

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Itamarandiba

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0006878

**IDADE:** 46 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: K50

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicação Adalimumabe 40mg

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** diagnosticada com Doença de Crohn em atividade inflamatória.

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 75.400

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito informações técnicas prévias acerca dos medicamentos/procedimentos postulados, bem como de sua pertinência à patologia apontada, tratamento prescrito e competência administrativa para sua realização.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme médica datada de 27/09/2023, 04/10/2023, trata-se de paciente, **46 anos, com** diagnóstico de **Doença Crohn, IHB 18**. Quadro de **dor e distensão abdominal**, desde janeiro/21, **dor em joelhos e pernas, diarreia 10-15 episódios/dia com sangramento. Enterografia por RNM em 27/03/22:** alterações morfológicas no íleo distal, cólon descendente e sigmóide, **sugestivos de Doença de Crohn**. Em uso de **mesalazina, prednisona, quetiapine, nortriptilina, sertralina, clonazepam**. **Necessita com urgência do uso de adalimumabe, sc 160mg na semana 1,80mg na semana 2 e 40mg a cada 2 semanas posteriormente, dada a gravidade do caso sob pena de sequela de sequela de vida.**

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural 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
	<b>Total</b>	<b>Soma dos escores das variáveis de 1 a 5</b>

**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 biopsia 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 medicamentos.** 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. 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 sulfassalazina** 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**. 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 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 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 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 enteroentérica, enterocutânea, enteroginecológica e enterovesical.**

**Nos SUS os imunobiológicos anti TNF adalimumabe, infliximabe estão incorporado no tratamento de Doença de Crohn moderada a grave, não responsivo as terapias com mesalazine, corticoide e azatioprina.** Os guias actuais de tratamento recomendam a intervenção precoce com tratamento imunobiológico nos pacientes de alto risco que se apresentam com fenotipo de enfermidade grave. Estes medicamentos estão disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e dispensados pelas farmácias estaduais, conforme protocolos estabelecidos, assim como o recém incorporado ustequinumabe para o caso de falha ou intolerância aos anti-TNF.

**Conclusão:** No caso em tela, trata-se de paciente **46 anos, com diagnóstico de Doença Crohn, IHB 18. Quadro de dor e distensão abdominal, desde janeiro/21, dor em joelhos e pernas, diarreia 10-15 episódios/dia com sangramento. Enterografia por RNM em 27/03/22:** alterações morfológicas no íleo distal, cólon descendente e sigmóide, **sugestivos de Doença de Crohn.** Em uso de mesalazina, prednisona, quetiapine, nortriptilina, sertralina, clonazepam. **Necessita com urgência do uso de adalimumabe, sc 160mg na semana 1,80mg na semana 2 e 40mg a cada 2 semanas posteriormente, dada a gravidade**

do caso sob pena de sequela de sequela de vida.

Na Doença de Crohn 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. 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 se considerar 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. 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.

Nos SUS os imunobiológicos anti TNF adalimumabe, infliximabe estão incorporado no tratamento de Doença de Crohn moderada a grave, não responsivo as terapias com mesalazine, corticoide e azatioprina. Os guias actuais de tratamento recomendam a intervenção precoce com tratamento imunobiológico nos pacientes de alto risco que se apresentam com fenotipo de enfermidade grave, Estes medicamentos estão disponíveis no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e dispensados pelas farmácias estaduais, conforme protocolos estabelecidos, assim como o recém incorporado ustekinumabe para o caso de falha ou intolerância aos anti-TNF.

#### **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, Edição 12. Art.

Nº: CD012804. Disponível em:

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

[7Custekinumab%7Cdisease%7Cdiseas%7Ccrohn](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-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf)

[br/midias/relatorios/2024/20240123\\_relatorio\\_864\\_ustequinumabe.pdf](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 de 2022. 85p. Disponível em:

[https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436448/20220912\\_relatorio\\_753\\_vedolizumabe.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/06/1436448/20220912_relatorio_753_vedolizumabe.pdf).

11) 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. 159p. Disponível em:

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

[br/midias/relatorios/2024/20240123\\_relatorio\\_864\\_ustequinumabe.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf)

**IV – DATA:** 02/12/2024 NATJUS - TJMG