

ANÁLISE DOS BENEFÍCIOS ENCONTRADOS COM O USO DE USTEQUINUMABE/STELARA® EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE FALHADOS COM TERAPIA BIOLÓGICA PRÉVIA

ANALYSIS OF THE BENEFITS FOUND WITH THE USE OF USTEKINUMAB/STELARA® IN PATIENTS WITH MODERATE TO SEVERE CROHN'S DISEASE WHO FAILED PREVIOUS BIOLOGICAL THERAPY: A REAL-LIFE STUDY

Carolina de Oliveira Silva¹
Alexandre Venâncio de Sousa²
Maria Luiza Marinho Vidigal³
Matheus de Carvalho Bassani⁴

RESUMO

A doença de Crohn (DC), uma enfermidade inflamatória intestinal que pode comprometer qualquer parte do trato gastrointestinal, teve suas causas associadas a múltiplos fatores, incluindo alterações no sistema imunológico, mudanças na microbiota intestinal, fatores ambientais e predisposição genética. Com manifestações clínicas variando em um amplo espectro de sintomas e gravidade, a DC se apresentou em diferentes fenótipos, como inflamatório, ulcerativo ou estenosante, diretamente relacionados à atividade da doença. Embora não exista cura definitiva, o tratamento visava alcançar a remissão clínica sustentada, especialmente em casos moderados a graves, definidos pelo Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI). O uso de imunobiológicos, como o Ustekinumabe/Stelara®, um inibidor da via de patogênese da DC, representou uma alternativa terapêutica para pacientes que não responderam a tratamentos biológicos prévios. Este estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo teve como objetivo avaliar os benefícios do uso de Ustekinumabe/Stelara® em pacientes com DC

¹ Médica pela Universidade Municipal de São Caetano do Sul, especialista em Cirurgia Básica pela Faculdade de Medicina de Jundiaí. - Contato: dracarolinacrema@gmail.com

² Médico - Formado em Coloproctologia pela Santa Casa de São Paulo; Mestre em Ciências de Saúde pela Faculdade de Medicina de Jundiaí. - Contato: medicina13@yahoo.com.br

³ Médica - Formada em Área Cirúrgica Básica pela Faculdade de Medicina de Jundiaí. Contato:

⁴ Médico - Formado em Cirurgia Geral pela Santa Casa de Poços de Caldas. - Contato: matheus_cbassani@hotmail.com

moderada a grave, que falharam em terapias biológicas anteriores, por meio da análise de prontuários médicos de uma clínica particular, utilizando como parâmetros os níveis de proteína C-reativa (PCR), calprotectina fecal e sintomas classificados pelo CDAI. A amostra incluiu 8 pacientes selecionados conforme critérios específicos de inclusão e exclusão, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Além da coleta de dados, foi realizada uma revisão da literatura dos últimos 20 anos em bancos de dados para fins comparativos, buscando compreender melhor os efeitos e a eficácia do Ustekinumabe/Stelara® em situações de falha terapêutica prévia.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Ustekinumabe; *Red Flags*; Terapia Biológica.

ABSTRACT

Crohn's disease (CD), an inflammatory bowel disease that can affect any part of the gastrointestinal tract, has been associated with multiple factors, including alterations in the immune system, changes in the intestinal microbiota, environmental factors, and genetic predisposition. With clinical manifestations ranging across a wide spectrum of symptoms and severity, CD has presented in different phenotypes, such as inflammatory, ulcerative, or stricturing, which are directly related to the disease's activity. Although there is no definitive cure, the treatment aimed to achieve sustained clinical remission, especially in moderate to severe cases, as defined by the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). The use of immunobiologics, such as Ustekinumab/Stelara®, an inhibitor of the CD pathogenic pathway, represented a therapeutic alternative for patients who did not respond to previous biological treatments. This observational, descriptive, cross-sectional, and retrospective study aimed to evaluate the benefits of using Ustekinumab/Stelara® in patients with moderate to severe CD who had failed prior biological therapies by analyzing medical records from a private clinic, using C-reactive protein (CRP) levels, fecal calprotectin, and symptoms classified by the CDAI as parameters. The sample included 8 patients selected according to specific inclusion and exclusion criteria, who signed the Informed Consent Form. In addition to data collection, a literature review of the last 20 years was conducted in databases for comparative purposes, aiming to better understand the effects and efficacy of Ustekinumab/Stelara® in cases of previous therapeutic failure.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Crohn's Disease; Ustekinumab; Red Flags; Biological Therapy.

1. INTRODUÇÃO

1.1. DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal com comprometimento de qualquer parte do trato gastrointestinal, de forma progressiva. Diversos fatores foram levantados como suas causas, como alterações no sistema imune, mudanças da microbiota intestinal, fatores ambientais e susceptibilidade genética (1). Afeta especialmente pacientes jovens, com idade inferior a 30 anos. Contudo, sua incidência em adultos de idade superior a esta tem se elevado, podendo ser explicada pela transição demográfica em países em desenvolvimento. Além disso, etnia parece ter papel em sua prevalência. Também há uma correlação aparente entre residência urbana e o desenvolvimento da doença. Diversos estudos falharam em demonstrar relação entre prevalência de Doença de Crohn e sexo (2).

A prevalência global de doença inflamatória intestinal tem apresentado relevante aumento desde os anos 200, com 0,1 a 58 casos por 100.00 habitantes anualmente, e a incidência da doença de Crohn varia entre 1 e 10 % em 100.000 (3).

1.2. QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

Os pacientes com doença de Crohn se apresentam em um amplo espectro de sintomas e gravidade, estritamente relacionado à atividade da doença e ao fenótipo da DC, sendo esse em sua forma inflamatória, ulcerativa ou estenosante (1).

Sua tríade clássica se caracteriza por dor abdominal, diarreia e perda ponderal. Outros sintomas como febre, anemia, disfagia e aparecimento de fístulas podem estar presentes, com sintomas sistêmicos apontando para a possibilidade da presença de abscesso (4).

Os sintomas extraintestinais de DC estão presentes em 43% dos pacientes, e podem afetar sistema musculoesquelético, cavidade oral, sistema oftalmológico, sistema hepatobiliar

e pele. Estas manifestações podem ser os primeiros sintomas da DC, sendo tipicamente migratórias e podendo persistir até mesmo após tratamento da mesma (5).

