

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 2ª Vara Cível

COMARCA: Cataguases

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2025.0007091

IDADE: 25 anos

Sexo: Feminino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: K51

PEDIDO DA AÇÃO: Medicação ustequinumabe

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Patologia

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 73.349

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Nota técnica

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação de 16/04/2024 trata-se de paciente, **25 anos**, em acompanhamento no serviço de gastroenterologia **com retocolite ulcerativa (colite esquerda) diagnosticada em abril/23 e psoríase** revelada em biópsia de pele. **Colonoscopia de 06/2023 Boston 9 erosões até o cólon descendente. Apresenta atividade grave da doença, com dor abdominal diárias, hematoquezia e diarreia. Fez uso de mesalazina desde o início do diagnóstico, após introduzido azatioprina sem resposta clinica ou laboratorial, suspenso por hepatotoxicidade. Além disto apresentou tuberculose latente em uso de rifampicina desde dezembro/2023, quando evoluiu com colite aguda grave. Iniciado tofacitinibe. Manteve dor abdominal, muco com fezes, hematoquezia, VHS elevada e corticodependência, há 1 ano com corticoide, calprotectina fecal 2.277. Necessita de ustequinumabe, com urgência para induzir a manutenção e controle da psoríase em atividade da doença, dose de indução 130mg 3 frascos para infusão venosa e 90mg, 1 ampola subcutânea a cada 8/8 semanas dose de manutenção. Evito uso da classe de anti-TNF devido ao quadro de tuberculose.**

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normal entre as porções afetadas. Pode se iniciar em qualquer idade, mas parecer ter pico de incidência dos 20 aos 40 anos, com discreto predomínio no sexo masculino.

Seu diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental no diagnóstico e para a classificação da doença. O achado colonoscópico mais típico é o acometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosas inflamada e normal. Inicialmente a mucosa inflamada apresenta-se com diminuição ou perda da trama vascular submucosa mais eritema e edema. Com a progressão da doença, a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais graves, visualizam-se úlceras. Pacientes com RCU de longa duração podem apresentar perda das haustrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon. Há ainda descrição de acometimento periapendicular em alguns pacientes com doença distal. Esse achado não parece influenciar no índice de remissão, de recidivas ou de progressão proximal. A avaliação histopatológica baseia-se no achado de distorção arquitetural difusa de criptas e infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos crípticos. A depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico. Mesmo na presença de achados típicos, o aspecto histopatológico deve ser avaliado em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto. A dosagem sanguínea de

proteína C reativa (**PCR**) e a medida da velocidade de hemossedimentação (**VHS**) ou velocidade de sedimentação globular (VSG) auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal (retite).

O principal sintoma da doença é a diarreia com sangue. Cerca de **90% dos pacientes apresentam hematoquezia.** Sintomas associados, como **dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes, podem acompanhar o quadro.** Nos **casos mais graves sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento são observados.** A **sintomatologia tende a variar conforme a extensão da doença, variando de manifestações locais nos pacientes com proctite, e na colite extensa, febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal.** Em **10% a 35% dos pacientes** pode ocorrer manifestações extraintestinais (**MEI**) com **acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico, hematológico e no metabolismo ósseo, que podem ou não estar relacionadas com a atividade inflamatória intestinal.** Pacientes com **colangite esclerosante primária e RCU** apresentam maior risco de **doença intestinal mais extensa e de câncer colorretal.** A **doença pode evoluir com remissão clínica da doença por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%. As recidivas, geralmente ocorrem na mesma região do cólon afetada em outros períodos de agudização, mas 20% a 50% dos pacientes pode apresentar extensão proximal da doença ao longo do seguimento.**

A RCU é classificada, com base na Classificação de Montreal e conforme maior extensão de acometimento macroscópico à colonoscopia, em: 1) proctite ou retite: com doença limitada ao reto; 2) colite esquerda: quando afeta o cólon distalmente à flexura esplênica; e 3) pancolite: acometimento de porções proximais à flexura esplênica. A **gravidade da doença é mais bem avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts úteis na definição terapêutica.** As **agudizações são**

classificadas em três categorias:

- **Leve:** menos de 3 evacuações/dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com VHS normal;
- **Moderada:** mais de 4 evacuações/dia com mínimo comprometimento sistêmico; e
- **Grave:** mais de 6 evacuações/dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e VHS > 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

No tratamento da RCU a **estratégia é**, principalmente, **baseada na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença**, que inclui frequência de recaída, curso da doença, resposta medicamentosa anterior, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extraintestinais. Consiste no uso de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores, medicamentos biológicos e inibidores da Janus Kinase (JAK), visando tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, com objetivo maior de atingir a remissão livre de corticoide. Pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM), definida na maioria dos estudos como **sub-escore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1** (mucosa normal ou eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve), **apresentam melhores desfechos no longo prazo, como menor risco de colectomia e melhor evolução da doença**, conforme achados de estudos de coorte e meta-análise.

