

POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

**Ustekinumabe para o
tratamento da Doença de Crohn
e Retocolite Ulcerativa moderada
a grave em crianças e
adolescentes, após falha,
intolerância ou contra-indicação
a um anti-TNF**

GEDIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

Editores/Revisores

Eduardo Garcia Vilela
Rogério Saad Hossne

**Ustekinumabe para o tratamento da Doença de Crohn e
Retocolite Ulcerativa moderada a grave em crianças e
adolescentes, após falha, intolerância ou contra-
indicação a um anti-TNF.**



São Paulo/SP – 2025



 WWW.GEDIIB.ORG.BR

Copyright © 2025 por Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB).

Todos os direitos reservados ao GEDIIB.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 239 - 10º andar
CEP 01452-000 - São Paulo – SP
wwwgediib.org.br • contato@gediib.org.br

Coordenação Editorial
Fátima Lombardi

Projeto Gráfico e Produção
Roberta Kawashima

*É expressamente proibida a reprodução desta obra,
no todo ou em partes, sem a autorização do GEDIIB.
Este livro é subsídio científico exclusivamente para médicos.*

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Koshio, Maraci Rodrigues

Ustequinumabe para o tratamento da Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa moderada a grave em crianças e adolescentes, após falha, intolerância ou contra-indicação a um anti-TNF / Maraci Rodrigues Koshio, Michela Cynthia da Rocha Marmo, Elizete Aparecida Lomazi. -- São Paulo : GEDIIB, 2025.

ISBN 978-85-65905-08-4

1. Doença de Crohn 2. Gastroenterologia - Tratamento 3. Medicamentos 4. Saúde I. Marmo, Michela Cynthia da Rocha. II. Lomazi, Elizete Aparecida. III. Título.

25-300877.0

CDD-616.33

NLM-WI-141

Índices para catálogo sistemático:

1. Gastroenterologia : Tratamento : Medicina 616.33

Henrique Ribeiro Soares - Bibliotecário - CRB-8/9314

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

WWW.GEDIIB.ORG.BR

***Autores: Maraci Rodrigues Koshio,
Michela Cynthia da Rocha Marmo, Elizete
Aparecida Lomazi***

Revisores: Eduardo Garcia Vilela e Rogerio Saad Hossne

Na DC pediátrica (DCp), drogas biológicas são recomendadas como primeira linha de tratamento nas situações em que há médio e alto de risco de evolução desfavorável. Essas condições incluem a ausência de resposta clínica à indução de remissão na semana 12 de tratamento, cortico-dependência e/ou cortico-resistência, atraso de crescimento, doença extensa, presença de úlceras profundas, doença perianal, fenótipo estenosante ou fistulizante (1). Na RCU pediátrica (RCUp), a escolha inicial da terapia clínica avançada é indicada de acordo com a gravidade clínica do paciente a partir das classificações moderada e grave, de acordo com o índice de atividade da RCUp (PUCAI), refratariedade ao imunossupressor, cortico-dependência e/ou cortico-resistência, ou na colite aguda grave não respondedora ao corticoide intravenoso. Na doença inflamatória intestinal (DII)-Não Classificada a abordagem terapêutica é semelhante à RCUp quando o acometimento é limitado ao cólon, mas com flexibilidade para ajustes conforme evolução clínica (1).

Os alvos terapêuticos determinados pelo STRIDE II recomendam almejar metas de resposta terapêutica de forma que o tratamento de DII deve ser frequentemente monitorado e reavaliado (2). Tais recomendações se estendem para os pacientes com doença inflamatória intestinal pediátrica (DIIp) e uma vez que não são alcançadas com terapias convencionais ou avançadas previstas na faixa etária pediátrica, considera-se iniciar terapias *off label*. Entre as terapias avançadas, apenas o infliximabe e o adalimumabe estão aprovados pelas principais agências reguladoras, ANVISA, FDA e EMA, para crianças acima de 6 anos de idade. Em relação às terapias *off label*, existem estudos de coortes pediátricas que avaliaram tais medicamentos em DII moderadas a graves e refratárias aos anti-TNF. O Ustequinumabe (UST) está nessa posição na terapia da DIIp.

