns aditivos alimentares e emulsionantes têm a capacidade de desordenar a homeostase da microbiota intestinal levando à inflamação intestinal. As dietas de exclusão e de eliminação podem estar relacionadas à melhoria da sintomatologia em pacientes com DII mas não há evidência definitiva para amenizar marcadores objetivos de inflamação ou trazer melhorias para os resultados clínicos. Até os tempos atuais não há evidências significativas de que qualquer ação dietética por si só possa suceder as terapias padrão em pacientes que apresentam DII. Entretanto, a dieta pode ser uma coadjuvante para estimular ou para manter a remissão clínica juntamente com as atuais terapias para DII.

#### 2.4 ANEMIA E DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Segundo Machado *et al.* (2019), a anemia, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), para homens é de valores de hemoglobina entre 11 e 12,9 g/dL representando a anemia leve; entre 8 e 10,9 g/dL representando a anemia moderada e menor que 8 g/dL representando a anemia grave. Já para mulheres, valores de hemoglobina entre 11 e 11,9 g/dL representa anemia leve; entre 8 e 10,9 g/dL representa anemia moderada; e menor que 8 g/dL representa anemia grave.

De acordo com Akhuemonkhan *et al.* (2017), a anemia é um dos obstáculos mais comuns da DII e atinge 9% a 73% dos pacientes em ambulatório e 32% a 74% dos pacientes internados com DII.

Para Kang *et al.* (2020), a sintomatologia da anemia inclui fadiga, fraqueza, dificuldades de concentração, humor deprimido, falta de ar e dificuldades para dormir. A anemia gera um impacto significativo na qualidade de vida, na capacidade de trabalhar, nas funções cognitivas e nos custos de pacientes com DII. A anemia tem mais prevalência em pacientes com DC do que naqueles com CU.

Segundo Dignass *et al.* (2015), a Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) preconizou a avaliação do hemograma completo, da ferritina sérica e da proteína C reativa

[PCR] a cada 6-12 meses em pacientes que apresentam DII com doença leve e a cada 3 meses em pacientes que apresentam a DII na forma ativa.

Conforme relata Mücke (2016), a IDA (Anemia por Deficiência de Ferro) é o principal motivo de anemia de pacientes com DII. É gerada por perda gastrointestinal crônica, limitações alimentares e má absorção de ferro oriunda da inflamação da mucosa ou ressecções intestinais. A DAC é a segunda causa principal. A fisiopatologia da DAC (Anemia por Doença Crônica) é complicada e abrange redistribuição do ferro do soro na doença crônica, maturação/proliferação inadequada de células progenitoras eritroides e diminuição do tempo de vida dos eritrócitos. A absorção comprometida de vitamina B12 e ácido fólico devido a limitações alimentares, prejuízo da absorção ileal, crescimento bacteriano e diminuição do tempo de trânsito intestinal também dão origem a anemia. E, finalizando, a anemia pode acontecer provocada pela toxicidade dos medicamentos para DII, englobando supressão da medula óssea pelas tiopurinas, menor absorção de folato pela sulfassalazina, prevenção da síntese de folato estimulando aplasia ou hemólise pelo metotrexato.

Figura 1. Valores de parâmetros diagnósticos de anemia por deficiência de ferro e por doença crônica na DII.

Biomarcadores	ADH	AEC	Anemia mista
VCM (fL)	<80	Normal ou diminuída	Normal ou diminuída
HCM (pág.)	<27	Normal	Normal
CHr (pág.)	<28	Normal	Normal
PCR (mg/dL)	Normal	Aumentada	Aumentada
Transferrina	Aumentada	Diminuída ou normal	Normal ou aumentado
Ferritina (ng/mL)	<30	> 100	30 - 100
sTf (%)	<16	<20	< 16 - 20
Índice de ferritina	> 2	<1	> 1 - 2
sTfR	Aumentada	Normal	Normal ou aumentado
Hepcidina (nmol/L)	Diminuída	Aumentada (> 4)	Diminuída ou normal

ADH: anemia por deficiência de ferro; AEC: anemia de doença crônica; VCM: volume corpuscular médio; CMH: hemoglobina corpuscular média; CHr: conteúdo de hemoglobina reticulocitária; PCR: proteína C reativa; sTf: saturação de transferência; sTfR: receptor.

Fonte: QUERA; NÚÑEZ; FLORES (2022).

Segundo Quera; Núñez; Flores (2022), quando encontrados valores de ferritina entre 30 e 100 µg/dl pode ser a sinalização de uma combinação de anemia por déficit de ferro e anemia por doença crônica. A diminuição dos reticulócitos pode compor esta situação. Na anemia por doença crônica devido a expressão exacerbada de hepcidina, pode ocorrer uma deficiência funcional de ferro. Isso se deve a ação das citocinas inflamatórias gerando uma redução de ferroportina e, conseqüentemente, um menor

transporte de ferro. A ilustração acima resume parâmetros diagnósticos para anemia por deficiência de ferro (ADH) e anemia por doença crônica (AEC).

### 3. JUSTIFICATIVA

Para Santiago *et al.* (2022), mesmo com a escassez dos dados dos países em desenvolvimento, inúmeros relatórios demonstram que a prevalência da DII está crescendo em todo o mundo. A DII expandiu com a industrialização e apresenta a maior incidência e prevalência na Europa Ocidental e na América do Norte. Porém, nos países com industrialização recente, como os da África, Ásia e América do Sul, as taxas de incidência agilizaram na virada do século. Logo, houve aumento da prevalência nos anos seguintes.

Em relação ao Brasil, um estudo epidemiológico recente do tipo descritivo com abordagem quantitativa, foi realizado por Paiva *et al.* (2023) no intervalo de janeiro a julho de 2023, com a notificação de 3.701 internações no SUS por DC e CU.

A anemia está muito presente na DII e entender o que a causa e as suas consequências, pode ajudar no tratamento dos indivíduos com DII, dando mais qualidade de vida para os mesmos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Descrever a presença de anemia nos indivíduos com diagnóstico de DII, suas possíveis causas e complicações, os aspectos nutricionais envolvidos e as estratégias alimentares disponíveis para viabilizar seu tratamento.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar uma revisão narrativa da literatura;
- Diferenciar os tipos de anemia presentes nos indivíduos com diagnóstico de DII;
- Sistematizar as estratégias disponíveis para reduzir o impacto negativo da anemia nos indivíduos com diagnóstico de DII.

## 5. METODOLOGIA

O estudo foi conduzido a partir de uma revisão narrativa da literatura científica, com busca por artigos científicos, monografias, teses e dissertações, livros e diretrizes com informações sobre DII e anemia disponíveis através de portal eletrônico na base *Scielo*, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed no idioma em português cujas publicações ressaltam a importância do debate acerca da presença da anemia na DII.

Segundo Silva (2017), a revisão narrativa sintetiza um tema, normalmente abrangente, a partir de métodos subjetivos e informais de coleta e interpretação de resultados. É ideal para a fundamentação teórica de artigos, dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso.

Para tal, foram usados os seguintes descritores: “doença inflamatória intestinal”; “doença de Crohn”; “colite ulcerativa”; “anemia”; “dieta”, assim como os mesmos descritores na língua inglesa. O material pesquisado encontra-se nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram incluídos no estudo artigos publicados no período de 2013 a 2023.

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1 TIPOS DE ANEMIA**

A seguir, os dois principais tipos de anemia que envolvem pacientes com DII:

#### **6.1.1 Anemia por deficiência de ferro**

Segundo Mahadea *et al.* (2021), na DII a causa mais comum de carência de ferro é uma consequência do aumento da inflamação da mucosa intestinal – elevação da perda causada pela perda de sangue do trato gastrointestinal e má absorção. Além do mais, a dieta dos pacientes também tem relevância, muitas das vezes provocando delimitações alimentares. Pacientes com DII tem o aumento da hepcidina relacionado ao aumento da IL-6 e de outras citocinas pro-inflamatórias, tais como IL-1, IL-17 e TNF- $\alpha$ .

Para Shu *et al.* (2019), o efeito da inflamação na DII é controlado principalmente pela hepcidina. Ela é um hormônio peptídico gerado no fígado. Exerce uma função fundamental na mediação da homeostase do ferro. É um inibidor direto da ferroportina (proteína que carrega o ferro para além das células que o armazenam). O eixo hepcidina-FPN é visto como o principal regulador da homeostase do ferro.

#### **6.1.2 Anemia por doenças crônicas**

De acordo com Guagnozzi; Lucendo (2014), considera-se que os pacientes passam pelo quadro de anemia de doença crônica quando demonstram evidência de inflamação (com níveis séricos elevados de PCR e sinais clínicos), concentração de hemoglobina  $< 13$  g/dL para homens e  $< 12$  g/dL para mulheres não grávidas e baixo TfS  $< 20\%$ , porém com níveis normais ou aumentados de ferritina  $> 100$  ng/mL. Apresentando-se níveis intermediários de ferritina (30-100 ng/mL) o diagnóstico de DCA vinculado com “deficiência absoluta de ferro” é ratificado se o índice de ferritina tiver valor  $< 2$ .

