

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Uberlandia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0008758

IDADE: 30 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: K50

PEDIDO DA AÇÃO: Medicação Rinvoq/Upadacitinibe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Doença de Crohn

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 127.444

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Tendo em vista que a negativa da operadora de plano de saúde que figura como ré, no tocante ao fornecimento do material objeto do presente estudo, é fundada também na ausência de previsão específica no rol das coberturas obrigatórias estabelecido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, é possível afirmar que há indicação específica do seu emprego para o enfrentamento da patologia que acomete o beneficiário do plano de saúde?

Há comprovação da eficácia do material prescrito para a finalidade proposta?

Há alternativa terapêutica disponível cujo fornecimento conste do rol?

Há evidências da superioridade do tratamento prescrito sobre as eventuais alternativas terapêuticas?

Existe negativa expressa da ANS ou de pendência de análise em proposta de atualização do rol para inclusão da cobertura?

O medicamento tem registro na ANVISA?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme médica datada de 24/09/2024, 20/12/2024, trata-se paciente de **30 anos, em acompanhamento ambulatorial** por diagnóstico desde 2019 de **Doença Crohn**. Iniciou com **quadro de diarreia, distensão abdominal vômitos e perda ponderal**, com exame de **colonoscopia** revelando **doença de Crohn íleo-cecal**. **Cursou em 2020 com**

semioclusão intestinal tratada com medidas conservadoras. Fez uso de corticoterapia venosa e prednisona nas crises; azatloprina de 2019 a 2020, suspenso por falta de resposta; infliximabe venoso na indução e manutenção de 2020 a 2021 cursando com falha na resposta. Em uso de ustequinumabe indução e manutenção desde 2022, sendo otimizado em 2023, atualmente com 90mg SC a cada 4 semanas, evoluindo com perda de resposta e sinais de persistência de atividade inflamatória. Exames 2024: PCR 13 e Entero-RNM: espessamento transmural circunferencial irregular no íleo médio com aspecto descontínuo e dilatação entreposta compatível com DC. Paciente refratária a terapia convencional e a 2 classes de terapias biológicas. Optado por upadacitinibe (Rinvoq) nas doses de indução 45mg por 12 semanas, seguida de 30mg/dia de manutenção, para prevenir a necessidade de novas internações e cirurgias. Iniciado medicação com boa resposta, sendo indicada continuação do uso sem previsão de suspensão. Caso haja suspensão será necessário troca de medicação para risanquizumabe conforme contemplado em ROL da ANS.

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmudar de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. De etiologia ainda desconhecida, esta condição é caracterizada por uma complexa interação entre fatores do meio ambiente, susceptibilidade genética e flora intestinal que contribuem para determinar uma 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 por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa. 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

O 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, fístulas e fissuras perianais, além de massas abdominais, 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 (**RNM 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 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 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 aos tratamentos medicamentosos. 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, certolizumabe vedolizumabe e ustequinumabe (UST) de forma isolada ou combinada, são usados para o tratamento da doença. Os guias actuais 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 recomendando o tratamento em centro especializados, como no caso em tela. Este protocolo reconhece que o uso de sulfasalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto que os corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais. 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**, 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, 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 **demonstrado efeito marginal**. 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 benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. **A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da DC**, principalmente após a décima sétima semana de uso. 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. Essa associação é contraindicada 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.** Nos casos sem resposta inicial com o uso a azatioprina em doses adequadas, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, 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 certolizumabe pegol.** Na versão preliminar no novo PCDT já considera que **pacientes com atividade intestinal moderada que não apresentaram resposta clínica significativa após 6 semanas de tratamento com corticoides e imunomoduladores (azatioprina, com ou sem alopurinol, ou metotrexato), ou que apresentem contraindicação ou intolerância a esses medicamentos, pode-se considerar a terapia biológica de indução com um anti-TNF: infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol.** A **decisão terapêutica deve considerar a relação entre riscos e benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas com 3 a 4 evacuações por dia, correspondendo a um IHB > 8.** Essa terapia,

porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 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. Mas, 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 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 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 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. Corticosteroide 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 imunobiológicos 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 com a 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 adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada na associação de azatioprina com anti-TNF. 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. Infliximabe 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 enteroentérica, enterocutânea, enteroginecológica e enterovesical.**