O início do diagnóstico é realizado com base nos achados da história clínica, exame físico e testes diagnósticos complementares. Também há *redflags* associados a índices, que levam à sistematização da suspeita clínica da doença. Tal índice apresenta alta especificidade e sensibilidade para a DC em pontuações superiores a oito, indicando necessidade de maiores investigações (1,6)

A colonoscopia, em conjunto com a endoscopia digestiva alta (EDA), a depender da localização da doença, continua sendo o padrão ouro para diagnosticar DC, juntamente à histopatologia, para confirmação diagnóstica. Os achados macroscópicos esperados são em sua maioria erosões com diâmetro superior a 0,5cm e úlceras longitudinais com padrão de pedra de calçamento, e microscópicos, com salteamento de locais inflamados (1,7)

Exames radiológicos demonstraram-se bons aliados no diagnóstico de fístulas e abscessos, podendo complementar a investigação por imagem da doença e suas complicações. A realização destes exames demonstra-se mais relevante principalmente quando há acometimento de intestino delgado (8).

Entre os exames laboratoriais, biomarcadores são ferramentas úteis para coletar maiores informações durante o manejo da doença. Testes sorológicos, como anticorpos antineutrofílicos citoplasmáticos (pANCA) e anticorpos anti- *Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs) podem ser utilizados para diferenciar a DC e colite ulcerativa (9). Já a calprotectina fecal, um complexo proteico que compõe a parede de neutrófilos e é liberada na presença de inflamação da parede do trato gastrointestinal, é extremamente útil para acompanhamento da atividade da doença, além de apresentar alta sensibilidade para seu diagnóstico. Uma ocorrência de valores acima de 250 configuram provável atividade de doença inflamatória (1,10).

1.3. CLASSIFICAÇÃO

Para classificação da DC segundo sua localização e comportamento é utilizada a classificação de Montreal que inclui idade ao diagnóstico, localização e comportamento da DC (17).

A classificação e avaliação da atividade da DC pode ser realizada utilizando-se um índice denominado CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*). Tal índice utiliza dados clínicos considerados nos últimos sete dias antes da avaliação, o peso e o nível de hematócrito do paciente. O valor total do somatório dos valores referentes a cada item classificará a doença em: Remissão (até 150 pontos), atividade leve (151 até 219 pontos), atividade moderada (220 até 450 pontos) e atividade grave (acima de 450 pontos) (16).

A atividade inflamatória da doença também pode ser avaliada em nível mais simplificado com um índice denominado *Harvey-Bradshaw*, que avalia sintomas de um único dia, e não de forma retrospectiva como o CDAI (15).

1.4. TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento clínico da Doença de Crohn consiste na indução da remissão clínica e manutenção da mesma sem necessidade de corticoterapia, o que se dá o nome de remissão clínica sustentada (13).

A estratégia atual para o tratamento denomina-se *Step Up*, na qual considera-se a classificação da gravidade da doença para avançar ou recuar no patamar do tratamento. Os patamares do tratamento clínico consistem respectivamente em: uso de budesonida e derivados salicílicos como primeira escolha de terapia para quadro leves, avançando na sequência para uso de corticoterapia e respectivamente para uso de imunossupressores, como azatioprina e metotrexate (13,14).

O último patamar do *Step Up* consiste na terapia biológica, reservado para casos graves e refratários. A escolha da terapia biológica utilizada deve levar em consideração a eficácia, o

acesso do paciente, o custo, a gravidade da doença e sua segurança de uso (13,14).

1.5. USTEQUINUMABE/STELARA®

O Ustequinumabe/Stelara® é um anticorpo humano IgG1 que bloqueia a subunidade p40 compartilhada pela IL-12 e IL-23 e, assim, inibe a ligação ao seu receptor na superfície de células T, células *natural killer* (NK) e células apresentadoras de antígenos, dessa forma, inibe as vias fundamentais para patogênese da DC (11).

Foi aprovado para uso em tratamento da doença de Crohn em 2018 e atualmente é indicado pra tratamento da DC ativa de moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à outros tipos de terapia (11,12).

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Geral

Avaliar os benefícios encontrados com o uso de Ustequinumabe/Stelara® em uma população específica de pacientes analisando níveis de calprotectina fecal e sintomas classificados pelo CDAI (Crohn's disease activity index) por meio de análise de prontuários de casos de vida real em uma clínica particular.

1.6.2. Específicos

Avaliar as taxas de sucesso no tratamento de pacientes diagnosticados com Doença de Crohn com uso de Ustequinumabe/Stelara®.

Comparar resultados do uso de Ustequinumabe/Stelara® na população específica de

uma clínica particular com o uso de outras terapias biológicas.

Comparar os achados dos pacientes submetidos ao tratamento com Ustequinumabe/Stelara® na clínica particular no grupo específico com os achados na literatura.

1.7. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal e retrospectivo avaliando-se prontuários de pacientes da Clínica Venâncio diagnosticados com Doença de Crohn em sua forma moderada a grave previamente falhados a terapia biológica e que obtiveram sucesso ao tratamento com Ustequinumabe/Stelara®.

As análises foram baseadas em parâmetros pré e pós tratamento com a droga proposta, comparando níveis de PCR, calprotectina fecal e sintomas classificados pelo CDAI.

Os dados do estudo foram obtidos por meio da análise de prontuários eletrônicos dos pacientes diagnosticados com Doença de Crohn e tratados com terapia biológica com uso de Ustequinumabe/Stelara®.

A amostra do estudo contou com 8 pacientes. Os pacientes foram contactados através de ligação telefônica e convidados a participar do estudo. Após, foram informados sobre os objetivos do estudo e será fornecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os que se interessaram em participar e concordarem em assiná-lo.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com doença de Crohn prévia classificada como moderada a grave previamente tratados com terapia biológica diferente de Ustequinumabe/Stelara® e que apresentaram falha ao tratamento. Os critérios de exclusão foram: pacientes com doença de Crohn prévia classificada como leve; pacientes que não cumpriram o tempo proposto da terapia com Ustequinumabe/Stelara®, pacientes não submetidos a nenhum tipo de tratamento biológico prévio.

Nenhuma outra intervenção foi realizada nos pacientes selecionados.