### **6.2 TRATAMENTO**

Serão demonstrados, em sequência, os tratamentos para “anemia por deficiência de ferro” e para “anemia por doença crônica”.

#### **6.2.1 Tratamento para anemia por deficiência de ferro**

De acordo com Evstatiev *et al.* (2013) para carboximaltose de ferro, as doses únicas são de 500 – 1000 mg (até 20 mg/kg de peso corporal). A medicação pode ser passada em 15 minutos.

Segundo Brasil (2023), foram incorporadas a ferripolimaltose para o tratamento de pacientes com anemia por deficiência de ferro e intolerância ao sulfato ferroso, e também a carboximaltose férrica para o tratamento de pacientes adultos com anemia por deficiência de ferro e intolerância ou contraindicação aos sais orais de ferro, conforme Protocolo Clínico.

### **6.2.2 Tratamento para anemia por doenças crônicas**

De acordo Nairz *et al.* (2014), o tratamento com ferro pode não ser muito eficaz na DCA, tendo em vista que a patogênese relacionada é uma deficiência relativa na disponibilidade de ferro para os precursores de glóbulos vermelhos e não uma deficiência absoluta. Além disso, inúmeros microrganismos e células tumorais utilizam o ferro excedente para sua proliferação celular. É de conhecimento que o ferro tem um efeito inibitório no sistema imune, controlando negativamente as vias mediadas por IFN- $\gamma$ .

Porém, segundo Blumenstein *et al.* (2014) em situações de má ingestão oral ou absorção deficiente, o ferro parenteral pode ser utilizado. Caso contrário, o ferro oral tem boa absorção, boa disponibilidade na sua forma reduzida e deve ser usado excetuando-se casos com comprovação de má absorção.

A transfusão de sangue continua a ser uma importante forma de terapia a curto prazo, especialmente em indivíduos com anemia grave (hemoglobina < 6,5 g/dL) vinculada a descompensação cardíaca. Entretanto, o uso prolongado de transfusão de glóbulos vermelhos tem tido associação à elevação da mortalidade (Madu; Ughasoro, 2016).

## 7 CONCLUSÃO

A anemia é observada com frequência em pacientes com DII. Logo, todos os pacientes com DII devem ser avaliados regularmente em função da gravidade da doença e de uma perda na qualidade de vida, interferindo nos aspectos psicológicos, pessoais e profissionais. A busca de apoio de uma equipe multidisciplinar é essencial para o enfrentamento da doença.

Na anemia por deficiência de ferro, o aumento do hormônio hepcidina configura a inibição direta da ferroportina, o que dificulta o acesso do ferro pelas células do organismo. Já na anemia por doença crônica, o valor de indicadores de inflamação, como níveis séricos elevados de PCR, ratifica o quadro.

Para poder lidar com a anemia juntamente com outra doença que também requer sérios cuidados, o acompanhamento nutricional é fundamental para obtenção de melhores resultados, seja pela cura, seja pelo controle.

## 8 REFERÊNCIAS

AKHUEMONKHAN, E. et al. Prevalence and screening for anaemia in mild to moderate Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States, 2010–2014. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 4, n. 1, p. e000155, 1 jul. 2017.

BAIMA, J. P. et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, p. 51–84, 24 mar. 2023.

BALESTRIERI, P. et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 372, 31 jan. 2020.

BLUMENSTEIN, I. et al. Current practice in the diagnosis and management of IBD-associated anaemia and iron deficiency in Germany: The German AnaemIBD Study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 10, p. 1308–1314, out. 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 17, de 10 de maio de 2023**. Brasília, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 20, de 10 de maio de 2023**. Brasília, 2023.

CAMBUI, Y. R. S.; NATALI, M. R. M. Doenças inflamatórias intestinais: revisão narrativa da literatura. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 17, n. 3, p. 116–119, 22 set. 2015.

CARLOS ALBERTO NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al. Consensus of the Brazilian Association of Nutrology on diagnosis, prophylaxis, and treatment of vitamin B12 deficiency. **International Journal of Nutrology**, v. 16, n. 1, 6 mar. 2023.

CUSHING, K.; HIGGINS, P. D. R. Management of Crohn Disease. **JAMA**, v. 325, n. 1, p. 69, 5 jan. 2021.

CUSIMANO, F. A.; DAMAS, O. M. Diet as a treatment for inflammatory bowel disease: is it ready for prime time? **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 38, n. 4, p. 358–372, 1 jul. 2022.

DIGNASS, A. U. et al. European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 3, p. 211–222, 16 jan. 2015.

ELHAG, D. A. et al. Inflammatory Bowel Disease Treatments and Predictive Biomarkers of Therapeutic Response. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 13, p. 6966, 23 jun. 2022.

EVSTATIEV, R. et al. Ferric Carboxymaltose Prevents Recurrence of Anemia in Patients With Inflammatory Bowel Disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 11, n. 3, p. 269–277, mar. 2013.

GUAGNOZZI, D.; LUCENDO, A. J. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 20, n. 13, p. 3542–3551, 7 abr. 2014.

GUBATAN, J. et al. Dietary Exposures and Interventions in Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence and Emerging Concepts. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 579, 22 jan. 2023.

IMBRIZI, M. et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 59, p. 20–50, 24 mar. 2023.

JOHNSON, A.; LOFTUS, E. Obesity in inflammatory bowel disease: A review of its role in the pathogenesis, natural history, and treatment of IBD. **Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 4, p. 183, 2021.

KANG, E. A. et al. Anemia is associated with the risk of Crohn's disease, not ulcerative colitis: A nationwide population-based cohort study. **PLOS ONE**, v. 15, n. 9, p. e0238244, 8 set. 2020.

LEE, D. et al. Diet in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1087–1106, 1 maio 2015.

LEVINE, A.; SIGALL BONEH, R.; WINE, E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. **Gut**, v. 67, n. 9, p. 1726–1738, 18 maio 2018.

LIU, D. et al. Inflammatory bowel disease biomarkers. **Medicinal Research Reviews**, v. 42, n. 5, p. 1856–1887, 23 maio 2022.

MACHADO, Í. E. et al. Prevalência de anemia em adultos e idosos brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019.

MAHADEA, D. et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases—A Narrative Review. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4008, 10 nov. 2021.

MADU, A. J.; UGHASORO, M. D. Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. **Medical Principles and Practice**, v. 26, n. 1, p. 1–9, 28 set. 2016.

MARTYNIAK, A. et al. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. **Biomolecules**, v. 11, n. 12, p. 1903, 18 dez. 2021..

MISSELWITZ, B. et al. Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. **Digestion**, v. 101, n. 1, p. 69–82, 2020.

M'KOMA, A. Clinical Diagnosis and Pharmaceutical Management of Inflammatory Bowel Disease. **Medical Research Archives**, v. 11, n. 1, 2023.

MÜCKE, V. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. **Annals of Gastroenterology**, 2016.

MURAWSKA, N.; FABISIAK, A.; FICHNA, J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 5, p. 1198–1208, maio 2016.

NAIRZ, M. et al. Iron at the interface of immunity and infection. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, 16 jul. 2014.

PAIVA, V. V. et al. A DOENÇA DE CROHN E COLITE ULCERATIVA: UMA ANÁLISE DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MORBIDADE HOSPITALAR DO SUS. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 598–609, 7 out. 2023.

QUERA, R. et al. Anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal: un objetivo subestimado. **Revista médica de Chile**, v. 150, n. 8, p. 1063–1074, 1 ago. 2022.

RATAJCZAK, A. E. et al. Does Folic Acid Protect Patients with Inflammatory Bowel Disease from Complications? **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 4036, 12 nov. 2021

RENNA, S. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 29, p. 9675, 2014.

RONCORONI, L. et al. Nutrition in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 14, n. 4, p. 751, 1 jan. 2022.

ROY, S.; DHANESHWAR, S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 14, p. 2078–2100, 14 abr. 2023.

SANTIAGO, M. et al. Incidence Trends of Inflammatory Bowel Disease in a Southern European Country: A Mirror of the Western World? **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 13, n. 5, p. e00481, 28 mar. 2022.

SCHREINER, P. et al. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. **Digestion**, p. 1–16, 10 jan. 2020.

SEYEDIAN, S.; NOKHOSTIN, F.; DARGAHI MALAMIR, M. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. **Journal of Medicine and Life**, v. 12, n. 2, p. 113–122, 2019.

SHU, W. et al. Anti-TNF- $\alpha$  Monoclonal Antibody Therapy Improves Anemia through Downregulating Hepatocyte Hecpidin Expression in Inflammatory Bowel Disease. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, p. 4038619, 13 nov. 2019.

SILVA, FM. Revisões sistemáticas e metanálises. *In*: OLIVEIRA, AM. *et al.* **Metodologia da pesquisa em nutrição**: embasamento para a condução de estudos e para a prática clínica. Rio de Janeiro. Rubio, 2017. p 91-92.

UNGARO, R. et al. Ulcerative Colitis. **The Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1756–1770, 2017.

VALVANO, M. et al. Nutrition, Nutritional Status, Micronutrients Deficiency, and Disease Course of Inflammatory Bowel Disease. **Nutrients**, v. 15, n. 17, p. 3824–3824, 31 ago. 2023.