Upadacitinibe é uma pequena molécula oral de segunda geração com inibição preferencial da Janus quinase (JAK) tipo 1. É o primeiro inibidor de JAK oral a demonstrar eficácia para o tratamento da DC e possui inúmeras vantagens por ser uma pequena molécula, incluindo administração oral e ausência de imunogenicidade. Recebeu recentemente aprovação para o tratamento da doença de Crohn pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA), **condiciona tal recomendação à acordo comercial com laboratório fabricante. Esta recomendação baseou-se** em resultados positivos em ensaios clínicos de fase 3, nos quais foram observadas aumento das taxas de remissão clínica e indução assim como na terapia de manutenção **em comparação ao placebo; comparações indiretas que sugerem eficácia do ustekinumabe e vedolizumabe semelhante a do upadacitinibe e uma comparação de custos sugerindo seu custo semelhante ou menor do que o vedolizumabe e o ustekinumabe.** Posteriormente teve esta aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) - EUA e European Medicines Agency (EMA) da União Europeia. Na **Anvisa** tem recomendação em bula para **artrite reumatóide, psoriática, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica** não responderam adequadamente ou que foram **intolerantes a uma ou mais** drogas antirreumáticas modificadoras de doença (**DMARD**); **dermatite atópica não**

candidatos a terapia sistêmica; e a partir de 2025 para colite ou retocolite ulcerativa e doença de Crohn com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou à terapia biológica. Disponível no SUS para tratamento da artrite reumatoide e dermatite atópica conforme PCDT por meio do CEAFF. Não está disponível no SUS e Rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para tratamento da DC. Dois ensaios de indução de fase III (U-EXCEL e U-EXCEED) demonstraram a eficácia e segurança do upadacitinibe no tratamento da DC moderada a grave, tanto na indução quanto na manutenção da remissão clínica e da resposta endoscópica. Os estudos incluíram pacientes com DC moderada a grave, muitos dos quais tinham falhado em tratamentos biológicos anteriores. A análise pós-hoc indicou que o upadacitinibe foi eficaz independentemente da exposição prévia a biológicos, embora os pacientes sem falha prévia a biológicos tivessem menos eventos adversos. Nos estudos de indução U-EXCEL e U-EXCEED, os pacientes foram randomizados para receber 45mg de upadacitinibe ou placebo por 12 semanas. Os resultados mostraram que porcentagem significativamente maior de pacientes tratados com upadacitinibe alcançou remissão clínica e resposta endoscópica em comparação com o placebo. **No estudo de manutenção fase III U-ENDURE os pacientes que responderam ao tratamento de indução foram randomizados para receber 15mg ou 30mg de upadacitinibe, ou placebo, por 52 semanas. A remissão clínica foi alcançada e resposta endoscópica foi maior nos grupos que receberam upadacitinibe em relação ao grupo controle, sendo a resposta maior naqueles que receberam a dose de 30mg. Os eventos adversos mais comuns associados ao upadacitinibe incluem infecções por herpes zoster, distúrbios hepáticos e neutropenia, especialmente em doses mais altas. Os resultados finais deste estudo mostraram que nas análises iniciais, o upadacitinibe foi mais eficaz do que o placebo na obtenção de desfechos clínicos e endoscópicos em pacientes com DC. O perfil de segurança permaneceu**

consistente sem novos sinais de segurança. Estudos demonstram que o upadacitinibe levou a taxas absolutas mais altas de resultados clínicos e endoscópicos em pacientes com falha biológica prévia. Também mostrou maiores taxas de melhorias clínicas e endoscópicas em relação ao placebo, independentemente da exposição biológica prévia.

