



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr Francisco Lacerda de Figueiredo

PROCESSO Nº.: 50049124520218130433

SECRETARIA: 2 Vara Empresarial e Fazenda pública

COMARC: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: E. P. S.

IDADE: 53 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Ustequinumabe

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: K 50.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Doença de Crohn

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 55.363

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002251

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicita informações sobre os medicamentos ustequinumabe para tratamento do paciente conforme relatório médico. A autora necessita do medicamento? a prescrição está correta?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentos médicos datados de 09/03/2021, trata-se de EPS, 53 anos, em acompanhamento gastroenterológico com diagnóstico de Doença de Crohn ileocolônica, estenosante e penetrante, classificação de Montreal - A2B3L3, diagnosticada em 2012. Inicialmente, fez uso de aminossalicilato, mesalazina até 2016, quando apresentou dor abdominal intensa, semi-obstrução intestinal. Em 2018 introduzido imunossupressor, azatioprina, porém com manutenção da dor abdominal intensa e atividade inflamatória em exame de imagem. Em 2019 iniciado imunobiológicos anti-TNF, adalimumabe na tentativa de remissão da doença. Evoluiu com



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

melhora parcial clínica, porém com enteros Tc inferindo processo inflamatório em atividade fístula ileocecal, ou seja, **doença padrão multifocal, com processo inflamatório em atividade e trajetos fistulosos, que permaneceu nas enteros Tc posteriores.** Mantendo **calproteína fecal 618.** Tentado **otimização de infliximbe,** mas **paciente** antes de nova dose, **apresentou quadro de reação cutânea anti-TNF infliximabe, sendo suspenso esta droga.** Diante do exposto associado a **falha terapêutica ao adalimumabe e reação cutânea ao infliximabe,** solicitado **Ustequinumabe 130mg EV 3 ampolas no primeiro mês e posteriormente 90mg SC a cada 8 semanas.**

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória imunomediada, intestinal incurável, que apresenta acometimento segmentar, transmural e assimétrico de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Sua etiologia é ainda desconhecida, mas se caracteriza por complexa interação entre fatores ambientais, susceptibilidade genética e flora intestinal que contribuem para determinar resposta imune anormal e comprometimento da função da barreira epitelial. Geralmente a doença tem início na 2 e 3ª décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer idade. É responsável por morbidade e incapacidade significativas que aumentam com a progressão do dano intestinal. Apresenta períodos de atividade, remissão e recaída, tendo estágios descritos conforme o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas/dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

		2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: Úlceras aftosas, Nova fístula, Pioderma gangrenoso, Fissura anal, Abscesso, Artralgia, Uveíte, Eritema nodoso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Seu diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ausência ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum na ocasião do diagnóstico é diarreia crônica, seguida por sangramento (40% - 50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%) com impacto na qualidade de vida. O achado de fadiga, febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais são muito comuns. **A colonoscopia com duas biópsias de cinco sítios distintos, incluindo o íleo, é o método preferencial para o diagnóstico.** Tipicamente **este exame revela lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, que a biópsia podem mostrar alteração transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos.** Radiografia de trânsito de delgado, ou tomografia computadorizada enteral (TC enteral) ou ressonância magnética enteral (RM enteral) podem ser indicadas, se disponíveis e geralmente revelam o acometimento do intestino delgado e presença de fístulas. Em casos difíceis, a endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil para firmar o diagnóstico na presença de granulomas ou gastrite focal. Exames laboratoriais como elevação de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação podem auxiliar no diagnóstico.

A avaliação da extensão da doença e comprometimento do intestino delgado proximal é importante, pois influenciará na conduta terapêutica e no



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

seguimento do paciente. **O tratamento da DC é complexo e definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções terapêuticas devem ser individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento, o que exige habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. Deve objetivar a indução da remissão clínica por pelo menos 6 meses, melhoria da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão com prevenção das recorrências.** Como medida não farmacológica o abandono do tabaco deve ser incentivado. **O tratamento clínico clássico é baseado no uso de aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores incluindo os biológicos.** Além dos efeitos de controlar a doença levando a sua remissão, o tratamento deve preocupar com a segurança e os custos da terapia a longo prazo capaz de prevenir as recaídas. **O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso.** Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento delas sem drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante 1 mês e a manutenção desse estado sem o novas fístulas por pelo menos 6 meses.