Os investigadores garantiram o sigilo e a confidencialidade dos dados obtidos durante e após o estudo. Os pesquisadores trataram a identidade com padrões profissionais de sigilo (Lei Geral de Proteção de Dados No 13.709/2018).

O presente estudo está vinculado à Faculdade de Medicina de Jundiaí e possui coparticipação a Clínica Venâncio, localizada na cidade de Jundiaí – São Paulo. Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Jundiaí, e apenas foi iniciado após aprovação da, indicando estar de acordo com diretrizes previstas na Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que define os aspectos éticos e legais das pesquisas envolvendo seres humanos.

Quanto às análises estatísticas, variáveis numéricas foram apresentadas por uma medida de tendência central (média ou mediana), seguida de sua respectiva medida de dispersão (desvio-padrão ou mínimo e máximo), a depender da distribuição dos dados coletados (se paramétrica ou não paramétrica). As análises foram realizadas com o suporte dos softwares R (versão: 3.6.3) e RStudio (versão: 1.2.5033). Foram utilizados também os pacotes em R: gridExtra (versão: 2.3), kableExtra (versão: 1.1.0) e tidyverse (versão: 1.3.0).

Para a revisão da literatura, foram selecionados artigos que abordem a classificação e tratamento da doença de Crohn e o uso de terapia biológica.

Para a seleção dos trabalhos foram utilizadas as bases de dados PUBMED, Scielo e UpToDate com as palavras-chave: doença de crohn, doença inflamatória intestinal, *red flags*, Ustekinumabe e terapia biológica. Serão selecionados trabalhos dos últimos vinte anos.

2. RESULTADOS

No presente trabalho foram avaliados 8 participantes entre 27 e 65 anos com diagnóstico de doença de Crohn caracterizada como moderada a grave pelo CDAI. Dentre os participantes, 7 eram do sexo feminino e 1 do sexo masculino.

Todos os participantes submetidos ao estudo haviam sido previamente tratados com

terapia biológica, entre eles: Infliximabe (anti TNF α), Vedolizumabe(anticorpos anti integrina) e Adalimumabe (Anticorpo monoclonal igG1).

Para analisar a estrutura de correlação utilizaremos a seguinte classificação
: Seja ρ o coeficiente de correlação.

- Se $\rho = 0$: Não há correlação entre as variáveis • Se $0 < \rho \leq 0.3$:
Relação Linear Fraca;
- Se $0.3 < \rho \leq 0.7$: Relação Linear Moderada;
- Se $0.7 < \rho < 1$: Relação Linear Forte;
- Se $\rho = 1$: Relação Linear Perfeita.

Lembrando que estamos analisando apenas relações lineares positivas, ou seja, se uma variável aumenta, a outra deve aumentar também.

As análises foram realizadas com o suporte dos softwares R (versão: 3.6.3) e RStudio (versão: 1.2.5033). Utilizamos também os pacotes em R: gridExtra (versão: 2.3), kableExtra (versão: 1.1.0) e tidyverse (versão: 1.3.0).

Em relação às estatísticas descritivas gerais têm-se oito participantes no total e a média de idade entre eles é de 43 anos. A média de valor de PCR antes do tratamento com Ustequinumabe/Stelara® foi de 16, com desvio padrão de 15,8 e 40 de diferença entre o maior e o menor registro. A média de valor de PCR após o tratamento com Ustequinumabe/Stelara® foi de 4 com desvio padrão de 3,6 e 11 de diferença entre o maior e o menor registro. As variáveis PCR anterior e PCR após tratamento possuem uma correlação de 0,6, indicando uma relação linear moderada. Em todos os participantes foi constatada a redução calprotectina fecal.

Vemos que o tratamento com reduziu valores de PCR e calprotectina fecal, indicando que esse tratamento seja efetivo. Porém os resultados desse relatório devem ser analisados e considerados com parcimônia devido ao baixo número de pacientes analisados.

Em relação às estatísticas descritivas por tipo de agrupamento:

- **Idade:** As variáveis Idade e PCR anterior ao tratamento possuem uma correlação de 0,6, indicando uma relação linear moderada. As variáveis idade e PCR após tratamento possuem uma correlação de 0,5, indicando uma relação linear moderada. O fator idade não parece influenciar no benefício do uso do Ustequinumabe/Stelara®.
- **Diagnóstico:** Para a variável de diagnóstico foi levada em consideração a localização e extensão de doença, tendo os seguintes preenchimentos de dados: Intestino delgado, intestino delgado de padrão estenosante, doença perineal e cólon. Para compararmos os diferentes de diagnósticos, consideramos os pacientes que tiveram outros diagnósticos distintos de Doença de Crohn - Delgado como 2.

Tabela 1 – Estatísticas descritivas entre diagnóstico considerando PCR antes do tratamento

Diagnostico	Qtd Pacientes	Média	Desvio Padrão	Range
1	4	16	15,2	34
2	4	16	15,8	40

Tabela 2 – Estatísticas descritivas entre diagnóstico considerando PCR após tratamento

Diagnostico	Qtd Pacientes	Média	Desvio Padrão	Range
1	4	3	1,7	3
2	4	4	3,6	11

Atentamos na tabela 1 que a média do PCR Anterior é igual entre os diagnósticos. Porém, os participantes com o diagnóstico Doença de Crohn localizada em intestino delgado é menos variado porque o desvio padrão e o range é menor nesses pacientes do que o visto em pacientes com outros diagnósticos.

Constatamos na tabela 2 que a média do PCR após tratamento é menor em pacientes com diagnóstico 1 do que nos outros diagnósticos e, aparentemente, é menos variado pois vemos que o desvio padrão e range são menores nesses casos. Para os participantes com

diagnóstico 1, as variáveis PCR anterior e PCR após tratamento possuem uma correlação de -0,5, indicando uma relação linear moderada e inversa, onde quando uma variável aumenta, a outra diminui.

Para os participantes com outros diagnósticos, as variáveis PCR anterior e PCR após tratamento possuem uma correlação de 0,6, indicando uma relação linear moderada.

