

Análises clínicas e monitoramento do infliximabe em doenças inflamatórias intestinais pediátricas

Clinical analyses and monitoring of infliximab in pediatric inflammatory bowel diseases

Mariana Tofalini Silva¹*, Camila Aparecida Moraes Marques¹, Sabine Krüger Truppel¹, Debora Mariana da Silva Marioto¹

RESUMO

Introdução: As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de de difícil diagnóstico e monitoramento. Elas são divididas em 2 grupos mais comuns, sendo estes a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. Existe ainda o grupo de doenças inflamatórias intestinais não-classificadas. Em crianças, as DIIs podem resultar em atraso no desenvolvimento e crescimento, seja pela perda de peso, por diminuição da densidade óssea ou ainda por atrasos na puberdade.

Objetivo: Comparar exames laboratoriais de pacientes pediátricos durante os períodos de indução e manutenção do tratamento das DIIs com Infliximabe.

Método: Pesquisa de natureza quantitativa, de cunho analítico e observacional de coorte. Foram avaliados os valores de hemoglobina, leucócitos totais, número de plaquetas, albumina, velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa de 11 pacientes.

Resultado: Na coleta referente ao período de indução, 5 pacientes apresentavam baixa hemoglobina, 3 com valores aumentados de leucócitos e 5 com aumento do número de plaquetas/UL. Ainda referente ao período de indução, foi observada diminuição de albumina sérica em 5 laudos e aumento dos valores de PCR também em 5. Os valores de VHS estavam aumentados em todos os prontuários.

Conclusão: Foi possível observar melhora dos parâmetros no período de manutenção com relação ao período de indução.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças inflamatórias intestinais. Colite ulcerativa. Doença de Crohn. Infliximabe.

Mensagem Central

As doenças inflamatórias intestinais fazem um grupo de doenças que possuem alta taxa de recidiva, mas ainda faltam estudos para determinar marcadores biológicos que possam prever essa reativação da doença. Por isso, estabelecer métodos de monitorização que sejam menos invasivos e complexos é importante, permitindo o tratamento preventivo contra a sua reativação e, também, evitar os danos intestinais que precisariam de intervenções cirúrgicas.

Perspectiva

Muitos pacientes apresentavam valores laboratoriais normais no momento de indução ao tratamento, destacando a importância de abordagem combinada entre avaliação clínica e exames complementares. Apesar de que, para os exames de hemoglobina, leucócitos totais, plaquetograma, albumina sérica e PCR, menos de 50% apresentavam valores fora dos considerados de referência, foi possível observar melhora no período de manutenção com relação ao período de indução.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBDs) are a group of diseases that are difficult to diagnose and monitor. They are divided into 2 most common groups: ulcerative colitis and Crohn's disease. There is also the group of unclassified inflammatory bowel diseases. In children, IBDs can result in delayed development and growth, whether due to weight loss, decreased bone density, or delayed puberty.

Objective: To compare laboratory tests in pediatric patients during the induction and maintenance periods of inflammatory bowel disease treatment with Infliximab.

Method: This is a quantitative, analytical, and observational cohort study. Hemoglobin, total leukocyte count, platelet count, albumin, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein levels were evaluated in 11 patients.

Result: During the induction period, 5 patients had low hemoglobin, 3 had increased leukocyte counts, and 5 had increased platelet counts. During the induction period, decreased serum albumin levels were observed in 5 reports and increased CRP levels were also observed in 5. VHS levels were increased in all medical records.

Conclusion: Improvements in these parameters were observed during the maintenance period compared to the induction period.

KEYWORDS: Inflammatory bowel diseases. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Infliximab.