Os fármacos imunossupressores como 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina e metotrexato; e os fármacos biológicos como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, de forma isolada ou combinada, são usados para o tratamento da doença. Os guias atuais de tratamento recomendam a intervenção precoce com tratamento imunossupressor biológico nos pacientes de alto risco que se apresentam com fenotipo de enfermidade grave.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (PDCT da DC) define a doença, seu diagnóstico e manejo. Este protocolo reconhece que o uso de sulfassalazina,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossuppressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais. Também enfatiza que na literatura não há respaldo para a indicação de ácidos graxos, ômega 3, probióticos, talidomida, ciclosporina, terapia tuberculostática ou nutricional em adultos com DC. O uso isolado de antimicrobianos deve ser restrito as suspeita de complicação infecciosa, como abscesso, e para o tratamento de fístulas. As escassas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos, além determinar efeitos deletérios como indução de resistência antimicrobiana e neuropatia periférica com metronidazol. **No tratamento de indução de remissão da DC na fase aguda leve a moderada pode ser usado sulfasalazina ou corticóides** porém para as doenças está indicado inicialmente a sulfasalazina ou corticosteroides, sendo a **sulfasalazina indicada na doença colônica** ou ileocolônica e o corticóide na ileal, já que a despeito da eficácia da sulfasalazina ser inferior aos corticóides, seu perfil de efeitos adversos melhor que dos corticosteroides, porém apresenta efeito muito modesto quando comparado a placebo na forma ileal. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. **Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfasalazina** pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasia sanguínea, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar **mesalazina**, que tem na literatura tem **demonstrado efeito marginal nesta doença.** Pacientes com **doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona** ou mesmo metilprednisolona em altas doses com taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. Usualmente após 7 a 28 dias ocorre melhora dos sintomas podendo a dose do corticóide ser reduzida. **A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da DC**, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. Falta de resposta clínica inicial à azatioprina pode se dever à variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT). **Pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas, deve-se considerar a associação de alopurinol** e com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina, já que o alopurinol atua na via da TPM, com resultante diminuição da atividade da doença. Entretanto esta ação do alupurinol pode levar a toxicidade medular, sendo contraindicada essa associação em indivíduos com leucopenia prévia; ou que apresente leucopenia no decorrer do uso do seu uso. Nos pacientes nos quais não é possível diminuir a dose de corticoesteroide sem que haja recidiva dos sintomas, cortico-dependentes deve-se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou exista história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular. **Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa aos corticosteroide após 6 semanas; à azatioprina mais alopurinol; ao metotrexato; com contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF: infliximabe, adalimumabe ou certolizumabepegol.** Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

doses, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB ou poderá ser continuada se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. **Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande.** O uso de infliximabe e azatioprina tem bons resultados para indução de remissão com maiores taxas de remissão livre de corticosteroide para infliximabe mais azatioprina comparado a apenas infliximabe. **Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o adalimumabe é superior ao certolizumabe pegol para a indução de remissão.** Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o infliximabe é provavelmente superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica. **Inexiste comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro.** Entretanto, com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio, ou seja, virgens de imunobiológicos. Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina. Segundo meta-análise de estudos observacionais, o risco de recorrência da doença 6 e 12 meses após a suspensão de anti-TNF em pacientes que atingiram remissão clínica e endoscópica é de 18% e 26%, respectivamente, versus 61% e 42% naqueles que atingiram apenas remissão



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

clínica. **Um anti-TNF pode ser reiniciado em caso de recorrência. O uso prolongado de anti-TNF parece aumentar o risco de melanoma.** A longo prazo, pode-se esperar redução das taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia para tratamento da DC em caso de pacientes tratados com infliximabe. **Há também evidência de redução da necessidade de cirurgia para usuários de adalimumabe conforme demonstrado em meta-análise em rede.**