- Tempo de tratamento:

Tabela 3 – Estatísticas descritivas entre Tempo de Tratamento com Ustequinumabe considerando PCR anterior ao tratamento

Tempo Tratamento Stelara	Qtd Pacientes	Média	Desvio Padrão	Range
8	4	9	5,0	11
12	4	22	21,1	39

Tabela 4 – Estatísticas descritivas entre Tempo de Tratamento com Ustequinumabe considerando PCR após tratamento

Tempo Tratamento Stelara	Qtd Pacientes	Média	Desvio Padrão	Range
8	4	3	1,1	2
12	4	4	5,3	11

Atentamos na tabela 3 que a média do PCR anterior é distinta entre os tempos de tratamento, onde os participantes que ficaram 8 semanas em tratamento tem média menor, com menor variabilidade, em relação aos que tiveram 12 semanas de tratamento. Constatamos na tabela 4 que a média do PCR Após Stelara é menor em participantes com 8 semanas de tratamento com menor variabilidade, constatados nos valores baixos de desvio padrão e range, em relação aos participantes com 12 semanas de tratamento. Para os participantes com 8 semanas de tratamento, as variáveis PCR anterior e PCR após tratamento possuem uma correlação de 0,4, indicando uma relação linear moderada. Para os participantes com 12 semanas de tratamento, as variáveis PCR anterior e PCR após tratamento possuem uma correlação de 0,6, indicando uma

relação linear moderada.

- Sintomas: Para a variável de sintomatologia temos os seguintes preenchimentos: Em melhora (1) e Assintomático (2)

Tabela 5 – Estatísticas descritivas entre sintomas considerando PCR anterior ao tratamento

Sintomas	Qtd Pacientes	Média	Desvio Padrão	Range
1	3	19	16,3	30
2	5	14	17,0	40

Tabela 6 – Estatísticas descritivas entre sintomas considerando PCR após tratamento

Sintomas	Qtd Pacientes	Média	Desvio Padrão	Range
1	3	3	1,9	3
2	5	4	4,5	10

Atentamos na tabela 5 que a média do PCR anterior é distinta entre os sintomas, onde os participantes que estão em melhora tem média maior e menor variabilidade. Já os participantes que estão assintomáticos tem média de anterior menor do que os em melhora mas com maior variabilidade entre si.

Constatamos na tabela 6 que a média do PCR após tratamento é menor nos participantes em melhora do que em assintomáticos, além de apresentar menor variabilidade, constatados nos valores baixos de desvio padrão e range.

Esses resultados indicam que o Ustequinumabe/Stelara® pode ser um bom tratamento pois reduz o PCR independente dos sintomas.

Para os participantes em melhora dos sintomas, as variáveis PCR anterior e PCR após tratamento possuem uma correlação de -0,9, indicando uma relação linear forte e inversa, onde quando uma variável aumenta, a outra diminui.

Para os participantes assintomáticos, as variáveis PCR anterior e PCR após o tratamento possuem uma correlação de 1, indicando uma relação linear forte.

5. DISCUSSÃO

A escolha da terapia para paciente com diagnóstico de doença de Crohn leva em consideração alguns fatores como localização da doença, tipo de posologia, manifestações intestinais e extraintestinais, acesso do paciente e eficácia e segurança da droga utilizada.

O uso de anticorpos tem se mostrado promissor no que se diz respeito à remissão da atividade da Doença de Crohn. A evolução do conhecimento sobre o mecanismo do sistema imunológico relacionado com o caráter inflamatório da doença em questão é propícia para a melhor escolha do imunobiológico utilizado.

O Ustequinumabe/Stelara® possui ação dirigida para inibir IL-12 E IL-23, prevenindo a diferenciação e expansão clonal de subtipos de células T e promovendo regulação negativa de citocinas inflamatórias.

A análise dos resultados do presente trabalho demonstrou que o uso de Ustequinumabe/Stelara® apresentou resultados favoráveis em pacientes previamente tratados quando analisados os sintomas do CDAI e os níveis de PCR e Calprotectina Fecal.

Um ensaio clínico randomizado UnitI-IM-UnitI foi realizado em 2016 utilizando Ustequinumabe/Stelara® vs placebo em paciente com doença de Crohn moderada a grave. A resposta clínica na sexta semana foi significativamente mais alta naqueles que receberam a droga na dose de pelo menos 130 mg. além de comprovar que o uso subcutâneo da droga na fase de manutenção mantém a remissão clínica em pacientes que obtiveram boa resposta na fase de indução (18).

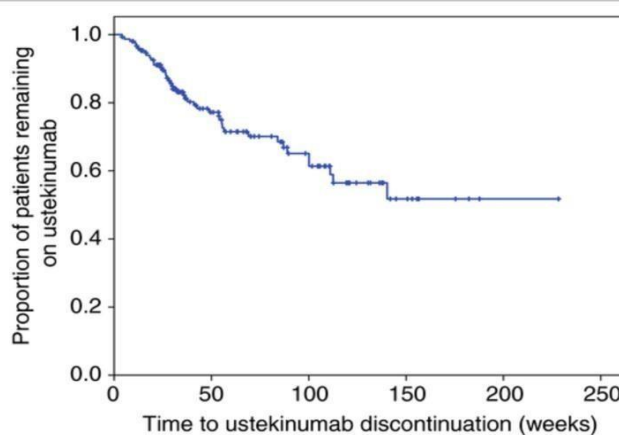
Kubesch et al. (2019) em um estudo retrospectivo de vida real confirmou benefícios a longo prazo com o uso de Ustequinumabe/Stelara® quando comparados níveis das mesma proteínas inflamatória utilizadas nesse estudo. Nesse estudo foram avaliados 180 pacientes, sendo que 96,2% desses foram expostos previamente a terapia com Infliximabe e 34,4% foram submetidos a terapia com Infliximabe e Vedolizumabe. Avaliados na oitava semana, 51 pacientes

apresentaram resposta ao uso de UTQ e 25 pacientes estavam em remissão clínica da doença. Aproximadamente 30,1% dos pacientes apresentaram melhora dos sintomas clínicos sem uso de corticoesteróides (19).

Outro estudo retrospectivo publicado em 2017 analisou 167 pacientes tratados com terapia biológica prévia sem resposta satisfatória e que foram posteriormente

submetidos ao tratamento com Ustequinumabe/Stelara®, analisando critérios clínicos, radiológicos e endoscópicos, comprovando que Ustequinumabe/Stelara® apresentou bons efeitos no tratamento dessa população. O estudo também avaliou a persistência dos efeitos de UTQ a longo prazo e a média de descontinuidade de uso da droga ao longo das semanas, representada na curva presente na Figura 1 (20):

Figura 1 – Curva de Kaplan - Meier demonstrando a persistência da droga nos 167 pacientes tratados.