¹Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 06/07/2025 | Aceito em: 25/09/2025 | Data de publicação: 31/10/2025 | Correspondência: marianatofalini@gmail.com | Editor Associado: Rafaela Fernandes Gonçalves

Como citar:

Silva MT, Marques CAM, Truppel SK, Marioto DMS. Análises clínicas e monitoramento do infliximabe em doenças inflamatórias intestinais pediátricas. BioSCIENCE. 2025;83:e00028

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são crônicas com grande potencial de recidiva, que acometem o trato gastrointestinal e ocorrem devido à desregulação da resposta imune da mucosa. Atualmente são divididas em 3 grupos, sendo os 2 mais comuns: retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC). Existe ainda o grupo de doenças inflamatórias intestinais não-classificadas e se enquadram neste grupo de pacientes por apresentarem manifestações que podem ser sugestivas de RCU ou DC; porém, não se diferenciam em quadro clínico, por avaliações de exames de imagem ou na histologia.¹⁻³ O diagnóstico das DII pode ser desafiador e, atualmente, é realizado com base em exames endoscópicos, na avaliação histológica, na avaliação de exames laboratoriais e na clínica apresentada pelo paciente.⁴ As DII são um grupo de doenças que possuem alta taxa de recidiva, mas ainda faltam estudos para determinar marcadores biológicos que possam prever essa reativação da doença. Por isso, estabelecer métodos de monitorização que sejam menos invasivos e complexos é importante, permitindo o tratamento preventivo contra a reativação da doença e também evitando danos intestinais que precisariam de intervenções cirúrgicas.^{5,6}

A DC se manifesta por meio de lesões transmuralis segmentadas que podem acometer toda a extensão do trato gastrointestinal. Devido à possibilidade que essa doença tem de acometer várias regiões do trato gastrointestinal, os sintomas são variáveis, dependendo da área acometida e variando desde manifestações clássicas como perda de peso, dores abdominais e diarreia, até estenose, lesões perianais e fístulas. Além disso, parte dos pacientes pode também apresentar sintomas extraintestinais.^{4,7} Já colite ulcerativa é caracterizada por inflamação superficial que acomete o reto e pode ascender, acometendo toda a extensão do cólon. Os sintomas mais comuns nesses casos são sangue nas fezes e diarreia, mas os pacientes também podem apresentar incontinência fecal, fadiga, cólicas abdominais, tenesmo, entre outras manifestações. Há ainda possibilidade de apresentação de fissuras anais, mas a presença de fístulas pode ser indicativa de DC. Assim como nesta, na RCU os pacientes também podem apresentar manifestações sistêmicas.⁸

O tratamento das doenças inflamatórias atualmente consiste no controle dos sintomas por meio de aminossalicilatos, corticosteroides, imunomoduladores, biológicos e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas.⁹ Existem variedades de biológicos que podem ser utilizados para o tratamento e também alguns compostos dessa classe ainda estão sendo estudados para avaliação de sua eficácia. Infliximabe e adalimumabe são exemplos de inibidores de citocinas, pois são anticorpos anti-TNF- α , atuando no controle da inflamação e do dano tecidual. A terapia com Infliximabe costuma ser iniciada em pacientes com mau prognóstico, em casos de falha terapêutica pelos outros fármacos utilizados no tratamento dessas doenças ou ainda quando há prejuízo no crescimento do paciente.^{9,10}

Diante do apresentado, esse trabalho visou comparar

exames laboratoriais de pacientes pediátricos durante os períodos de indução e manutenção do tratamento das doenças inflamatórias intestinais com Infliximabe.

MÉTODO

Este estudo seguiu os preceitos éticos da Resolução nº 466 de 2012 e da Resolução n.510/16 do Conselho Nacional de Saúde e foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição, CAAE 81876324.3.0000.5580. Ele é de natureza quantitativa, de cunho analítico e observacional de coorte, retrospectivo, realizado por meio do levantamento de dados de prontuário eletrônico e resultados de exames laboratoriais de indivíduos diagnosticados com DII que receberam tratamento com Infliximabe entre janeiro de 2017 e dezembro de 2023.