Pacientes com DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante serão tratados preferencialmente em hospitais terciários. Devem receber hidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicados. **A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução.** Inicia-se o tratamento com hidrocortisona, que após a melhora clínica e a retomada da via oral, passando, então, os pacientes a serem tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina; considerando adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, ou metotrexato, especialmente para os com recaída precoce. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. **Inexistem estudos controlados sobre o uso de infliximabe, certolizumabe pegol ou adalimumabe nesta situação, não sendo, portanto, recomendado neste Protocolo.** Em quadros clínicos sugestivos de sub-oclusão crônica associado à desnutrição significativa, deve-se solicitar avaliação cirúrgica.

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber terapia com antibióticos apropriados e drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais adequado ao caso, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% a 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

complicações com fístulas e doenças perianais. O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF em tais casos.

A terapia na fase de manutenção para prevenção de recorrência envolve os fármacos utilizados na fase de atividade. Pode-se iniciar com azatioprina. Inexiste benefício do uso de sulfassalazina ou mesalazina como profilaxia de recorrência após remissão clínica. Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco. A azatioprina ou o metotrexato IM em monoterapia podem ser considerados para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF. Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-se utilizar drogas imunobiológicas infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol. Essas devem ser usadas até sua falha (incluindo necessidade de cirurgia), com reavaliação de sua manutenção a cada 12 meses, considerando a remissão, riscos de efeitos adversos associados à manutenção do tratamento e riscos de recaídas associados à interrupção do tratamento. É possível diminuir o intervalo de administração do imunobiológico no caso de resposta parcial ou perda de resposta a este agente. Apesar de não haver na literatura comparações diretas entre os agentes, não parece haver superioridade de um anti-TNF sobre outro. Entretanto, simulação de Monte Carlo por Cadeia de Markov identificou o adalimumabe como o agente provavelmente mais eficaz das três opções. Um ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com tratamento combinado (infliximabe + azatioprina) do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível somação de efeitos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada na associação de azatioprina com anti-TNF. Inexiste comprovação de benefício com uso de metotrexato e terapia anti-TNF, não sendo assim recomendada.

Recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos, estando indicado tratamento profilático para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos um fator de risco para recorrência, com azatioprina. Na presença de fístulas perianais simples assintomáticas não está indicado tratamento específico, porém as complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol, com ou sem ciprofloxacino. A azatioprina, sem indicação formalizada pode ser usada. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF no tratamento de fístulas perianais simples, que usualmente respondem ao tratamento cirúrgico local quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada. Já nas fístulas perianais complexas (trans, supra ou extraesfincteriana), a terapia anti-TNF está indicada após a adequada exclusão de sepse concomitante. Infiximabe ou adalimumabe são a primeira linha de tratamento, mas há preferência para o infliximabe por ter evidências mais robustas de eficácia. O adalimumabe combinado a ciprofloxacino é superior à monoterapia com adalimumabe segundo um ECR. Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente. Inexiste ECR que tenha avaliado a eficácia de anti-TNF para o tratamento de fístulas enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, ou enteroginecológicas.

O ustequinumabe é um inibidor seletivo de IL-12 e 23, aprovado pela ANVISA para diversas indicações: psoríase, artrite psoriásica, para o qual está incorporado ao SUS e na DC ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias, indicação sem incorporação ao SUS. Conforme **revisões da Cochrane**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

existem **evidências de moderada/alta qualidade sugerem sua eficácia na indução da remissão clínica e melhora clínica em pacientes com DC moderada a grave**, sem um risco aumentado de eventos adversos (evidência de alta certeza) ou eventos adversos graves (evidência de certeza moderada) em relação ao placebo. **O Guideline European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) considera evidencia de baixa qualidade, com recomendação fraca para seu uso em pacientes com doença moderada/severa que falharam com terapia anti-TNF. Revisões salientam que futuros estudos são necessários para determinar a eficácia a longo prazo e a segurança do uso de ustequinumabe como terapia de manutenção e se deve ser usado por si só ou em combinação com outros agentes. Também pesquisas futuras comparando o ustequinumabe com outros medicamentos biológicos, ajudarão a determinar quando como o seu uso no tratamento da DC poderá ser mais apropriado.**