Conclusão: No caso em tela, trata-se de paciente 30 anos, em acompanhamento ambulatorial desde 2019 de DC. Iniciou com quadro de diarreia, distensão abdominal vômitos e perda ponderal, com exame de colonoscopia revelando DC íleo-cecal. Coursou em 2020 com semioclusão intestinal tratada com medidas conservadoras. Fez uso de corticoterapia venosa e prednisona nas crises; azatioprina de 2019 a 2020, suspenso por falta de resposta; infliximabe venoso na indução e manutenção de 2020 a 2021 cursando com falha na resposta. Em uso de ustequinumabe indução e manutenção desde 2022, sendo otimizado em 2023. Atualmente com 90mg SC a cada 4 semanas, evoluindo com perda de resposta e sinais de persistência de atividade inflamatória. Exames 2024: PCR 13 e Entero-RNM: espessamento transmural circunferencial irregular no íleo médio com aspecto descontínuo e dilatação entreposta compatível com DC. Paciente refratária a terapia convencional e a 2 classes de terapias biológicas. Optado por upadacitinibe (Rinvoq) nas doses de indução 45mg por 12 semanas, seguida de 30mg/dia de manutenção, para prevenir a necessidade de novas internações e cirurgias. Iniciado medicação com boa resposta, sendo indicada continuação do uso sem previsão de suspensão. Caso haja suspensão será necessário troca de medicação para risanquizumabe conforme contemplado em ROL da ANS.

Na DC 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 para o tratamento da doença. No SUS o PDCT da DC reconhece que o uso de sulfasalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, já os imunossupressores, corticoides, e terapias anti-TNF parecem ter ação mais constante em qualquer parte do trato gastrointestinais. No tratamento de indução de remissão da DC na fase aguda leve a moderada pode ser usado sulfasalazina ou corticóides. 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. 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 se considerar a terapia de indução com anti-TNF: infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol. A versão preliminar do novo PCDT já considera que pacientes com atividade intestinal moderada que não apresentaram resposta clínica significativa após 6 semanas de corticoterapia e imunomoduladores (azatioprina, com ou sem alopurinol, ou metotrexato), ou que apresentem contraindicação ou intolerância a esses medicamentos, **pode-se considerar a terapia biológica de indução com um anti-TNF:** infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol. A **decisão terapêutica deve considerar a relação entre riscos e benefícios**, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas com 3 a 4 evacuações por dia, correspondendo a um IHB > 8. 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. **Pacientes com DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante serão tratados 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, com azatioprina ou o metotrexato. Inexiste benefício do uso de mesalazina ou sulfassalazina como profilaxia de recorrência após remissão clínica. Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. A azatioprina 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 imunobiológicas infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, que devem ser usadas até sua falha. É possível diminuir o intervalo de administração do imunobiológicos 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 entre os anti-TNF.**

Upadacitinibe primeiro inibidor JAK oral Tem indicação em bula Anvisa para artrites, espondilite que não responderam adequadamente ou que foram intolerantes a uma ou mais DMARD; dermatite atópica não candidatos a terapia sistêmica; colite ou retocolite ulcerativa e DC com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou à terapia biológica. Disponível no SUS para tratamento da artrite reumatoide e dermatite atópica conforme PCDT por meio do CEAF. Não está disponível no Rol de procedimentos da ANS e no SUS para tratamento da DC. Dois ensaios de indução de fase III (U-EXCEL e U-EXCEED) demonstraram a eficácia e segurança do upadacitinibe no tratamento da DC moderada a grave, tanto na indução quanto na manutenção da remissão clínica e da resposta endoscópica. Os estudos incluíram pacientes com DC moderada a grave, muitos dos quais tinham

falhado em tratamentos biológicos anteriores. A análise pós-hoc indicou que o upadacitinibe foi eficaz independentemente da exposição prévia a biológicos, embora os pacientes sem falha prévia a biológicos tivessem menos eventos adversos. No estudo de manutenção fase III U-ENDURE os resultados finais deste estudo mostraram que nas análises iniciais, o upadacitinibe foi mais eficaz do que o placebo na obtenção de desfechos clínicos e endoscópicos em pacientes com DC. O perfil de segurança permaneceu consistente sem novos sinais de segurança. Estudos demonstram que o upadacitinibe levou a taxas absolutas mais altas de resultados clínicos e endoscópicos em pacientes com falha biológica prévia. Agencias internacionais EMA e FDA e NICE, recomenda o uso do upadacitinibe como uma das opções no tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perderam resposta ou que foram intolerantes às aos fármacos anti-TNF ou que a eles tenham contraindicação, e a NICE condiciona à acordo comercial com laboratório fabricante. Esta recomendação baseou-se em evidências de ensaios clínicos que demonstraram o aumento da probabilidade de remissão da DC com o upadacitinibe em comparação ao placebo. Também comparações indiretas de upadacitinibe com ustequinumabe e vedolizumabe sugerem que é tão eficaz quando o upadacitinibe e uma comparação de custos sugere que o upadacitinibe tem um custo semelhante ou menor do que o vedolizumabe e o ustequinumabe. Entretanto existem poucos estudos de mundo real sobre os resultados do upadacitinibe na DC, não sendo ainda um consenso seu uso como prescrito no caso.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Abbass M, Cepek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. ORATORIO Clinical Investigators. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606468>.
- 2) 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>