Foram incluídos prontuários que fizeram acompanhamento ambulatorial em hospital pediátrico do sul do Brasil e que utilizaram tratamento com Infliximabe para indução e manutenção da DII. No total 11 prontuários seguiram os seguintes critérios de inclusão: a) até 18 anos de idade no momento do diagnóstico; b) diagnóstico de DC ou RCU entre janeiro de 2017 e dezembro de 2023; c) acompanhamento da DII com a equipe médica da instituição entre janeiro de 2017 e dezembro de 2023; d) em tratamento de DII com Infliximabe; e) em estágio de manutenção da doença. Os dados para exclusão foram: a) prontuários incompletos; b) laudos de exames laboratoriais indisponíveis; c) falta de informações sobre o desfecho do tratamento; d) prontuários de pacientes que não estavam na instituição no período de coleta de dados.

Para a análise dos dados, primeiramente foi feito levantamento do número de prontuários que possuíam registros pela equipe médica local no período estipulado e que atendiam a todos os critérios de inclusão. Na sequência, foram analisados os critérios de exclusão e definida a população de estudo.

Em um segundo momento, com base nos prontuários, realizou-se o acesso aos exames laboratoriais em 2 períodos: indução e manutenção. Estes resultados foram coletados por meio do software utilizado pelo laboratório de análises clínicas do hospital pediátrico que foi cenário desta pesquisa, bem como pela plataforma de prontuários eletrônicos utilizada pela instituição.

Foram comparados resultados dos seguintes exames: hemoglobina, leucócitos totais, concentração de plaquetas, proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação e albumina sérica. Todos os dados foram codificados, anonimizados e armazenados em planilhas do Excel. Somente a equipe do estudo teve acesso às informações e estas serão armazenadas em dispositivo móvel por 5 anos.

Análise estatística

Ela foi feita utilizando GraphPad Prism Software 8.

RESULTADO

Foram incluídos 11 pacientes que atendiam a todos os critérios de inclusão e não possuíam nenhum dos critérios

de exclusão. Desses, 5 eram meninas e 6 meninos. Além disso, 4 (37%), possuíam o diagnóstico de RCU, enquanto 7 (63%) de DC. Para a coleta de exames do período de manutenção foram considerados pacientes que estavam entre as semanas 14 e 24 do tratamento com Infiximabe. Coletou-se o resultado dos valores de hemoglobina, leucócitos totais, plaquetograma, albumina, VHS e PCR dos 11 prontuários.

Para os valores de hemoglobina, foi observado que os laudos de 5 pacientes, ou seja, aproximadamente 45% do total, apresentavam valores abaixo da referência para a idade em seus exames referentes ao período de indução. Já no período de manutenção, a concentração de hemoglobina (g/dL) atingiu o valor considerado adequado para a idade (Figura 1). Dos 5 pacientes, 1 tinha RCU e 4 DC.

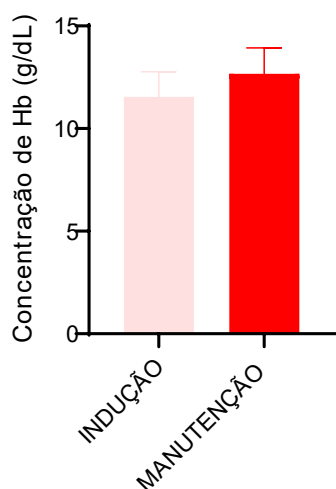


FIGURA 1 — Comparação das médias de concentração de hemoglobina nos 2 períodos de tratamento com Infiximabe

Com relação aos leucócitos totais, 3 (27%) do total, apresentavam valores acima do estipulado para a faixa etária. Em 2 casos os valores voltaram à normalidade no período de manutenção do tratamento. Já no 30 caso, houve diminuição de mais de 50% na concentração de leucócitos totais por microlitro de sangue, apesar do número de leucócitos totais ainda estar aumentado (Tabela).

INDUÇÃO	MANUTENÇÃO
15870	7300
5220	5080
8700	7479
7250	5700
19790	6080
6600	6990
3060	4110
23200	13550
8290	13360
7400	8840
6080	7080

TABELA — Valores de concentração total de leucócitos por microlitro de sangue dos períodos de indução e manutenção do tratamento. Os resultados destacados em vermelho encontravam-se acima do valor de referência para a idade.