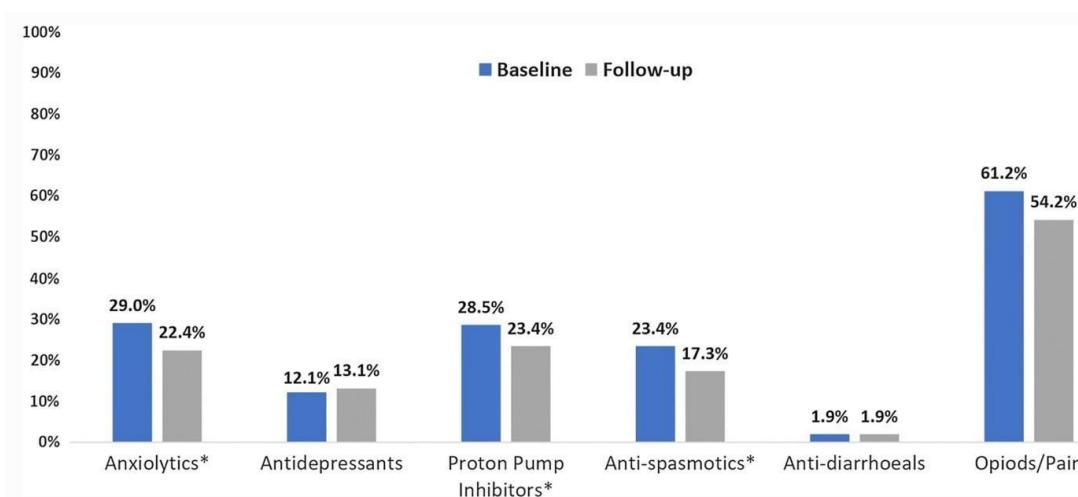
Fonte: Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, *et al.* (2017).

O estudo também avaliou a segurança do uso de UTQ frente aos eventos adversos da mesma. O evento adverso mais comum (12% dos pacientes) foi infecção, em especial do trato respiratório superior. Eventos adversos graves, classificados como os que requereram hospitalização ou descontinuidade do uso de UTQ ocorreram em 11 pacientes. A necessidade de descontinuar com o uso de UTQ deu-se em sua maioria por intolerância aos componentes da

medicação. Nenhuma morte diretamente relacionada com o UTQ foi relatada, apenas um paciente foi a óbito por exacerbação de doenças secundárias, não relacionadas com o início da terapia (20).

Obrando et al. (2020) acompanhou 214 pacientes com diagnóstico de doença de Crohn há mais de 12 meses em uso de outro tipo de terapia e comparou a introdução e seguimento do tratamento com Ustequinumabe/Stelara®. Resultados mostraram que a sintomatologia era persistente com outros tipos de terapia e que a introdução do Ustequinumabe/Stelara® esteve associada com a redução dos sintomas, bem como diminuição do número de atendimentos médicos e de internação hospitalar (21). A Figura 2 mostra a comparação do uso de medicações para sintomatologia associada à doença de Crohn antes e após follow up com uso de UTQ.

Figura 2 – Gráfico de barras comparando uso de sintomáticos antes e após *follow up* (terapia com UTQ) (21)



Fonte: Obando, C., Ding, Z., Muser, E. *et al.* (2020).

Claire Liefferinckx *et al.* (2019) realizou um estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico com 152 pacientes expostos a pelo menos um tipo de terapia farmacológica antes do uso do Ustequinumabe/Stelara®. Dos 152 pacientes, 142 pacientes conseguiram ser avaliados na 8ª semana de tratamento, os demais foram excluídos do seguimento devido a não

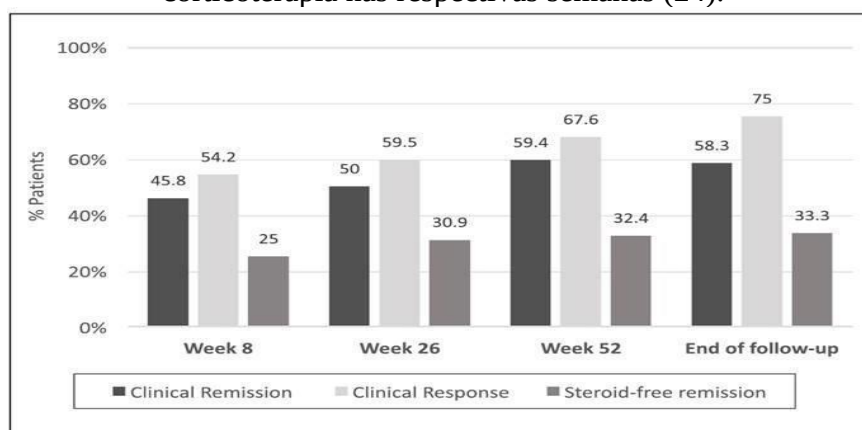
responsividade ao tratamento (n=7) e eventos adversos, sendo esses artralgia e mialgia (n=1), perda de seguimento (n=1) e decisão do paciente em descontinuar o estudo (n=1). O índice de proteína C reativa foi avaliado em 140 pacientes, apresentando decréscimo importante. O valor médio de PCR no início do estudo era de 16.1 (com intervalo de confiança entre 10.6 a 28.8) e apresentou queda para 8.5 na 8ª semana (com intervalo de confiança entre 3.9 e 14). O estudo comprovou a eficácia do uso de Ustequinumabe/Stelara® nesse grupo de pacientes, em especial em grupos previamente tratados com Infliximabe e Vedolizumabe, e mostrou-se satisfatório quanto à ocorrência de sintomas adversos, não sendo relatado nenhum evento adverso grave (22).

Recentemente, em 2022, realizou-se um estudo retrospectivo multicêntrico brasileiro em pacientes com diagnóstico de doença de Crohn, predominantemente aqueles que apresentaram-se refratários a terapia biológica, levando em consideração resposta nas semanas 8, 24 e 56. Inicialmente, 245 pacientes foram incluídos no estudo, sendo que 86,5% desses já haviam sido tratados com terapia biológica. A proporção de pacientes com resposta clínica na semana 8 foi de 79,1%.