O **tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazinas), orais (VO) e tópicos via retal (VR), e com corticoides. Entre os aminossalicilatos, não há diferença estatística quanto à eficácia nesse grupo de pacientes. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina para a proctite e com enema de mesalazina para a colite esquerda, foi reavaliada em meta-análises que demonstraram que a terapia tópica é superior ao placebo na doença distal, tanto na indução quanto na**

manutenção, e na com colite esquerda, **o tratamento tópico associado ao VO é superior a qualquer um deles isolados.** Em análise entre os efeitos desejáveis e indesejáveis das diferentes apresentações de mesalazina VO comprimidos e sachê, não houve diferenças significativas entre a eficácia, segurança e desfechos relatados por pacientes no tratamento da RCU leve a moderada. Em relação à segurança do medicamento, **o tratamento da RCU com mesalazina VO foi bem tolerado e a mesalazina em sachê é tão eficaz quanto a apresentação em comprimido,** porém, **mais cômoda para o paciente.** Ainda, o tratamento com mesalazina **parece ser mais vantajoso se administrado em dose única diária em sachê,** ou então com dose diária fracionada em duas administrações, ao invés de quatro, nas apresentações de sachê ou comprimido. **Casos refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem, alternativamente, usar prednisona. É preconizado o tratamento empírico de Strongyloides antes do início do tratamento com prednisona.** Os pacientes que não respondem completamente, que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença ou que necessitam de mais de três cursos de prednisona no ano, caracterizando-se como resistentes ou dependentes de corticoide, podem beneficiar-se do uso de azatioprina. Pacientes com doença ativa classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilato e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de azatioprina. Na falha terapêutica a azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação, usar infliximabe. **Casos de doença grave com sinais de comprometimento sistêmico** (febre, taquicardia, anemia) **devem usar, inicialmente, corticoide venoso e ser internados em ambiente hospitalar,** por equipe clínico-cirúrgica treinada. **Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou**

para o uso de ciclosporina intravenosa em serviço com experiência no seu emprego. Pacientes com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, podem utilizar indução com infliximabe.

Na terapia de indução da proctite ou retite leve a moderada deve ser usado supositório de mesalazina 1g/dia na fase aguda. O tratamento tópico nesses pacientes deve ser priorizado, pois garante maiores concentrações locais do medicamento e menos eventos adversos. A mesalazina tópica é superior ao placebo tanto para induzir remissão clínica quanto endoscópica. Na doença moderada, pode ser necessário associar-se a terapia oral com sulfassalazina ou mesalazina. Já na colite esquerda leve a moderada, deve ser utilizado enemas de mesalazina de 1 g/dia associados à mesalazina por via oral na dose de 2,4 a 4,8 g/dia ou sulfassalazina na dose 2 a 4 g/dia. O tratamento tópico associado ao por via oral é superior a qualquer um deles isolados nesse grupo de pacientes. Casos moderados podem se beneficiar das doses diárias maiores do medicamento pela VO de mesalazina de 4 a 4,8 g ou sulfassalazina 4 g. Enemas de corticoide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, mas menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina. Todos os casos leve e moderados de proctite ou colite intolerantes, que não aderem à terapia por VR ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos, podem, alternativamente, ser tratados como preconizado para a pancolite. Nos casos moderados, conforme a classificação de Truelove e Witts, deve-se utilizar curso de prednisona, com redução gradual da dose até sua suspensão. Na pancolite leve a moderada inicialmente o uso de sulfassalazina ou mesalazina VO, indistintamente são igualmente eficazes, porém dando-se preferência à sulfassalazina em função do seu baixo custo, mas sem desconsiderar o risco de infertilidade masculina associada a esse fármaco, inexistente com a mesalazina. Os pacientes que apresentam eventos adversos ao uso de sulfassalazina, como reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento

adverso grave, **devem utilizar mesalazina**. Após melhora, as doses devem ser reduzidas. Em caso de falha de indução com sulfassalazina ou mesalazina, não há benefício da troca entre elas, devendo ser usado corticoide. Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 a 60 mg (0,75 a 1 mg/kg/dia não excedendo a dose máxima diária de 60 mg), VO, com redução gradual da dose. Na resposta parcial à prednisona ou em que não se consiga reduzir a dose do corticoide sem recaídas da doença, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2 a 2,5 mg/kg/dia. Casos refratários a este medicamento devem ser tratados como doença grave. Na retocolite moderada a grave o corticoide VO, associado ao aminossalicilato são as drogas de escolha. Deve-se iniciar imunossupressor naqueles com dependência de corticoide. Se há falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide apesar de dose adequada de azatioprina por no mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa, infliximabe ou anti-integrina, vedolizumabe ou inibidores da JAK, tofacitinibe. A colite aguda grave deve ser abordada em hospital assim como a moderada a grave que não responderem às medidas preconizadas anteriormente ou com comprometimento sistêmico. A corticoterapia com hidrocortisona 100 mg por via intravenosa (IV) de 6 em 6 horas por 7 a 10 dias é a terapia de escolha. Hidratação intravenosa, pesquisa fecal de toxina para *Clostridium difficile*, evitar o uso de narcótico ou de medicamento com efeito anticolinérgico e profilaxia para tromboembolismo venoso, são medidas necessárias. Retossigmoidoscopia, sem preparo de cólon, pode ser considerada em casos selecionados para confirmar o diagnóstico e descartar, pela análise histopatológica, colite por citomegalovírus. Preconiza-se a avaliação precoce e acompanhamento por equipe cirúrgica pelo risco de necessidade de colectomia em qualquer momento da evolução. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída pela prednisona, sendo então seguido o tratamento

preconizado para pancolite moderada a grave. A resposta à terapia com corticoide intravenoso deve ser avaliada, sobretudo no terceiro dia, conforme critério de Oxford. **Pacientes que no terceiro dia apresentam mais de 8 evacuações ao dia e PCR > 45 mg/dL apresentam 85% de risco de evoluírem para a necessidade de colectomia.** Radiografia simples de abdômen deve ser realizada no acompanhamento para identificar megacolon por dilatação do cólon > 5,5 cm, associada a maior chance de colectomia. Na ausência de resposta ao corticoide, a ciclosporina IV, é a droga de primeira escolha. A dose preconizada é 2 mg/kg/dia em infusão contínua durante 7 dias. Após resposta clínica, inicia-se ciclosporina VO, 5 mg/kg divididos em duas administrações ao dia e mantidos por 12 semanas. Deve-se fazer transição para o uso da azatioprina 2 a 2,5 mg/kg, com redução gradual do corticoide conforme descrito previamente. Caso o paciente com tripla imunossupressão (corticoide + ciclosporina + azatioprina), fazer profilaxia para **Pneumocitis jiroveci com sulfametoxazol + trimetoprina 800 mg + 160 mg, 3 vezes por semana.** A ciclosporina é eficaz para atingir a melhora clínica em 43% dos pacientes com colite aguda grave refratária a corticoide, com taxa de colectomia de 26% e 34%, em 3 e 12 meses, respectivamente, conforme meta-análise recentes, não havendo diferença estatística quando comparada com infliximabe para esses desfechos. Portanto, **a ciclosporina e o infliximabe são considerados opções com eficácia semelhante para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide IV.** Pacientes já em uso de azatioprina durante o episódio de colite aguda grave tendem a apresentar pior prognóstico com a ciclosporina. Nesse grupo e nos pacientes com perda de função renal, pelo risco de toxicidade pela ciclosporina, preconiza-se o uso de infliximabe nas mesmas doses usuais para a indução da remissão clínica. **Inexiste evidência suficiente para se indicar o uso de terapia sequencial com infliximabe após falha da ciclosporina ou de ciclosporina após falha do infliximabe.** Nesses casos, a colectomia deve ser indicada. A colectomia

deve ser considerada como alternativa em todos os pacientes, sendo avaliada caso a caso. O procedimento cirúrgico mais indicado nos casos graves é a colectomia subtotal com confecção de ileostomia e programação de reconstrução de trânsito intestinal (com ou sem bolsa ileal após a recuperação do quadro agudo.