Três pacientes (27%) apresentavam valor de plaquetas acima de 450.000 / μ L nos laudos referentes ao período de indução. Um, no período de manutenção, atingiu valores entre 150.000 a 450.000 / μ L e outro redução de 63% em seu valor, apesar de ainda se encontrar acima dos valores definidos como normais.

Os valores de concentração de albumina sérica estavam abaixo do referencial para a idade em 5 dos laudos analisados, ou seja, 45%. Em 4 casos eles atingiram a normalidade após o início da fase de manutenção com Infiximabe.

Todos os 11 pacientes apresentavam valores de VHS aumentados na coleta referente ao período de indução com Infiximabe; 9 tiveram redução dos valores no período de manutenção; porém, somente 3 atingiram os valores adequados para o sexo. Em 3 laudos os valores de velocidade de hemossedimentação em manutenção aumentaram quando comparados ao período de indução.

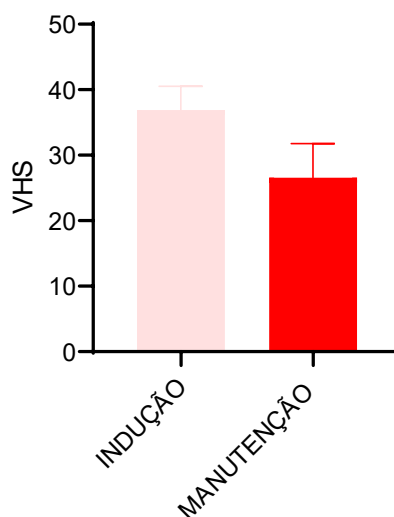


FIGURA 2 — Representação da redução da média dos valores de VHS quando comparados os períodos de indução e manutenção

Na análise dos resultados de PCR, 5 pacientes (45%) apresentavam valores acima de 10 mg/L no período de indução. Desses, 3 sofreram redução na coleta referente à fase de manutenção e 2 apresentaram aumento do valor de PCR.

Comparando os resultados dos pacientes nos 2 períodos estudados, somente a variável de hemoglobina apresentou valor-p significativo ($p = 0,01$).

DISCUSSÃO

O Infiximabe é anticorpo monoclonal IgG1 anti-TNF- α que pode ser utilizado tanto para o tratamento de DC, quanto de RCU. Sua ação ocorre através da ligação e neutralização da citocina TNF- α solúvel ou TNF- α transmembrana, pelo bloqueio da migração de leucócitos e indução da apoptose de algumas células de defesa.^{11,12} De acordo com as diretrizes do grupo European Crohn's and Colitis Organization e da Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, a dose recomendada para o período de indução do tratamento é de 5 mg/kg via intravenosa, nas semanas

0, 2 e 6. No período de manutenção, também é utilizada a dosagem de 5 mg/kg, porém com aplicação a cada 8 semanas. Na DC, o tratamento deve ser individualizado, com base na estratificação de risco do paciente e seus preditores de mau prognóstico.^{13,14}

Devido aos seus mecanismos de ação, era de se esperar que, quando se demonstrassem alterados no período de indução, os exames voltassem ou se aproximassem da normalidade no período considerado de manutenção do tratamento, já que há controle da liberação de citocinas e consequentemente redução da ativação inflamatória.

É comum que indivíduos com alguma das doenças inflamatórias intestinais apresentem sintomas como a anemia, já que as lesões no trato gastrointestinal prejudicam a absorção de nutrientes e também causam perda de sangue. Além disso, esses pacientes podem apresentar quadros de subnutrição.¹⁵ Nas DII, a anemia ferropriva pode ser manifestação principalmente devido à perda de sangue nas fezes. Além disso, pacientes podem desenvolver anemia de doença crônica, a qual ocorre pelo constante estado de inflamação em que dado organismo se encontra. Assim, há prejuízo na produção de eritrócitos mediado por citocinas como IL-1, TNF- α e IL-6.¹⁶ Porém, assim como observado no atual trabalho, nem todos os pacientes com DII apresentam anemia como manifestação, o que pode advir da variação de extensão das lesões apresentadas por cada pessoa, bem como do momento em que o tratamento se encontra, além de haver influência da adesão de suplementações e adequações dietéticas. Wilson, Reyes e Ofman¹⁷ relataram em sua revisão sistemática variação para a manifestação de anemia de 10-73% em indivíduos com DC e 9-67% nos com RCU. Na presente pesquisa observou-se que aproximadamente 57% dos pacientes com DC apresentavam anemia no período de indução do tratamento e para RCU o valor foi de 25%. Todos os pacientes atingiram valores normais de hemoglobina na coleta referente à manutenção.