Os argumentos para se discutir o uso do UST no tratamento da DCp e RCUp moderada a grave após falha, intolerância ou contra-indicação ao anti-TNF, especificamente, induzem aumento das taxas de incidência e prevalência da DIIp em todo o mundo, incluindo o Brasil, maior gravidade, extensão, frequência de cortico-dependência e/ou cortico-resistência, maior frequência de falha primária aos anti-TNF e maiores taxas de cirurgia na DIIp.

O UST é um anticorpo monoclonal que se liga a subunidade p40 das interleucinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, que modulam a função da célula T CD4+,

a produção de proteínas inflamatórias como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e a proteína quimiotática de monócitos (3).

Reportamos nesse documento as principais conclusões referentes a 21 estudos publicados entre 2019 e 2025, 18 retrospectivos e 3 prospectivos, envolvendo pacientes pediátricos com DIIs. Doze estudos foram multicêntricos e 9 de centro único, 2 estudos randomizados e duplos-cegos. A maioria dos pacientes avaliados era refratário ao anti-TNF (sem resposta primária ou perda de resposta), alguns pacientes foram expostos a até a três biológicos.

O estudo de fase 3 UNITI Jr, realizado por Greef e col., 2025 (4), avaliou segurança e farmacocinética do UST no tratamento de indução por via endovenosa sem grupo controle, seguida de manutenção por via subcutânea, randomizada sob a forma de duplo-cego a cada 8 ou 12 semanas, até a semana 52. Os pacientes tinham DC moderada a grave, idade inferior a 18 anos, peso corporal > 40 kg, PCDAI > 30 e histórico de resposta inadequada ou intolerante ao Anti-TNF ou ao vedolizumabe (VDZ), ou ao corticoide ou imunossupressor. As avaliações preliminares mostraram que a resposta clínica (PCDAI < 12,5) e a remissão clínica (PCDAI < 10) foram obtidas na semana 8, em, respectivamente, 94% e 52% dos pacientes. A resposta clínica, livre de corticoide, com doses a cada 8 ou a cada 12 semanas na semana 52 da manutenção, foi obtida em 52,2% e 60% e remissão clínica em 43,5% e 60% dos pacientes, respectivamente. A resposta endoscópica, nas semanas 16 e 52 foi de 29,8% e 25,5%, respectivamente. Não houve óbito, malignidade, tuberculose ou infecções oportunistas. Durante o período de manutenção, 8 participantes (16,7%) apresentaram >1 eventos adversos graves, incluindo exacerbação da DC, diarreia sanguinolenta, cirurgia de fístula perianal, piora da gastrite por infecção a *Aeromonas*, elevação das enzimas hepáticas, síncope, tentativa de suicídio e fratura de clavícula. Os autores concluíram que o UST foi eficaz e seguro na indução e na manutenção da remissão na semana 52 na DC ativa pediátrica moderada a grave.

O estudo UniStar publicado por Tumer e col. em 2024 (5), traz evidências importantes sobre o uso de UST em DCp. Trata-se de um estudo internacional, multicêntrico, randomizado e duplo-cego que avaliou a eficácia, segurança, imunogenicidade e a farmacocinética ao longo de 240 semanas em 34 crianças. A população estudada incluiu pacientes pediátricos com DC moderada a grave ativa,