Ao final do estudo, 59,3% dos pacientes apresentaram resposta clínica sustentada sem o uso de corticoesteróides. O estudo mostrou eficácia e segurança no uso da droga, independentemente da falha terapêutica a outros tipos de biológicos (23).

Paula et al. (2022) publicou um estudo retrospectivo observacional em dois centros brasileiros de manejo de doença de Crohn, mostrando desfechos favoráveis em relação à remissão clínica em pacientes que fizeram uso de Ustequinumabe/ Stelara®. O estudo incluiu 74 pacientes, sendo que 85,1% desses foram previamente expostos a terapia com Anti-TNF. A figura abaixo mostra os índices de resposta e remissão clínica e resposta clínica sustentada sem uso de corticoterapia do estudo (24).

Figura 3 – Gráfico de barras mostrando resposta e remissão clínica e resposta sustentada sem corticoterapia nas respectivas semanas (24).



Fonte: Castro PCS, *et al.* (2022).

Audrey Bennet *et al.* (2020) avaliou a resposta de Ustekinumabe/Stelara® em pacientes com doença de Crohn refratária levando em consideração achados clínicos e endoscópicos comprovando melhora dos achados endoscópicos em 68% dos pacientes. A Figura 4 mostra tabela comparando valores de PCR e índices de sintomas (*Harvey-Bradshaw Index e Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) antes e após tratamento com UTQ (25).

Figura 4 – Tabela comparativa de PCR e índices de sintomas clínicos antes e após UTQ (25)

		All Ustekinumab Patients (n = 96)	Subset of Refractory Patients (n = 31)
CRP, median (range)	Before ustekinumab	7.8 (0, 187.56)	10 (2, 187.6)
	After ustekinumab	5.4 (0, 127.5)**	5.5 (0.1, 3.5)
HBI, median (range)	Before ustekinumab	6 (0, 27)	6 (0, 19)
	After ustekinumab	5 (0, 22)	4.5 (0, 22)
SIBDQ, median (range)	Before ustekinumab	46 (12, 70)	45 (12, 68)
	After ustekinumab	47 (10, 69)**	45 (10, 67)

Fonte: Audrey Bennett, MD, Lauren Evers Carlini, MD, Caroline Duley, NP, Ailish Garrett, NP, Kim Annis, PA, Julianne Wagnon, NP, Robin Dalal, MD, Elizabeth Scoville, MD, Dawn Beaulieu, MD, David Schwartz, MD, Sara Horst, MD. (2020).

O estudo ENEIDA (2020) avaliou a efetividade do uso de Ustequinumabe/ Stelara® com as doses recomendadas em 305 pacientes, analisando resultados a curto prazo em relação à proteínas inflamatórias e sintomatologias clínicas. Resultados avaliados na 8ª semana de tratamento mostraram normalização dos níveis de calprotectina fecal em 46% dos pacientes e normalização dos valores de PCR em 35%, valores esses potencializados na avaliação secundária na 14ª semana de tratamento com UTQ. Além da queda de marcadores inflamatórios, 47% dos pacientes apresentaram remissão clínica satisfatória já na 8ª semana e 12% apresentaram resposta clínica satisfatória com poucos sintomas (IHB com queda maior ou igual a 3). Esses dados estão representados na Figura 5 em forma de gráfico. Os resultados mostraram-se favoráveis levando-se em conta a população refratária. O baixo índice de eventos adversos foi compatível com os demais achados na literatura (26).

Figura 5 – Gráfico de barras mostrando índice de remissão e resposta clínica e dados de marcadores inflamatórios após uso de UTQ (30).

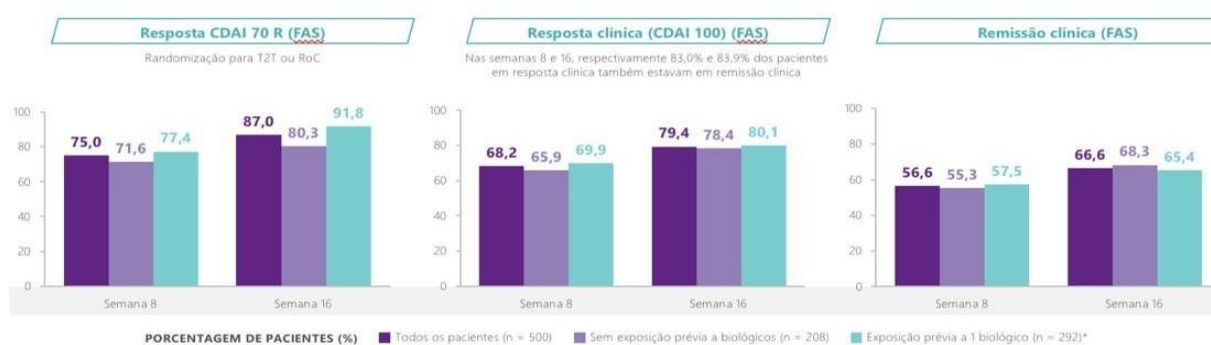


Fonte: Iborra M, *et al.* (2019).

O estudo *STARDUST* foi o primeiro ensaio randomizado *treat to target* (tratar visando um alvo) em comparação com tratamento tradicional analisando desfechos endoscópicos e comparando índice CDAI pré e pós tratamento tendo como resultado final (análise após 48

semanas) uma resposta melhor quando comparado ao tratamento padrão. Os resultados do estudo foram apresentados distinguindo-se pacientes com e sem exposição a biológico prévio. Os resultados foram semelhantes nas duas populações, como mostra a Figura 6 (27).

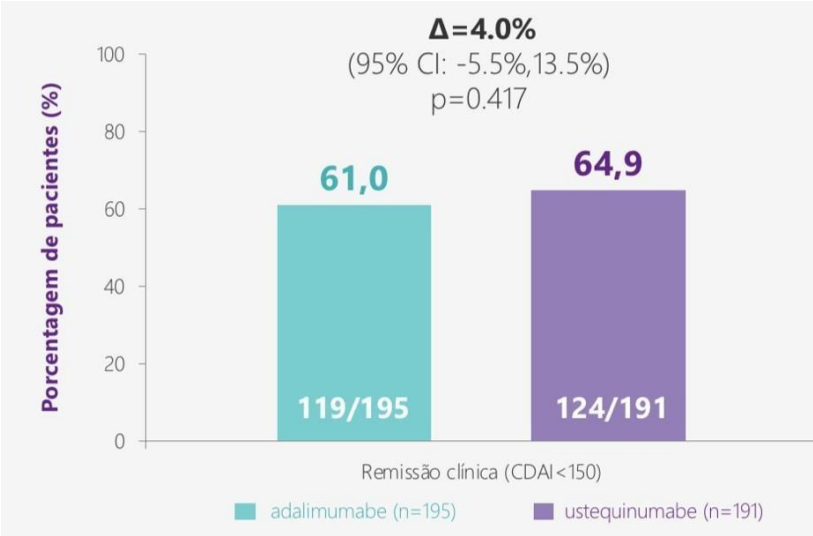
Figura 6 – Resposta e remissão clínica ao uso de UTQ conforme estudo *STARDUST* (32).