Também nas DII em atividade, há constante recrutamento de leucócitos para a mucosa intestinal devido à liberação de citocinas. Fatores como IL-5 e TNF- α promovem o recrutamento de eosinófilos e, além disso, estas células de defesa já estão presentes na mucosa intestinal normal, por isso eles estão diretamente ligados às DII.¹⁸ Dos 3 pacientes que apresentavam leucocitose no período de indução, 2 eram diagnosticados com DC e 1 com RCU, o que equivale a 29% e 25% respectivamente, quando comparados os prontuários de cada de DII. Apesar da leucocitose poder ocorrer em indivíduos que apresentam DC ou RCU devido à presença de inflamação na mucosa e, também, à maior susceptibilidade que esses pacientes apresentam a infecções, ela não é manifestação obrigatória. Zhou e Huang¹⁹ relataram prevalência de leucocitose de 25% e 14,6% naqueles com RCU e DC, respectivamente. No presente trabalho, pôde-se observar nos parâmetros da manutenção, reduções nos valores de leucócitos totais nos 3 laudos que previamente apresentavam alterações, o que é reflexo da função anti-citocina do tratamento utilizado.

Um fator que pode ter influenciado para que, neste trabalho, baixo número de pacientes manifestassem aumento no valor total de leucócitos, mesmo durante o período de indução, seria o uso de medicamento da classe dos imunossupressores chamado azatioprina. Dos 11 prontuários analisados, 9 fizeram o uso do medicamento. Este imunossupressor, devido aos seus mecanismos de ação ainda não completamente esclarecidos, parece promover a diminuição da proliferação linfocitária, bem como o estímulo à apoptose dessas células, o que pode influenciar na concentração de linfócitos da corrente sanguínea e então no número de leucócitos totais.²⁰

Alguns pacientes com doenças crônicas como as DII podem apresentar trombocitose. Hipóteses para a expressão dessa alteração seriam o aumento da trombopoetina e também de interleucinas como as 3, 6 e 11, o que ocorre devido ao estado constante de inflamação.²¹ O estudo de Mack et al.²² demonstrou que 43% de seus pacientes pediátricos recém diagnosticados com alguma doença inflamatória intestinal apresentavam plaquetograma normal. No presente trabalho, 27% dos pacientes tinham trombocitose na coleta correspondente ao período de indução. A discrepância pode ser explicada pelo perfil dos pacientes estudados, pois enquanto Mack et al.²² analisaram indivíduos recém-diagnosticados, frequentemente em fases mais ativas da doença, o presente estudo incluiu pacientes que já haviam recebido tratamento prévio, possivelmente reduzindo os marcadores de inflamação ativa. Não foram encontrados na literatura dados suficientes para acompanhamento e comparação do impacto do tratamento na trombocitose.

Em pacientes pediátricos, as DII podem acarretar atraso no desenvolvimento e crescimento, seja pela perda de peso, por diminuição da densidade óssea ou ainda por atrasos na puberdade. Essas características da doença se dão devido à diminuição do consumo e absorção de nutrientes, pela perda excessiva dos mesmos devido a sintomas como a diarreia ou até como consequência dos tratamentos utilizados, o que também pode contribuir para outras manifestações da doença, como a hipoalbuminemia e também o desenvolvimento de anemias.^{10,23} Em um estudo realizado com 526 pacientes pediátricos recém diagnosticados, Mack et al.²² relataram que, mesmo em pacientes com DII considerada moderada ou severa, 50% das crianças avaliadas apresentaram valores normais de albumina. No atual trabalho, observou-se alteração no valor desse parâmetro em 45% dos prontuários. Além de número menor de participantes entre os 2 estudos, existem outros fatores que podem justificar a diferença percentual encontrada, como as diferentes características populacionais, bem como o momento de avaliação dos pacientes, já que, no atual trabalho, os pacientes não estão necessariamente em fase da doença próxima ao diagnóstico, como no trabalho citado.