Vale ressaltar que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) considera que existe um grupo de pacientes que apresentam resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes aos anti-TNF. Neste caso, o Plenário reconhece que se trata de um ponto não atendido pelo PCDT atual. Portanto, para este grupo, terapias com mecanismo de ação diferente podem ser consideradas para incorporação. O medicamento vedolizumabe (Entyvio®) apresenta-se como candidato potencial para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS, encontrando-se sobre consulta pública. O vedolizumabe tem sido recomendado como droga de indução de resposta e remissão em pacientes com forma moderada e severa da DC que apresentem resposta inadequada a terapia convencional e/ou anti-TNF. (Recomendação forte



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

evidencia de moderada qualidade). Entretanto a CONITEC, ressalta que o horizonte tecnológico aponta ainda que há terapias com diferentes mecanismos de ação e com via de administração oral em desenvolvimento.

Conclusão: No caso em tela, trata-se de pacientes de **53 anos, em acompanhamento gastroenterológico com Doença de Crohn ileocolônica, estenosante e penetrante, classificação de Montreal - A2B3L3, desde 2012. Fez uso de mesalazina até 2016, sem melhora clínica e em 2018, azatioprina, porém com manutenção da atividade doença. Em 2019 iniciado adalimumabe na tentativa de remissão da doença, com melhora parcial clínica, porém com entero Tc inferindo doença padrão multifocal, com processo inflamatório em atividade e trajetos fistulosos, que permaneceu nas enteros Tc posteriores. Mantendo calproteína fecal 618. Tentado otimização de infliximabe, mas paciente apresentou quadro de reação cutânea anti-TNF infliximabe, sendo suspenso esta droga. Diante do exposto associado a falha terapêutica ao adalimumabe e reação cutânea ao infliximabe, solicitado Ustequinumabe 130mg EV 3 ampolas no primeiro mês e posteriormente 90mg SC a cada 8 semanas.**

A DC é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável cujos principais sintomas são diarreia crônica, sangramento, perda de peso e dor abdominal com impacto na qualidade de vida.

O tratamento é complexo e definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções terapêuticas devem ser individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Corticóides como os glicocorticóides e a prednisona, fármacos imunossupressores como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato; e os fármacos biológicos como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, de forma isolada ou combinada, são usados



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

pata o tratamento da doença. No SUS o PDCT da DC reconhece que o uso de sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto imunossuppressores, corticoides, e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais. No tratamento de indução de remissão da DC na fase aguda leve a moderada pode ser usado sulfasalazina ou corticóides. Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfassalazina podem utilizar mesalazina, que tem na literatura tem demonstrado efeito marginal nesta doença. Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona ou mesmo metilprednisolona. A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da DC, sendo também indicado para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. Pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas, deve-se considerar a associação de alopurinol. Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa aos corticosteroide após 6 semanas; à azatioprina mais alopurinol; ao metotrexato; com contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF: infliximabe, adalimumabe ou certolizumabepegol. Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande. Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o adalimumabe é superior ao certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o infliximabe é provavelmente superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol para indução