O estudo SEAVUE (*Safety and Efficacy of Adalimumabe vs Ustequinumabe at one Year*) comparou eficácia de Adalimumabe e UTQ em 1 ano em pacientes sem terapia biológica prévia. Embora os critérios de inclusão para a população estudada tenha características distintas da apresentada no presente estudo dessa discussão, o SEAVUE comprovou eficácia do UTQ com remissão clínica em 64,9% dos pacientes

com DC grave na semana 52, uma resposta clínica superior quando comparada com o uso do Adalimumabe, como mostra a Figura 7, reforçando o benefício do uso de UTQ em pacientes com doença de Crohn grave. Além da análise de eficácia, o estudo analisou o perfil de segurança do uso de ambas as drogas ao fim da 52ª semana como mostra a tabela contida na Figura 8. O UTQ apresentou menor porcentagem de eventos adversos e reações locais quando comparado ao Adalimumabe (28).

Figura 7 – Taxas de remissão clínica do estudo SEAVUE na semana 52 (31)



Fonte: Sands B, *et al.* (2020).

Figura 8 – Perfil de segurança favorável ao uso de UTQ na 52ª semana (29).

	adalimumabe*	ustekinumabe
Número de pacientes	195	191
Duração média do acompanhamento (semanas)	45.8	47.6
Número médio de administrações do agente do estudo	28.0	29.0
Pacientes com ≥1, n (%)		
Eventos adversos	152 (77.9%)	153 (80.1%)
Eventos adversos graves	32 (16.4%)	25 (13.1%)
Eventos adversos graves com piora da DC	14 (7.2%)	5 (2.6%)
Eventos adversos que levaram à descontinuação do agente do estudo	22 (11.3%)	12 (6.3%)
Infecções	79 (40.5%)	65 (34.0%)
Infecções graves	5 (2.6%)	4 (2.1%)
Óbitos	0**	0
Malignidades	1 (0.5%)*	0
Eventos adversos relacionados à infusão ^b	6 (3.1%)	3 (1.6%)
Reações no local da injeção	20 (10.3%)	2 (1.0%) com UST ativo 4 (2.1%) PBO, 6 (3.1%) total

Fonte: Sands B, *et al.* (2021).

A literatura encontrada em revisão corrobora os resultados do presente estudo, reforçando o benefício do uso de Ustekinumabe/Stelara® em paciente com doença de Crohn classificada

como moderada a grave quando avaliados os sintomas e os níveis de proteínas inflamatórias, sobretudo naqueles que apresentaram-se refratários a outros tipos de terapia biológica. Os estudos encontrados em literatura são condizentes com o perfil de segurança do uso da droga em questão.

3. CONCLUSÃO

O uso de Ustequinumabe/Stelara® em paciente com doença de Crohn moderada a grave tem se mostrado promissor quando avaliados os sintomas clínicos avaliados pelo CDAI e os níveis de PCR e Calprotectina fecal. Pacientes submetidos a esse tipo de terapia, sobretudo os que já apresentaram falha no uso de outra terapia biológica, beneficiam-se de uma melhor qualidade de vida em detrimento dos sintomas.

Apesar do avanço dos estudos em relação ao uso de terapia biológica, o Ustequinumabe/Stelara® continua sendo uma terapia de alto custo e não disponibilizada em sistemas públicos de saúde, restringindo seu uso a uma determinada população e justificando a escassez de estudos de vida real em relação ao uso da droga.

O N do estudo é limitante por razões citadas acima, porém justificável uma vez que o mesmo foi avaliado em centro único, apresentando um bom resultado nos pacientes analisados em concordância com a literatura encontrada.

4. REFERÊNCIAS

1. Roda G, Chien NgS, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Crohn's disease. Nat Rev Dis Primers. 2020 Apr 2;6(1):22. doi: 10.1038/s41572-020-0156-2. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2020 Apr 6;6(1):26. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2020 May 20;6(1):42. Erratum in: Nat Rev Dis Primers. 2020 Jun 19;6(1):51. PMID: 32242028.
2. Jie Z, Siew CNg, Yuan L, Fengming Y, Jin L, Limin Y, Kaifang Z, Zili D, Meng D,

Yijuan D, Min S, Qingtao M, Xiangming F, Huimin L, Zhaohong S, Rui Z, Ming X, Qingming W, Zhifan X, Wencheng Z, Langiong D, Kamm MA, Bing X. First Prospective, Population-Based Inflammatory Bowel Disease Incidence Study in Mainland of China: The Emergence of “Western” Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013 Aug 1;19(9):1839-45, <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31828a6551>

3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):e56. PMID: 29050646.

4. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, Peyrin-Biroulet L, Cullen GJ, Daperno M, Kucharzik T, Rieder F, Almer S, Armuzzi A, Harbord M, Langhorst J, Sans M, Chowers Y, Fiorino G, Juillerat P, Mantzaris GJ, Rizzello F, Vavricka S, Gionchetti P; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3-25. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw168. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27660341.

5. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019 Jan;8(1):4-15. doi: 10.21037/tp.2019.01.06. PMID: 30881893; PMCID: PMC6382501.

6. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul;92(7):1088-103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28601423.

7. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jun;105(6):1240-8; quiz 1249. doi: 10.1038/ajg.2009.713. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20029412.

8. Fiorino G, Morin M, Bonovas S, Bonifacio C, Spinelli A, Germain A, Laurent V, Zallot C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Prevalence of Bowel Damage Assessed by Cross-Sectional Imaging in Early Crohn's Disease and its Impact on Disease Outcome. *J Crohns Colitis*. 2017 Mar 1;11(3):274-80. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw185. PMID: 27799269.

9. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or

unnecessary toys? Gut. 2006 Mar;55(3):426-31. doi: 10.1136/gut.2005.069476. PMID: 16474109; PMCID: PMC1856093.

10. Gu P, Kapur A, Li D, Haritunians T, Vasiliauskas E, Shih DQ, Targan SR, Spiegel BM, McGovern DP, Black JT, Melmed GY. Serological, genetic and clinical associations with increased health-care resource utilization in inflammatory bowel disease. J Dig Dis. 2018 Jan;19(1):15-23. doi: 10.1111/1751-2980.12566. PMID: 29251413; PMCID: PMC6023617.

11. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Panaccione R. Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. J Inflamm Res. 2018 Feb 8;11:35-47. doi: 10.2147/JIR.S157358. PMID: 29445293; PMCID: PMC5810512.

12. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johanss J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI- IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17;375(20):1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773. PMID: 27959607.

13. Gomollón F, Dignass A, Annese V et al. 3rd European evidence-based consensus: diagnosis and management of Crohn's disease: Part 1: diagnosis and medication. J Crohn's Colitis. 2017;11:3-25.

14. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol [Internet]. 2010 Jul;47(3). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000300019>

15. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980 Mar 8;1(8167):514. doi: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1. PMID: 6102236.

16. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976 Mar;70(3):439-44. PMID: 1248701.

17. Bechara CS, Lacerda Filho A, Ferrari MLA, Andrade DAR, Luz MMP, Silva RG.

Montreal classification of patient operated for Crohn's disease and identification of surgical recurrence predictors. Rev Col Bras Cir [Internet]. 2015 Mar;42(2). Available from: <https://doi.org/10.1590/0100-69912015002006>.

18. Brazilian Study of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol 2010;47:3.

19. Kubesch A, Rueter L, Farrag K, Krause T, Stienecker K, Hausmann J, Filmann N, Dignass A, Stein J, Blumenstein I. Short and Long-Term Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease: Real-World Data from a German IBD Cohort. J. Clin. Med. 2019;8:2140. <https://doi.org/10.3390/jcm812214>

20. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45:1232-43. <https://doi.org/10.1111/apt.14053>.

21. Obando C, Ding Z, Muser E. et al. Persistence, Dose Titration, and Health Care Resource Utilization Among Crohn's Disease Patients Treated With Ustekinumab: A Real-World Analysis in the United States. Adv Ther. 2020 Mar 19;37:2127-43. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01276-3>.

22. Liefferinckx C, Verstockt B, Gils A, Noman M, Kemseke C, Macken E, Vos M, Moerkercke W, Rahier JF, Bossuyt, Joris Dutré, Evelien H, Staessen D, Peeters H, Hootegem P, Louis E, Franchimont D, Baert F, Vermeire S; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research and Development Group [BIRD group]. Long-term Clinical Effectiveness of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease Who Failed Biologic Therapies: A National Cohort Study. J Crohns Colitis. 2019 Oct 28;13(11):1401-9. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz080>

23. Parra RS, Chebli JMF, Queiroz NSF, et al. Long-term effectiveness and safety of ustekinumab in bio-naïve and bio-experienced anti-tumor necrosis factor patients with Crohn's disease: a real-world multicenter Brazilian study. BMC Gastroenterol. 2022 Apr 22;22(1):199. Doi: 10.1186/s12876-022-02280-3

24. Castro PCS, et al. Ustekinumab in crohn'sdisease management: a brazilian observational study. *Arq Gastroenterol* [online]. 2022;59(4):501-7. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202204000-89>. Epub 14 Nov 2022. ISSN 1678- 4219.

25. Audrey Bennett, MD, Lauren Evers Carlini, MD, Caroline Duley, NP, Ailish Garrett, NP, Kim Annis, PA, Julianne Wagnon, NP, Robin Dalal, MD, Elizabeth Scoville, MD, Dawn Beaulieu, MD, David Schwartz, MD, Sara Horst, MD. A Single Center Experience With Long-Term Ustekinumab Use and Reinduction in Patients With Refractory Crohn Disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2020 Jan;2(1):otaa013. <https://doi.org/10.1093/crocol/otaa013>

26. Iborra M, Beltrán B, Fernández-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, Gutiérrez A, Sierra-Ausin M, Mesonero F, Ferreira-Iglesias R, Hinojosa J, Calvet X, Sicilia B, González-Muñoz C, Antolín B, González-Vivo M, Carbajo AY, García-López S, Martín-Cardona A, Surís G, Martín-Arranz MD, de Francisco R, Cañete F, Domènech E, Nos P; GETECCU group (Grupo Español de trabajo de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa). Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Sep;52(6):1017-30. doi: 10.1111/apt.15958. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32770851.

27. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, Nazar M, LeBars M, Lahaye M, Ni L, Bravata I, Lavie F, Daperno M, Lukáš M, Armuzzi A, Löwenberg M, Gaya DR, Peyrin-Biroulet L; STARDUST study group. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;7(4):294-306. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00474-X. Epub 2022 Feb 1. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Apr;7(4):e8. PMID: 35120656

28. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, Greenspan A, Allez M, Danese S, Hanauer SB, Jairath V, Kuehbach T, Lewis JD, Loftus EV Jr, Mihaly E, Panaccione R, Scherl E, Shchukina OB, Sandborn WJ; SEAVUE Study Group. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022 Jun 11;399(10342):2200-11. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00688-2. PMID: 35691323.

29. Sands B, et al. 77Sd Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the seaquest study. Apresentação oral DOW 2021- Clinical.
30. Iborra M, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(3):278-288.
31. Sands B, et al. 775d Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the seaquest study. Apresentação oral DDW 2021- Clinical Science Late-Breaking Abstract Plenary And endoscopis, response to ustekinumab in Crohn's disease: Week 16 interim analysis of the STARDUST trial, Apresentado no ECCO 2020.
32. Sands B, et al. 775d Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate-to-severe Crohn's disease: the seaquest study. Apresentação oral DDW 2021- Clinical Science Late-Breaking Abstract Plenary And endoscopis, response to ustekinumab in Crohn's disease: Week 16 interim analysis of the STARDUST trial, Apresentado no ECCO 2020.