Diversos fatores contribuem para a alteração dos valores de VHS. São exemplos deles o aumento da produção de fibrinogênio e a presença de imunoglobulinas; por isso, é muito comum que haja o aumento dessa taxa na presença de processos inflamatórios.²⁴ Tanto o VHS, quanto a PCR não são marcadores específicos,

pois são indicadores de inflamação sistêmica, podendo estar aumentados também em pacientes com outras condições inflamatórias. No entanto, Soubières e Poullis²⁵ observaram correlação do aumento de proteína C-reativa com a apresentação de sintomas moderados e graves tanto na DC, quanto na RCU. No trabalho, o VHS foi o único exame que se mostrou alterado em todos os laudos analisados referentes ao período de indução. Esse achado corrobora com o já sabido sobre a sensibilidade para a alteração desse parâmetro quando há inflamação. Mack et al.²² também descreveram que o VHS em pacientes com DII foi o parâmetro que mais frequentemente se apresentou fora dos valores de referência. Alper, Zhang e Pashankar²⁶ observaram em seu estudo com pacientes pediátricos que parte significativa dos indivíduos poderiam apresentar valores normais de PCR e VHS, principalmente os com RCU, mesmo em momentos de atividade da doença.²⁶

Apesar de a PCR ser proteína sabidamente de fase aguda da inflamação, dos 11 prontuários, apenas 5 apresentaram seus valores aumentados na coleta referente ao período de indução do tratamento. Chang, Malter e Hudesman⁶ observaram em estudo de revisão que o aumento dos níveis de PCR foi mais comum nos com DC quando comparados aos com RCU. Porém, observaram também que 20-25% daqueles com DC poderiam não apresentar aumento nos níveis dessa proteína. O mesmo estudo relatou que, nos com RCU, os valores médios de PCR encontravam-se dentro dos parâmetros esperados, sendo então resultado pouco preditivo se considerado isoladamente.

Três dos pacientes que apresentaram níveis elevados de PCR possuíam o diagnóstico de RCU e 2 DC. Além dos dados levantados por Chang, pode-se considerar também fator colaborador para o observado destes resultados os pacientes não estarem necessariamente no momento de diagnóstico e poderiam já estar recebendo outros tratamentos prévios ao Infliximabe, diminuindo assim alguns parâmetros agudos das DII apesar de não terem alcançado estágio de remissão. Alper et al.²⁷ observou que pacientes com níveis normais de PCR no momento do diagnóstico têm menor chance de apresentar elevações desse marcador caso apresentem reativação da doença.²⁶ Consigny et al.²⁷ observaram em estudo randomizado que níveis de PCR acima de 20 mg/dL seriam preditivos de recidiva. Além disso, Chang, Malter e Hudesman⁶ relatam que altos níveis de PCR combinados com ritmo intestinal elevado e baixa albumina sérica em pacientes com RCU podem ser preditivos de baixa resposta aos tratamentos. Há relatos na literatura indicando que níveis anormais de PCR em pacientes com DII estão comumente associados às manifestações endoscópicas das doenças, mas que a ausência da elevação dessa proteína não exclui a possibilidade de presença de lesões.²⁸

Mack et al.²² encontraram em crianças recém diagnosticados com DII, que indivíduos com doença moderada a severa tendiam a possuir mais de 1 parâmetro de exames laboratoriais alterados, sendo as variáveis avaliadas em seu trabalho as seguintes: níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, VHS

e albumina sérica. Porém, o mesmo trabalho relatou que 21% dos indivíduos com RCU leve não possuíam alteração em nenhum dos parâmetros, enquanto 54% com DC leve não possuíam alterações em nenhuma das 4 variáveis estudadas por eles.²²