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

de remissão e de resposta clínica. **O uso prolongado de anti-TNF parece aumentar o risco de melanoma.** A longo prazo, pode-se esperar redução das taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia para tratamento da DC em caso de pacientes tratados com infliximabe. **Pacientes com DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante serão tratados preferencialmente em hospitais terciários e a avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução. A terapia na fase de manutenção para prevenção de recorrência envolve os fármacos utilizados na fase de atividade.** Pode-se iniciar com azatioprina. **Inexiste benefício do uso de sulfassalazina ou mesalazina como profilaxia de recorrência após remissão clínica.** Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco. **A azatioprina ou o metotrexato IM em monoterapia podem ser considerados para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF.** Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-se utilizar drogas imunobiológicas infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol. Essas devem ser usadas até sua falha. **É possível diminuir o intervalo de administração do imunobiológico no caso de resposta parcial ou perda de resposta a este agente.** Apesar de não haver na literatura comparações diretas entre os agentes, **não parece haver superioridade de um anti-TNF sobre outro.** Entretanto, simulação de Monte Carlo por Cadeia de Markov **identificou o adalimumabe como o agente provavelmente mais eficaz das três opções.** A Conitec considera que existe um grupo de pacientes que apresentam resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes aos anti-TNF, um ponto não atendido pelo PCDT atual. Portanto, para este grupo, terapias com mecanismo de ação diferente podem ser consideradas para



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

incorporação. O medicamento vedolizumabe (Entyvio®) apresenta-se como candidato potencial para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS, entretanto ressalta que o horizonte tecnológico aponta ainda que há terapias com diferentes mecanismos de ação e com via de administração oral em desenvolvimento, estando sobre consulta pública pela CONITEC.

O ustequinumabe é um inibidor seletivo de IL-12 e 23, aprovado pela ANVISA para psoríase, artrite psoriásica, estando nesta indicação incorporado ao SUS e na DC ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias, indicação sem incorporação ao SUS. O Guideline da ECCO considera evidencia de baixa qualidade, com recomendação fraca para seu uso em pacientes com doença moderada/severa que falharam com terapia anti-TNF. Conforme revisões da Cochrane existem evidências de moderada/alta qualidade sugerem sua eficácia na indução da remissão clínica e melhora clínica em pacientes com DC moderada a grave, Entretanto as revisões salientam que futuros estudos são necessários para determinar a eficácia a longo prazo e a segurança do ustequinumabe subcutâneo como terapia de manutenção.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Ministério da Saude Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria Conjunta no 10 de 02 de abril de de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília, novembro de 2017. 27p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/420112-17-61-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Crohn-27-11-2017-COMPLETA.pdf>.

2) Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. CONITEC Relatório de recomendação Relatório nº 450 Maio/2019 Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn. Brasília, Maio de 2019. 61 p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vedolizumabe_Crohn.pdf.

3) Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, Adamina M, Armuzzi A, Bachmann O, Bager P, Biancone L, Bokemeyer B, Bossuyt P, Burisch J, Collins P, El-Hussuna A, Ellul P, Frei-Lanter C, Furfaro, F, Gingert C, Gionchetti P, Gomollon F, González-Lorenzo M, Gordon H, Hlavaty T, Juillerat P, Katsanos K, Kopylov U, Krustins E, Lytras T, Maaser C, Magro F, Marshall JK, Myrelid P, Pellino G, Rosa I, Sabino J, Savarino E, Spinelli A, Stassen L, Uzzan M, Vavricka S, Verstockt B, Warusavitarne J, Zmora O, Fiorino G, on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. **JCC**. 2020;14(1):4-22. Disponível em: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479>.

4) Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012540.pub2/epdf/full>.

5) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. **Gastroenterology**. 2007;132:52–65. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(06\)02522-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(06)02522-4/pdf).

6) Nelson SML, Nguyen TM, McDonald JWD, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2018, Issue 8. Art. No.: CD006097. Disponível em: <https://pubmed>.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

ncbi.nlm.nih.gov/30068022/.

7) Lichtenstein GR, Loft us Jr EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. **Am J Gastroenterol**. 2018;113:481–517. Disponível em: <https://acgcdn.gi.org/wp-content/uploads/2018/04/ACG-Crohns-Guideline-Summary.pdf>

8) MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2016, Issue 11. Art. No.: CD007572. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007572.pub3/epd/full>

9) Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anticorpos anti - IL - 12 / 23p40 para manutenção da remissão na doença de Crohn. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2019, Edição 12. Art. Nº: CD012804. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012804.pub2/full?highlightAbstract=withdrawn%7Custekinumab%7Cdisease%7Cdiseas%7Ccrohn>.

IV – DATA:

16/04/2021 NATJUS - TJMG