3) 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>.

4) 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).

5) Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. **Gut** 2011;60:780e787. Disponível em: [doi:10.1136/gut.2010.221127](https://doi.org/10.1136/gut.2010.221127).

6) Cassinotti A, Ardizzone S, Porro GB. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. **Biologics: Targets & Therapy**. 2008;2(4):763-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2727899/pdf/btt-2-763.pdf>.

7) 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>

8) 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, Issue 12. Art. Nº:CD012804. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012804.pub2/full?highlightAbstract=withdrawn%7Custekinumab%7Cdisease%7Cdiseas%7Ccrohn>.

9) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS. Relatório de Recomendação nº 864 Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave. Brasília, dezembro/2023. 147p. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf

10) Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. CONITEC Relatório de recomendação Relatório nº 753 Julho/2022 Vedolizumabe no tratamento de pacientes com Doença de Crohn. Brasília, Julho/2022. 85p. Disponível em:

https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436448/20220912_relatorio_753_vedolizumabe.pdf.

11) Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Relatório de Recomendação Versão preliminar. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.– CGPCDT. Brasília 2025. 60p. Disponível em:

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2025/relatorio-preliminar-pcdt-da-doenca-de-crohn-cp-84>.

12) Panaccione R, Regueiro M, Lee SD, Atreya R, Pedersen G, Broide E, Rodriguez C, van Bodegraven AA, Dubcenco E, Lacerda AP, Feng T, Geng Z, Wang T, van Haaren S, Anyanwu SI, Panés J. Upadacitinib Maintenance Therapy in Crohn's Disease: final Results From the Randomized Phase 3 U-ENDURE Study **Clin Gastroenterol Hepatol**, 2026;24(3):772-78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40738276/>

13) Panaccione R, Melmed GY, Khanna R, D'Haens G, Danese S, Ford S, Anyanwu SI, Garrison A, Lacerda AP, Vermeire S Characterisation of endoscopic improvement in Crohn's Disease with upadacitinib treatment. **J Crohn's Colitis**. 2024;18:i156-i7. Disponível em: <https://www.cochrane.library.com/central/doi/10.1002/central/CN-02788601/full?highlightAbstract=upadacitinib|disease|diseas|upadacitinibe|crohn>

14) Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, Reinisch W, Louis E, Chen M, Nakase H, Begun J, Boland BS, Phillips C, Mohamed MF, Liu J, Geng Z, Feng T, Dubcenco E, Colombel JF. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **N Engl J Med**. 2023;388(21):1966-80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37224198/>

15) Peyrin-Biroulet L, Panaccione R, Louis E, Atreya R, Rubin DT, Lindsay JO, Siffledeen J, Lukin DJ, Wright J, Watanabe K, Ford S, Remple VP, Lacerda AP, Dubcenco E, Garrison A, Zhou Q, Berg S, Anyanwu SI, Schreiber S. Upadacitinib Achieves Clinical and Endoscopic Outcomes in Crohn's Disease Regardless of Prior Biologic Exposure. **Clin Gastroenterol Hepatol**. 2024;22(10):2096-106. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356524002532?>

16) Elford AT, Bishara M, Plevris N, Gros B, Constantine-Cooke N, Goodhand J, Kennedy NA, Ahmad T, Lees CW. Real-world effectiveness of upadacitinib in Crohn's disease: a UK multicentre retrospective cohort study. **Frontline Gastroenterol**. 2024;15(4):297-304. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11187394/>

IV – DATA: 31/03/2026 NATJUS - TJMG