CONCLUSÃO

A literatura atual sobre DIIs pediátricas é predominantemente aquela voltada aos adultos ou para o momento do diagnóstico em crianças, havendo lacuna significativa de dados relacionados ao monitoramento do tratamento em indivíduos abaixo de 18 anos. Este trabalho reforça a necessidade de mais estudos correlacionando as manifestações clínicas com os achados laboratoriais, pois os parâmetros estudados neste trabalho isoladamente não são suficientes para determinar o sucesso do tratamento. Muitos pacientes apresentavam valores laboratoriais normais no momento de indução ao tratamento, destacando a importância de abordagem combinada entre avaliação clínica e exames complementares. Apesar de que, para os exames de hemoglobina, leucócitos totais, plaquetograma, albumina sérica e PCR, menos de 50% apresentavam valores fora dos considerados de referência, foi possível observar melhora no período de manutenção com relação ao período de indução.

Contribuição dos autores

Mariana Tofalini Silva: Conceitualização, curadoria de dados e análise de dados

Camila Aparecida Moraes Marques Supervisão: Revisão e edição

Sabine Krüger Truppel: Supervisão, revisão e edição

Debara Mariana da Silva Mariato: Supervisão, revisão e edição

REFERÊNCIAS

1. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
2. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-60. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1982>
3. Thurgate LE, Lemberg DA, Day AS, Leach ST. An overview of inflammatory bowel disease unclassified in children. *Inflamm Intest Dis.* 2019;4(3):97-103. <https://doi.org/10.1159/000501519>
4. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
5. Galgut BJ, Lemberg DA, Day AS, Leach ST. The value of fecal markers in predicting relapse in inflammatory bowel diseases. *Front Pediatr.* 2018;5:292. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00292>
6. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11246-59. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11246>
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
9. Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:765474. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765474>
10. Bouhuys M, Lexmond WS, van Rheeën PF. Pediatric inflammatory bowel disease. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022058037. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-058037>
11. Conrad M, Kelsen J. The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(8):36. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00773-3>

12. Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents: comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*. 2018;101:56-63. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.014>
13. 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):257-91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002035>
14. van Rhee PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN guideline update. *J Crohns Colitis*. 2021;15(2):jja161. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>
15. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, et al. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases – a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(11):4008. <https://doi.org/10.3390/nu13114008>
16. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(2):142-50. <https://doi.org/10.1097/00054725-200005000-00013>
17. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:44S-49S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.12.011>
18. Sadi G, Yang Q, Dufault B, Stefanovici C, Stoffman J, El-Matary W. Prevalence of peripheral eosinophilia at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(4):573-6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000957>
19. Zhou Y, Huang Y. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a retrospective analysis of 49 cases. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):3363-8. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3756>
20. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003;111(8):1133-45. <https://doi.org/10.1172/JCI16432>
21. Kulnigg-Dabsch S, Schmid W, Howaldt S, Stein J, Mickisch O, Waldhor T, et al. Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: the randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1609-16. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f4db>
22. Mack DR, Langton C, Markowitz J, Leleiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007;119(6):1113-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1865>
23. Wong K, Isaac DM, Wine E. Growth delay in inflammatory bowel diseases: significance, causes, and management. *Dig Dis Sci*. 2021;66(4):954-64. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06759-5>
24. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine. *WMJ*. 2016;115(6):317-21.
25. Soubières AA, Poullis A. Emerging biomarkers for the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):2016-22. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000836>
26. Alper A, Zhang L, Pashankar DS. Correlation of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein with pediatric inflammatory bowel disease activity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):e25-7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001444>
27. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Veyrac M, Gendre JP, et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):551-7. <https://doi.org/10.1097/01.ibd.0000225334.60990.5b>
28. Wagatsuma K, Yokoyama Y, Nakase H. Role of biomarkers in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1375. <https://doi.org/10.3390/life11121375>