Na manutenção clínica pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a prevenção de recorrências da doença, tanto da proctite, quando da colite esquerda com supositórios de mesalazina e enema de mesalazina, respectivamente, associados ou não à mesalazina VO. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem nova recidiva pode-se iniciar a azatioprina 2,0 a 2,5 mg/kg/dia. Casos que atingiram remissão com terapia imunobiológica ou aminossalicilato devem manter a mesma droga na terapia de manutenção. Pacientes com ciclosporina IV na indução devem fazer uso de período de transição de 12 semanas de ciclosporina VO e manutenção em longo prazo com azatioprina. Nos casos em que a remissão clínica foi alcançada com a azatioprina, seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado. Há poucos dados na literatura sobre suspensão de imunossupressor em paciente com retocolite em remissão. Não é possível preconizar a suspensão programada dos imunossupressores nos pacientes em remissão. Ela deve ser individualizada, levando-se em consideração os riscos do uso prolongado da azatioprina. Observar os seguintes fatores favoráveis à tentativa de suspensão: doença menos extensa, ausência de reativação da doença ou necessidade de outras terapias durante a imunossupressão, remissão endoscópica, homens jovens (pelo risco de linfoma hepatoesplênico) e idosos. Esta recomendação estende-se também ao uso da azatioprina em combinação com o infliximabe. Pacientes que receberam indução com infliximabe ou vedolizumabe

devem manter-se sob as doses de 5 mg/kg a cada 8 semanas e 300 mg a cada 8 semanas, respectivamente e devem ser suspensos em 3 meses, se não houver resposta clínica, caracterizando-se como falha primária. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção. Coorte com 41 meses de seguimento com infliximabe identificou 64% de manutenção de resposta clínica sustentada, entre os pacientes que responderam à indução. Estudos que avaliaram taxas de reativação da doença após suspensão de anti-TNF identificaram recorrência após 1 ano de 14% a 41,8% e, após 2 anos, de 25% a 47,1%. Nos estudos em que era necessária a cicatrização da mucosa antes da suspensão, houve risco de recorrência menor, 17% a 25% em um ano. Apesar do índice elevado de reativação, as taxas de sucesso da reintrodução da terapia biológica após a suspensão variam de 67% a 100%. **Pacientes que receberam indução com tofacitinibe devem manter-se sob as doses de 5 mg oral duas vezes/dia para manutenção do tratamento. Esse medicamento deve ser suspenso na semana 16, se não houver resposta clínica, ou seja falha primária do tratamento. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção. No tratamento de manutenção, pacientes que utilizaram tofacitinibe demonstraram maior probabilidade de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe e vedolizumabe, mas não diferiu significativamente de vedolizumabe. Não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina, probióticos, metotrexato, heparina não fracionada e óleo de peixe possam ser útil no tratamento desta doença.**

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe, limitado ao custo do tratamento com infliximabe, e do tofacitinibe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. O infliximabe, um anti-TNF alfa, mostrou-se superior ao placebo na indução de remissão nos casos de RCU moderada a grave, refratários ou intolerantes

aos demais medicamentos, com um número necessário para tratar (NNT) para alcançar uma remissão de 5 e com redução no risco de colectomia e hospitalização. O vedolizumabe é outro imunobiológico da classe anti-integrina $\alpha 4\beta 7$. **Meta-análises em rede que analisaram ECR com infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe contra placebo identificaram que o infliximabe foi superior ao adalimumabe em todos os desfechos na fase de indução, em pacientes não tratados com anti-TNF. Segundo meta-análises em rede com comparações indiretas, o infliximabe e o vedolizumabe, para o tratamento de indução, se mostraram superiores ao adalimumabe na obtenção de resposta e remissão clínica. O ensaio clínico GEMINI 1 verificou, por análise de subgrupo, que o vedolizumabe foi mais eficaz que placebo na indução de resposta e manutenção de remissão clínica em pacientes com história de falha a anti-TNF. Assim, os medicamentos infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. O vedolizumabe não pode ser usado para colite aguda grave, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave. O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK (Janus Kinase). Age bloqueando a sinalização de citocinas, que estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal. Este medicamento foi avaliado pela Conitec em junho de 2021, e foi incorporado ao SUS para RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina ou agente biológico (infliximabe, vedolizumabe).**

O ustequinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40 da interleucina (IL)-12 e IL-23. As citocinas IL-12 e IL-23, liberadas em resposta a patógenos intestinais, têm uma ação

essencialmente pró-inflamatória, que é necessária para a diferenciação de células T CD4+ ingênuas. Este bloqueio do sistema IL-12/23, usando um anticorpo específico, inibe as respostas imunes adaptativas mediadas por Th1 e Th17, que desempenham um papel fundamental na patogênese da RCU. O UST é aprovado pela ANVISA para diversas indicações: psoríase, artrite psoriática, para o qual está incorporado ao SUS na DC e RCU 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 estas avaliadas pela Conitec com parecer final favorável a incorporação ao SUS na DC. O emprego do ustequinumabe no tratamento de RCU no âmbito do SUS não foi avaliado pela Conitec individualmente e, abordado no PCDT de RCU resultou pela não inclusão. As agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido; Scottish Health Technologies Group (SMC), da Escócia; incorporaram esta droga para pacientes com RCU aguda de moderada a grave quando terapia convencional ou agente biológico não pôde ser tolerado, ou a doença respondeu de forma inadequada, ou foi perdida resposta ao tratamento, restrito aos casos em que um agente anti-TNF falhou, não pôde ser tolerado ou foi contraindicado, e no caso da NICE e PBS se o fabricante fornecer o ustequinumabe pelo mesmo preço ou abaixo do acordado com a “Commercials Medicines Unit” ou preço que não seja maior que o do tratamento alternativo. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) apreciou este tema e conclui que a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do uso do ustequimumabe na RCU moderada a grave, após falha, intolerância, recidiva ou refratriedade, à terapia anti-TNF é baseada em revisões sistemáticas com meta-análise em rede, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de moderada a baixa e sugerem nas quais:

- o ustequinumabe e o vedolizumabe apresentam eficácia e segurança

semelhantes no tratamento da RCU moderada a grave

- especificamente **quanto aos resultados com diferenças significativas, mostraram um aumento das chances de remissão clínica e cicatrização da mucosa para o ustequinumabe na fase de indução e para o vedolizumabe na fase de manutenção da remissão, dependendo do período de intervalo entre as doses dos medicamentos**

- **as fragilidades nas evidências de superioridade clínica do tratamento proposto sugerem a necessidade de um cenário de custo-minimização.**

Estudo randomizado e controlado, avaliaram o uso do ustequinumabe no tratamento de indução e manutenção de pacientes com RCU moderada a grave e mostrou que o mesmo foi mais efetivo que o placebo em induzir e manter remissão em pacientes com RCU moderada a grave. **Estudo da coorte Phoenix do mundo real demonstrou a eficácia e a persistência promissoras da terapia UST para RCU com bons perfis de segurança.** O primeiro ensaio clínico a **comparar direta e prospectivamente dois tratamentos biológicos aprovados para doença de Crohn UST e adalimumabe em um design randomizado, duplo-cego e de tratamento mostrou que não houve diferença significativa na proporção de pacientes em remissão clínica entre pacientes tratados com UST e adalimumabe (65% vs. 61%, $p = 0,42$).** **Pacientes tratados com adalimumabe tiveram taxas mais altas de anticorpos antidrogas em comparação com os pacientes tratados com UST (74% vs. 2%); no entanto, a presença de anticorpos antidrogas não modificou a resposta ao tratamento. A remissão endoscópica, definida, em 52 semanas, foi amplamente equivalente (31% com acalimumabe vs. 29% com UST), independentemente da pontuação basal.**

Conclusão: No caso em tela, trata-se de **25 anos**, em acompanhamento no serviço de gastroenterologia **com retocolite ulcerativa (colite esquerda) diagnosticada em abril/23 e psoríase** revelada em biópsia de pele. **Colonoscopia de 06/2023 Boston 9 erosões até o cólon descendente. Apresenta atividade grave da doença, com dor abdominal diárias,**

hematoquezia e diarreia. Fez uso de mesalazina desde o início do diagnóstico, após introduzido azatioprina sem resposta clínica ou laboratorial, suspenso por hepatotoxicidade. Além disto apresentou tuberculose latente em uso de rifampicina desde dezembro/2023, quando evoluiu com colite aguda grave. Iniciado tofacitinibe. Manteve quadro de dor abdominal, muco com fezes, hematoquezia, VHS elevada e corticodependência há 1 ano com corticoide, calprotectina fecal 2.277. Necessita de ustekinumabe, com urgência para induzir a manutenção e controle da psoríase em atividade da doença, dose de indução 130mg 3 frascos para infusão venosa e 90mg, 1 ampola subcutânea a cada 8/8 semanas dose de manutenção. Evito uso da classe de anti-TNF devido ao quadro de tuberculose,.

A RCU é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete a camada mucosa do cólon. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua. Pode se iniciar em qualquer idade, mas parecer ter pico de incidência dos 20 aos 40 anos, com discreto predomínio no sexo masculino. O principal sintoma da doença é a diarreia com sangue. Cerca de 90% dos pacientes apresentam hematoquezia. Sintomas associados, como dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes, podem acompanhar o quadro.

A estratégia do seu tratamento é, principalmente, baseada na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença, que inclui frequência de recaída, curso da doença, resposta medicamentosa anterior, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extraintestinais. Consiste no uso de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores, medicamentos biológicos e inibidores da JAK, visando tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, com objetivo maior de atingir a remissão livre de corticoide. Vale ressaltar que, o uso de corticóide,

imunossupressores e medicamentos biológicos está contra-indicado em pacientes com tuberculose latente por risco de ativação da mesma.

Pacientes com doença ativa classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilato e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de imunossupressor azatioprina. Se há falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide apesar de dose adequada de azatioprina por no mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa, infliximabe ou anti-integrina, vedolizumabe ou inibidores da JAK, tofacitinibe. A colite aguda grave deve ser abordada em hospital assim como a moderada a grave que não responderem às medidas preconizadas anteriormente ou com comprometimento sistêmico e avaliado a cirurgia. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. O vedolizumabe não pode ser usado para colite aguda grave, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave. O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK e age bloqueando a sinalização de citocinas, que estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal. Este medicamento foi incorporado ao SUS para RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina ou agente biológico (infliximabe, vedolizumabe).

O UST um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40 da interleucina (IL)-12 e IL-23. As citocinas IL-12 e IL-23, liberadas em resposta a patógenos intestinais, têm uma ação essencialmente pró-

inflamatória, que é necessária para a diferenciação de células T CD4+ ingênuas. Este bloqueio do sistema IL-12/23, usando um anticorpo específico, inibe as respostas imunes adaptativas mediadas por Th1 e Th17, que desempenham um papel fundamental na patogênese da RCU. O UST é aprovado pela ANVISA para diversas indicações: psoríase, artrite psoriática, para o qual está incorporado ao SUS na DC e RCU 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 estas avaliadas pela Conitec com parecer final favorável a incorporação ao SUS na DC. O emprego do ustequinumabe no tratamento de RCU no âmbito do SUS não foi avaliado pela Conitec individualmente e, abordado no PCDT de RCU resultou pela não inclusão. As agências NICE, SMC e PBS incorporaram esta droga para pacientes com RCU aguda de moderada a grave quando terapia convencional ou agente biológico não pôde ser tolerado, ou a doença respondeu de forma inadequada, ou foi perdida resposta ao tratamento, restrito aos casos em que um agente anti-TNF falhou, não pôde ser tolerado ou foi contraindicado, e no caso da NICE e PBS se o fabricante fornecer o ustequinumabe pelo mesmo preço ou abaixo do acordado com a “Commercials Medicines Unit” ou preço que não seja maior que o do tratamento alternativo. A ANS apreciou este tema e concluiu que a evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do uso do ustequinumabe na RCU moderada a grave, após falha, intolerância, recidiva ou refratriedade, à terapia anti-TNF é baseada em revisões sistemáticas com meta-análise em rede, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de moderada a baixa e sugerem nas quais:

- o ustequinumabe e o vedolizumabe apresentam eficácia e segurança semelhantes no tratamento da RCU moderada a grave
- especificamente quanto aos resultados com diferenças significativas,

mostraram um aumento das chances de remissão clínica e cicatrização da mucosa para o ustequinumabe na fase de indução e para o vedolizumabe na fase de manutenção da remissão, dependendo do período de intervalo entre as doses dos medicamentos

- as fragilidades nas evidências de superioridade clínica do tratamento proposto sugerem a necessidade de um cenário de custo-minimização.