estratificados por peso corporal, sendo que 91% da amostra era previamente exposta a biológicos. O protocolo aplicou a Infusão intravenosa com dose baixa (3 mg/kg se < 40 kg; 140mg se > 40kg), ou alta dose (9mg/kg se < 40kg ou 390 mg se >40kg) a cada 8 semanas até a semana 240. Remissão clínica até a semana 48 foi obtida em 41,2% dos participantes, 29,2% normalizaram os valores de proteína C reativa (PCR). Os eventos adversos mais comuns foram infecções (n = 28) e distúrbios gastrointestinais (n = 26). Os eventos adversos graves foram a piora da DC (n = 6). Apenas um paciente apresentou anticorpos detectáveis para UST. Em relação a farmacocinética, as concentrações séricas foram consistentes até semana 240. Devemos considerar que os dados sugerem que a eficácia e farmacocinética do UST em pacientes pediátricos com DC são comparáveis às relatadas em adultos, o que pode abrir caminho para uma aprovação mais ampla da medicação no contexto pediátrico pelas agências reguladoras. Contudo, o tamanho amostral relativamente pequeno (34 pacientes na extensão de longo prazo) pode limitar a generalização dos resultados.

O estudo canadense de Dhaliwal e col. em 2021 (6) avaliou, prospectivamente, por 52 semanas, o uso do UST em RCUp refratária a outros biológicos. O estudo utilizou PUCAI < 10 sem esteroides por um período igual ou maior que 4 semanas como critério de remissão. A taxa de remissão clínica livre de corticoide (RCLC), na semana 52, foi de 44%, o que indica boa eficácia. Os pacientes que haviam falhado apenas com anti-TNF tiveram uma taxa de remissão maior (69%) do que aqueles que falharam também com VDZ (17%), sugerindo que o histórico de falha terapêutica pode influenciar a resposta ao UST. Os níveis séricos do UST foram medidos e mostraram concentrações mais altas com administração a cada 4 semanas em comparação com a cada 8 semanas, embora uma maior exposição não tenha necessariamente aumentado as taxas de remissão. Nenhum evento adverso grave foi associado ao UST. Cinco pacientes descontinuaram UST após a indução intravenosa, incluindo 4 submetidos à colectomia, o que mostra que nem todos respondem ao medicamento. Este estudo fortalece a evidência de que UST pode ser eficaz para RCUp refratária a outros biológicos, com boa taxa de remissão e segurança aceitável. No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra (25 crianças) e ausência de grupo comparador, mais estudos randomizados, controlados e com maior número de pacientes seriam essenciais para validar seus achados em larga escala.

O Grupo de Porto de Dllp da *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) realizou 3 estudos multicêntricos retrospectivos sobre o uso de UST, em crianças com DCp e RCUp.

Yerushalmy-Feler e col. (7), conduziram, em 2022, estudo multicêntrico retrospectivo, em 69 pacientes com DCp que iniciaram o UST com uma dosagem padrão e foram submetidos a escalonamento de dose para intervalos menores que 8 semanas ou à re-indução devido à doença ativa. A mediana de idade dos participantes era de 15,8 anos e da duração da doença de 4,3 anos. A maioria das crianças já havia recebido biológicos (98,6%) e imunomoduladores (86,8%). Resposta e remissão clínica foram observadas três meses após o escalonamento do UST em 46 (67%) e 29 (42%) crianças, respectivamente. Marcadores clínicos e laboratoriais melhoraram significativamente 3 meses após o escalonamento. Nenhum evento adverso grave foi relatado. Os autores concluíram que dois terços das crianças com DC ativa responderam ao aumento da dose de UST, resultando em atividade mais leve da doença.

Pujol-Muncunill e col. (8) do mesmo Grupo de Porto da ESPGHAN, em 2024, realizaram estudo retrospectivo multicêntrico, incluindo 101 pacientes portadores de DCp, com mediana de idade de 15,4 anos (12,7-17,2) e tempo médio de acompanhamento de 7,4 meses (5,6-11,8 meses), 99% expostos ao anti-TNF e 70% com atividade moderada a grave. Remissão clínica sem corticosteroides (RCLC) e livre de nutrição enteral exclusiva nas semanas 12 e 52 foi observada em 40,5% dos pacientes. Foram relatados sete eventos adversos menores, provavelmente relacionados ao UST. Os resultados sugerem que o UST é eficaz e seguro em crianças com DC cronicamente ativa ou refratária.