Estudo randomizado e controlado, avaliaram o uso do ustequinumabe no tratamento de indução e manutenção de pacientes com RCU moderada a grave e mostrou que o mesmo foi mais efetivo que o placebo em induzir e manter remissão em pacientes com RCU moderada a grave. **Estudo da coorte Phoenix do mundo real demonstrou a eficácia e a persistência promissoras da terapia UST para RCU com bons perfis de segurança.** O primeiro ensaio clínico a **comparar direta e prospectivamente dois tratamentos biológicos aprovados para doença de Crohn UST e adalimumabe em um design randomizado, duplo-cego e de tratamento mostrou que não houve diferença significativa na proporção de pacientes em remissão clínica entre pacientes tratados com UST e adalimumabe (65% vs. 61%, $p = 0,42$).** **Pacientes tratados com adalimumabe tiveram taxas mais altas de anticorpos antidrogas em comparação com os pacientes tratados com UST (74% vs. 2%); no entanto, a presença de anticorpos antidrogas não modificou a resposta ao tratamento. A remissão endoscópica, definida, em 52 semanas, foi amplamente equivalente (31% com adalimumabe vs. 29% com UST), independentemente da pontuação basal.**

Assim, a despeito do uso de UST na RCU sua indicação ainda carece de mais estudos, e conforme os dados atuais disponíveis não existe diferenças significativas na remissão clínica e endoscópica de pacientes com RCU tratados com UST e adalimumabe. Também o uso de corticóide, imunossupressores e medicamentos biológicos está contra-indicado em pacientes com tuberculose latente por risco de ativação da mesma, o que inclui o UST. A despeito do caso em tela

apresentar psoríase, indicação para uso de UST como opção de segunda etapa após falha, toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ou contraindicação ao adalimumabe, não foram apresentados dados que permitem concluir por esta indicação. Tão pouco foram usadas outras drogas agentes imunobiológicos não anti-TNF, disponíveis no SUS e no tratamento da RCU moderada a grave.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C for the UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. **N Engl J Med** 2019; 381:1201-14. Disponível em: https://www-nejm-org.translate.googleusercontent.com/doi/full/10.1056/NEJMoa1900750?cookieSet=1&_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=pt&_x_tr_hl=pt&_x_tr_pto=tc.
- 2) 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).
- 3) Teixeira FV, Alves Junior AJT, Gasparetti Junior NLT, da Costa Ferreira S, Queiroz NSF, Kotze PG, Féres O. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis: A Brazilian Multicentric Observational Study. **Crohns Colitis** 360. 2024;6(2):o
- 4) Ando K, Fujiya M, Ueno N, Ito T, Maemoto A, Nasuno M, Tanaka H, Sakurai K, Katsurada T, Orii F, Ashida T, Motoya S, Kazama T, Yokoyama Y, Hirayama D, Nakase H. Effectiveness and Persistency of Ustekinumab Treatment for Ulcerative Colitis: A Phoenix retrospective Cohort Study. **Crohns Colitis** 360. 2024;6(2): Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11071518/>
- 5) Mocchi G, Tursi A, Onidi FM, Usai-Satta P, Pes GM, Dore MP. Ustekinumab

in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: Evolving Paradigms. **J Clin Med.** 2024;13(5):1519-35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10933994/>

6) Uchida G, Nakamura M, Yamamura T, Tsuzuki T, Kawashima H. Real-world effectiveness of ustekinumab for patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. **Nagoya J Med Sci.** 2023;85(3):402-27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10565585/>

7) Stelara ustequinumabe solução injetável (45mg/0.5ml). Bula Anvisa. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Stelara>

8) Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Relatório de Análise Crítica do COSAÚDE 20ª Reunião técnica da COSAÚDE– Ustequinumabe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs (UAT 103) Brasília, setembro/2023. 87p. Disponível em: <https://www.ans.gov.br/ans/pt-br/arquivos/aceso-a-informacao/participacao-da-sociedade/http-answeb-producao-administrator-9c990ba54f978eb173ed9241dfce1a20/38/RT20COSADEUAT103Ustequinumabe.pdf>

9) Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 9, de 12 de setembro de 2024. Aprova o protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. **DOU** 26/09/2024;187(seção1):152|. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-saes/sectics-n-9-de-12-de-setembro-de-2024-586756825>

10) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGI. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCD. Relatório de recomendação nº 869 de Dezembro de 2023. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Retocolite ulcerativa Brasília, dezembro de

2023. 78p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-869-pcdt-retocolite-ulcerativa>

11) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIIE. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Relatório de recomendação nº 652, agosto/2021. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Brasília, agosto de 2021. 112p. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211021_relatorio_652_pcdt_psoriase.pdf

IV – DATA:

14/05/2025 NATJUS - TJMG