No terceiro estudo deste grupo, Cohen S e col. em 2024 (9), avaliaram a eficácia e a segurança do UST em pacientes com RCUp (N=39) e com Dll pediátrica não classificada (N=19), em estudo retrospectivo multicêntrico. Todos os 58 pacientes tinham histórico de falha em terapias biológicas. Remissão clínica sem corticosteroides (RCLC) foi observada em 27 (47%), 33 (57%) e 37 (64%) crianças em 16, 26 e 52 semanas, respectivamente, e remissões endoscópicas e radiológicas foram alcançadas em 8% e 23%, respectivamente. Eventos adversos foram registrados em seis (10%) crianças, levando à descontinuação do medicamento em três.

Os estudos de vida real por meio de análises retrospectivas e prospectivas, em centros únicos ou multicêntricos e os poucos estudos randomizados encontrados apresentam dados que mostram eficácia e segurança no uso de UST em crianças e adolescentes realizados, em grande parte, em centros de excelência no tratamento de DCp. Recentemente, os resultados da fase 3 do estudo UNITI Jr, com dados de crianças < 40 kg, contribuíram com a liberação pela EMA (*European Medicines Agency*) do UST para doença de Crohn moderada a grave em crianças europeias.

Levando em consideração todos os dados científicos aqui apresentados e frente ao cenário atual da DII na população pediátrica, consideramos que a Anuência da ANVISA para o uso desta medicação na faixa etária pediátrica é uma premissa para tratamento de casos selecionados e preencheria uma lacuna para melhor abordagem, prognóstico, menor morbidade e complicações nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Lomazi EA, Oba J, Rodrigues MK, Marmo MCR, Sandy NS, et al. Brazilian Consensus on the management of inflammatory bowel diseases in pediatric patients: a Consensus of the Brazilian Organization for Crohn's disease and colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol* 2022, 59: 85-123.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160(5): 1570-1583.
3. Benson JM, Peritt D, Scallan BJ, Heavner GA, Shealy DJ, et al. Discovery and mechanism of Ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *Mabs* 2011; 3: 535-45.
4. De Greef E, Strauss R, Limberg EV, Cohen AS, Turner D et al. Ustekinumab open-label induction and randomized blinded maintenance therapy in pediatric participants with moderately to severely active Crohn's disease: the phase 3 UNITI Jr Study. Poster, DDW, 2025
5. Turner D, Rosh JR, Cohen SA, Griffiths AM, Hyams JS, et al. UniStar Study Group. Ustekinumab in paediatric patients with moderately to severely active Crohn's disease: UniStar study long-term extension results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024; 79(2): 315-324.
6. Dhaliwal J, McKay HE, Deslandres C, Debruyn J, Wine E, et al. One-year outcomes with Ustekinumab therapy in infliximab-refractory paediatric ulcerative colitis: a multicentre prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53 (12):1300-1308.
7. Yerushalmy-Feler A, Pujol-Muncunill G, Martin-de-Carpi J, Kolho KL, Arie Levine A, et al. Safety and Potential Efficacy of Escalating Dose of Ustekinumab in Pediatric Crohn Disease (the Speed-up Study): A Multicenter Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022 1; 75(6): 717-723.
8. Pujol-Muncunill G, Navas-López VM, Ledder O, Cohen S, Lekar M, et al. STEP-CD study: ustekinumab use in paediatric Crohn's disease-a multicentre retrospective study from paediatric IBD Porto group of ESPGHAN *Eur J Pediatr* 2024;183(8): 3253-3262.
9. Cohen S, Rolandsdotter H, Kolho KL, Turner D, Tzivinikos C, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Pediatric Ulcerative Colitis: A Multi-center Retrospective

Study from the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. Paediatr Drugs 2024; 26(5): 609-617.

ISBN: 978-85-65905-08-4

CDL



9 788565 905084

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE