

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA**

Lucas Xavier Boareto
Matheus Henrique Bernardes Daniel
Mônica Arantes Moreira de Melo

**Monitoramento terapêutico proativo de anti TNF alfa versus reativo em
pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais: uma revisão de
escopo**

Orientadora: Prof^a Dr^a Naflésia Bezerra Oliveira Corrêa
Coorientadores: Dr^a Livia Maria Lindoso Lima

**GOIÂNIA - GO
2025**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Lucas Xavier Boareto, Matheus Henrique Bernardes Daniel e Mônica Arantes Moreira de Melo.

Título do trabalho: “Monitoramento terapêutico proativo de anti TNF alfa versus reativo em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais: uma revisão de escopo”.

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Naflesia Bezerra Oliveira Correa, Professor do Magistério Superior**, em 18/06/2025, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Xavier Boareto, Discente**, em 18/06/2025, às 12:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Monica Arantes Moreira De Melo, Discente**, em 19/06/2025, às 17:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Matheus Henrique Bernardes Daniel, Discente**, em 23/06/2025, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5446375** e o código CRC **0A98CFFE**.

Lucas Xavier Boareto

Matheus Henrique Bernardes Daniel

Mônica Arantes Moreira de Melo

**Monitoramento terapêutico proativo de anti TNF alfa versus reativo em
pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais: uma revisão de
escopo**

Trabalho de Curso a ser apresentado
como requisito para a disciplina Trabalho
de Curso V, do curso de Medicina da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Goiás.

Orientadora: Prof^a Dr^a Naflésia Bezerra
Oliveira Corrêa

Coorientadores: Dr^a Livia Maria Lindoso
Lima

GOIÂNIA - GO

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Boareto, Lucas Xavier

Monitoramento terapêutico proativo de anti TNF alfa versus reativo em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais: uma revisão de escopo [manuscrito] / Lucas Xavier Boareto, Matheus Henrique Bernardes Daniel, Mônica Arantes Moreira de Melo. - 2025. XXXVI, 36 f.

Orientador: Profa. Dra. Naflésia Bezerra Oliveira Corrêa; co orientadora Dra. Livia Maria Lindoso Lima.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Medicina, Goiânia, 2025.

Bibliografia.

Inclui siglas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Doença inflamatória intestinal. 2. Infliximabe. 3. Adalimumabe. 4. Pediatria. 5. Monitoramento terapêutico da droga. . I. Daniel, Matheus Henrique Bernardes. II. Melo, Mônica Arantes Moreira de. III. Corrêa, Naflésia Bezerra Oliveira, orient. IV. Lima, Livia Maria Lindoso, co orient. V. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao décimo sexto dia do mês de junho do ano de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Monitoramento terapêutico proativo de anti TNF alfa versus reativo em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais: uma revisão de escopo”, de autoria de Lucas Xavier Boareto, Matheus Henrique Bernardes Daniel e Mônica Arantes Moreira de Melo, do curso de Medicina, da Faculdade de Medicina da UFG. Os trabalhos foram instalados pela Profa. Naflesia Bezerra Oliveira Correa (FM/UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Profa. Livia Maria Lindoso Lima (UFG) e Profa. Adriana Helena de Matos Abe (UFG). Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição dos estudantes. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Naflesia Bezerra Oliveira Correa, Professor do Magistério Superior**, em 18/06/2025, às 09:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Livia Maria Lindoso Lima, Professora do Magistério Superior-Substituta**, em 23/06/2025, às 09:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Helena De Matos Abe, Servidora cedida à Ebserh e/ou em exercício no Hospital das Clínicas**, em 23/06/2025, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5446372** e o código CRC **E0B34025**.

Dedicamos este trabalho às nossas famílias e amigos, pelo apoio incondicional e incentivo constante, e aos pacientes, inspiração para a busca contínua por conhecimento e melhores práticas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção e análise de artigos do estudo.....13

QUADROS

Quadro 1 - Resumo dos artigos utilizados segundo título, autor/ano/país, modelo de estudo, fenótipo da doença e medicamento utilizado.....14

Quadro 2 - Resumo dos artigos utilizados segundo título, modalidade do monitoramento, desfecho, resultados e população de estudo.....16

SUMÁRIO

1. RESUMO.....	6
2. ABSTRACT.....	6
3. INTRODUÇÃO.....	7
4. OBJETIVOS.....	9
4.1. Objetivo geral.....	9
4.2. Objetivos Específicos.....	10
5. METODOLOGIA.....	10
6. RESULTADOS.....	13
7. DISCUSSÃO.....	26
8. CONCLUSÃO.....	32
9. REFERÊNCIAS.....	33
10. GLOSSÁRIO.....	36

1. RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), como Doença de Crohn (DC) e Retocolite Ulcerativa (RCU), têm curso crônico e grande impacto sobre o crescimento e a qualidade de vida de crianças e adolescentes. A introdução de agentes biológicos anti-TNF α , como infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADL), modificou o tratamento dos casos moderados a graves, porém a resposta terapêutica varia entre os pacientes, e a imunogenicidade pode reduzir a eficácia. Nesse cenário, o monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) tem ganhado destaque como ferramenta para otimização da resposta clínica, seja realizado de forma proativa ou reativa. Esta revisão de escopo, conduzida conforme as diretrizes do Joanna Briggs Institute, mapeou evidências recentes sobre o TDM proativo versus reativo em crianças e adolescentes com DII. Dez estudos foram incluídos, de forma a abranger ensaios clínicos, coortes e relatos de caso, e demonstraram que o TDM proativo, em geral, se associa a maiores níveis séricos de IFX e ADL, menor formação de anticorpos antifármaco e, em muitos casos, maior taxa de remissão clínica e endoscópica. Os estudos com ADL mostraram benefícios mais consistentes com o TDM proativo, enquanto os resultados com IFX foram mais heterogêneos, mas ainda apontaram para menor necessidade de hospitalizações e maior durabilidade terapêutica. A variabilidade entre os estudos refletiu diferenças metodológicas, características populacionais e nos alvos terapêuticos. Apesar dos resultados promissores, a adoção ampla do TDM proativo ainda é limitada por fatores como custo, acesso e falta de padronização. Estudos multicêntricos prospectivos são necessários para validar protocolos específicos para a população pediátrica.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; Infliximabe; Adalimumabe; Pediatria; Monitoramento terapêutico da droga.

2. ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases (IBD), such as Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), have a chronic course and significant impact on the growth and quality of life of children and adolescents. The introduction of anti-TNF α biological agents, such as infliximab (IFX) and adalimumab (ADL), has changed the treatment of moderate to severe cases; however, therapeutic response varies among patients, and

immunogenicity may reduce treatment effectiveness. In this context, therapeutic drug monitoring (TDM) has gained prominence as a tool to optimize clinical response, whether implemented proactively or reactively. This scoping review, conducted according to the Joanna Briggs Institute guidelines, mapped recent evidence on proactive versus reactive TDM in pediatric patients with IBD. Ten studies were included, comprising randomized clinical trials, cohort studies, and case reports. In general, proactive TDM was associated with higher serum levels of IFX and ADL, lower formation of anti-drug antibodies, and, in many cases, higher rates of clinical and endoscopic remission. Studies involving ADL demonstrated more consistent benefits with proactive TDM, while findings regarding IFX were more heterogeneous, although still indicating lower hospitalization rates and greater therapeutic durability. Variability among studies reflected methodological differences, population characteristics, and variations in therapeutic targets. Despite promising results, the widespread adoption of proactive TDM remains limited by factors such as cost, access, and lack of standardization. Prospective multicenter studies are needed to validate specific protocols for the pediatric population.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Infliximab; Adalimumab; Pediatrics; Therapeutic drug monitoring.

3. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) representam um grupo heterogêneo de condições crônicas que afetam o trato gastrointestinal. Sua etiopatogênese complexa resulta da interação entre múltiplos fatores - genéticos, ambientais, imunológicos e microbiológicos, que se manifesta principalmente através de duas formas clínicas distintas: a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). Ambas as condições se caracterizam por um curso clínico crônico e recidivante, com impacto particularmente significativo na qualidade de vida, crescimento e desenvolvimento da população pediátrica (VAN HOEVE et al., 2019).

Do ponto de vista fisiopatológico, as DII decorrem de uma resposta imunológica desregulada, mediada por fatores genéticos e ambientais, que resulta na ativação persistente do sistema imunológico inato e adaptativo na mucosa intestinal. Na Doença de Crohn, predomina a resposta imune mediada por linfócitos

T helper 1 (Th1) e Th17, com produção elevada de citocinas como interferon-gama, IL-17 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), o que leva à inflamação transmural. Já na Retocolite Ulcerativa, há predomínio da resposta Th2 e envolvimento de citocinas como IL-5 e IL-13, com inflamação restrita à mucosa. Essa resposta inflamatória contínua causa dano tecidual, perda da função de barreira intestinal e perpetuação do processo inflamatório crônico (LUCAFÒ et al., 2021; VAN HOEVE et al., 2019).

Para fins diagnósticos e terapêuticos, ambas as condições são classificadas segundo critérios específicos. A DC segue o Consenso de Paris, que considera idade de início, localização anatômica e padrão comportamental, além da presença de doença perianal. Por sua vez, a RCU baseia-se na extensão da doença (proctite, colite esquerda ou pancolite) e gravidade clínica, avaliadas por índices específicos como o Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) e o escore de Mayo (COHEN et al., 2019).

No tratamento das DII, os agentes imunobiológicos revolucionaram o manejo clínico, especialmente em casos moderados a graves. Os medicamentos anti-TNF α , como infliximabe e adalimumabe, atuam bloqueando seletivamente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), uma citocina-chave na cascata inflamatória intestinal. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1, enquanto o adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, ambos com alta afinidade pelo TNF- α . Ao neutralizar essa citocina, esses fármacos reduzem a inflamação, promovem a cicatrização da mucosa e previnem a progressão da doença. (MORROW et al., 2021; CHOI et al., 2021).

No contexto pediátrico, as manifestações clínicas das DII apresentam particularidades importantes, que incluem dor abdominal, diarreia crônica, retorragia, perda ponderal, atraso no crescimento e puberdade, além de manifestações extraintestinais como artrite, dermatites e envolvimento ocular e hepático. (LUCAFÒ et al., 2021).

Diante dessa complexidade clínica, o tratamento das DII se fundamenta em estratégias que visam induzir e manter a remissão, prevenir complicações e preservar tanto a qualidade de vida quanto o crescimento adequado. (MORROW et al., 2021).

Entretanto, apesar dos avanços terapêuticos significativos, desafios importantes persistem na prática clínica. A variabilidade interindividual na resposta ao tratamento biológico, especialmente pronunciada na população pediátrica, decorre de múltiplos fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Entre eles, destacam-se o peso corporal, a carga inflamatória, a presença de anticorpos anti-medicação (anti-drug antibodies – ADAs) e o status nutricional. Conseqüentemente, a subexposição a fármacos anti-TNF α pode resultar em falha terapêutica primária ou secundária, enquanto a superexposição aumenta significativamente o risco de eventos adversos (CHOI et al., 2021).

Para superar essas limitações, o Monitoramento Terapêutico de Fármacos (Therapeutic Drug Monitoring – TDM) emerge como estratégia promissora na otimização da terapia biológica. Essa abordagem pode ser implementada de duas formas distintas: de maneira reativa, quando já há evidência de perda de resposta clínica, ou proativamente, com o objetivo de manter concentrações séricas ideais e prevenir complicações, como a formação de ADAs. (CLEMENTE BAUTISTA et al., 2024).

Ao considerar tanto o potencial terapêutico quanto as lacunas identificadas na implementação do TDM pediátrico, a presente revisão de escopo objetiva mapear e analisar criticamente a eficácia comparativa entre as estratégias de monitoramento proativo e reativo de Infliximabe e Adalimumabe em pacientes pediátricos com DC e RU, de forma a contribuir para a consolidação do conhecimento atual e identificar direções prioritárias para futuras investigações na área.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão de forma a TDM proativo com reativo em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) pediátrica.

4.2. Objetivos Específicos

- Avaliar o nível sérico de IFX e ADA, bem como a presença de autoanticorpos em pacientes pediátricos com DII submetidos às modalidades proativa e reativa de tratamento.
- Comparar os desfechos dos tratamentos proativo e reativo da DII em pacientes de faixa etária pediátrica.

5. METODOLOGIA

Esta revisão de escopo foi realizada com o objetivo de mapear e sintetizar as evidências disponíveis sobre o monitoramento terapêutico proativo *versus* reativo de medicamentos anti-TNF alfa em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias intestinais. A metodologia foi delineada previamente pelos autores, que visa considerar as boas práticas de revisões de escopo. O processo foi conduzido de forma sistemática, transparente e reproduzível, conforme descrito a seguir.

1) Formulação da Questão de Pesquisa

A questão norteadora foi formulada a partir da estratégia PCC (População, Conceito, Contexto). A População compreendeu crianças e adolescentes, menores que 18 anos, com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn (DC) ou Retocolite Ulcerativa (RCU). O Conceito se referiu especificamente ao monitoramento terapêutico de medicamentos biológicos anti-TNF α (Infliximabe e Adalimumabe), com enfoque na comparação entre estratégias proativa e reativa de tratamento. O Contexto correspondeu ao tratamento de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) na população pediátrica.

Assim, a pergunta norteadora desta revisão foi: “Quais são as evidências disponíveis sobre a eficácia do monitoramento terapêutico proativo *versus* reativo de Infliximabe e Adalimumabe em pacientes pediátricos com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa?”

2) Estratégia de Busca

- Estrutura geral da busca

A estratégia de identificação de estudos foi estruturada em três etapas sequenciais: busca inicial exploratória, busca abrangente nas principais bases de dados e busca complementar na literatura cinzenta.

- Bases de dados consultadas

A busca abrangente foi realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library (CENTRAL) e Google Scholar. A seleção dessas bases se fundamentou na cobertura específica da literatura médica pediátrica e gastroenterológica internacional. A busca complementar na literatura cinzenta, realizada pelo Google Scholar, não trouxe resultados produtivos e por esse motivo não foi incluída na presente revisão. Após essa etapa, foram obtidos 87 artigos, sendo 30 artigos na base MEDLINE/PubMed, 40 artigos na Embase e 17 artigos na Cochrane Library.

- Estratégia de termos de busca

Os descritores foram selecionados a partir do vocabulário controlado MeSH (Medical Subject Headings) e combinados mediante operadores booleanos. A estratégia principal incluiu os seguintes termos: Crohn disease OR ulcerative colitis AND infliximab OR adalimumab AND therapeutic drug monitoring AND child*.

- Critérios de elegibilidade e filtros aplicados

Foram aplicados filtros para presença dos descritores no título e resumo, data de publicação entre 2019 e 2024, idiomas português e inglês, tipos de estudo restritos a ensaios clínicos controlados e relatos de caso, além da disponibilidade de texto completo.

- Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos foram considerados elegíveis quando atenderam simultaneamente aos seguintes critérios: (i) ensaios clínicos controlados e relatos de caso; (ii) população constituída por pacientes pediátricos com diagnóstico confirmado de DC ou RCU; (iii) avaliação do monitoramento terapêutico proativo e/ou reativo de infliximabe ou adalimumabe; (iv) publicação entre 2019 e 2024; (v) idiomas português ou inglês; e (vi) disponibilidade de texto completo para análise.

Foram excluídos estudos que apresentaram exclusivamente população adulta, que não realizaram monitoramento terapêutico de fármacos ou não compararam modalidades proativa e reativa de acompanhamento. Adicionalmente, foram excluídos estudos sobre colite indeterminada, publicações sem dados clínicos primários relevantes, além de editoriais, cartas ao editor e resumos de conferências.

3) Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas sequenciais por três revisores independentes, que buscaram seguir o protocolo previamente estabelecido.

Inicialmente, procedeu-se à triagem de títulos e resumos de todas as referências identificadas. Após a remoção de duplicatas, obteve-se um total de 68 artigos, dos quais 9 foram considerados elegíveis para avaliação de texto completo.

4) Extração e síntese de dados

A extração dos dados foi realizada por meio de um formulário padronizado, pela plataforma Microsoft Excel, desenvolvido especificamente para este estudo. O instrumento incluiu as seguintes variáveis: ano da publicação, fenótipo da doença, características demográficas e clínicas da população, intervenção terapêutica utilizada, modalidade de monitoramento (proativo ou reativo), desfechos avaliados e principais resultados do tratamento.

Os dados extraídos foram inicialmente analisados de forma descritiva, com apresentação de frequências e características gerais dos estudos incluídos. Complementarmente, foi realizada síntese qualitativa em formato narrativo, de forma a destacar os principais achados, limitações identificadas na literatura e implicações diretas para a prática clínica pediátrica.

5) Aspectos metodológicos complementares

- Gerenciamento de dados

O gerenciamento das referências bibliográficas foi conduzido através do software Mendeley, enquanto a organização e análise dos dados foi realizada por meio do software Microsoft Excel. Todo o processo de seleção e extração foi

documentado para garantir transparência e reprodutibilidade dos procedimentos adotados.

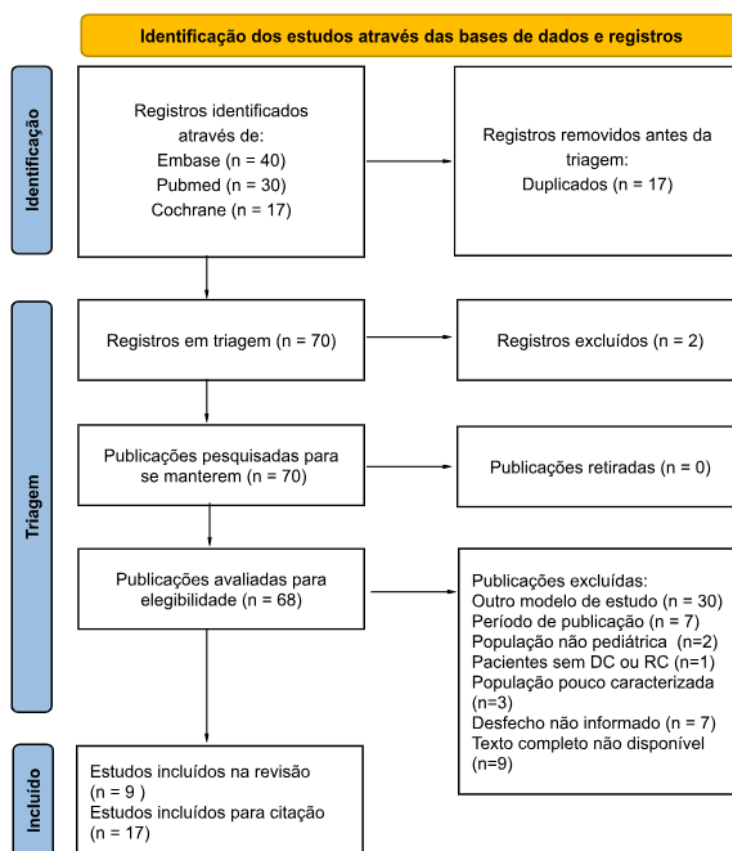


Figura 1: Fluxograma de seleção e análise de artigos do estudo

- Considerações éticas

Esta revisão se fundamentou exclusivamente em dados de domínio público disponíveis na literatura científica, portanto, não foi necessária aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Todas as fontes foram devidamente citadas, de forma a manter rigoroso respeito aos direitos autorais e padrões éticos de publicação científica.

6. RESULTADOS

A presente revisão de escopo buscou mapear evidências comparativas do monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) proativo com o reativo em pacientes pediátricos com DII, em particular sobre a Doença de Chron (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU), avaliando níveis séricos de anti-TNF alfa e anticorpos

antifármaco (ADA), os dados clínicos da população e desfechos. Foram reunidas evidências científicas de diferentes delineamentos metodológicos, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos coorte prospectivos e retrospectivos, bem como análises *real-world*, com o objetivo de comparar os desfechos clínicos associados ao monitoramento terapêutico proativo versus reativo em pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal (DII) em uso de anti-TNF alfa, como infliximabe (IFX) e adalimumabe (ADL). Os estudos selecionados para a produção desta revisão foram caracterizados e agrupados nos quadros abaixo (Quadro 1 e quadro 2).

Quadro 1 - Resumo dos artigos utilizados segundo título, autor/ano/país, modelo de estudo, fenótipo da doença e medicamento utilizado

Título	Autor/Ano/País	Modelo de Estudo	Fenótipo da Doença (DC/RCU)	Medicamento Utilizado (IFX ou ADL)
Adequate Infliximab Exposure During Induction Predicts Remission in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease	Van Hove et al. (2019) (Bélgica)	Estudo Retrospectivo	DC e RCU	IFX
Characterization of Biologic Discontinuation Among Pediatric Patients With Crohn's Disease	Ali et al. (2024) (EUA)	Coorte Retrospectiva Multicêntrica (Estudo de Registro)	DC	IFX e ADL
Infliximab Concentrations during Induction Are Predictive for Endoscopic Remission in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease under	Van Hove et al. (2022) (Bélgica)	Coorte Prospectiva	DC e RCU	IFX

Combination Therapy				
Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing	Jongsma et al. (2020) (Europa e Canadá)	Estudo Retrospectivo de Caso-Controlle	DC e RCU	IFX
Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study	Clemente Bautista et al. (2024) (Espanha)	Estudo Ambispectivo Unicêntrico	DC e RCU	IFX
Potential Role of Methotrexate Polyglutamates in Therapeutic Drug Monitoring for Pediatric Inflammatory Bowel Disease	Morrow et al. (2021) (EUA)	Análise Secundária Transversal	DC e RCU	IFX e Metotrexato (MTX)
Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children with Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring	Assa et al. (2019) (Israel)	Ensaio Clínico Randomizado	DC	ADL
Serum Adalimumab Levels After Induction Are Associated	Lucafò et al. (2021) (Itália)	Estudo Retrospectivo Transversal	DC e RCU	ADL

With Long-Term Remission in Children With Inflammatory Bowel Disease				
Successful treatment with vedolizumab in an adolescent with Crohn disease who had developed active pulmonary tuberculosis while receiving infliximab	Choi et al. (2021) (Coreia do Sul)	Relato de Caso	DC	IFX, depois Vedolizumabe (VDZ)

Fonte: elaborado pelos autores

Quadro 2 - Resumo dos artigos utilizados segundo título, modalidade do monitoramento, desfecho, resultados e população de estudo

Título	Modalidade do Monitoramento (proativo/reactivo)	Desfecho	Resultados	População de Estudo
Adequate Infliximab Exposure During Induction Predicts Remission in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease	TDM proativo na manutenção (alvo 3-7 µg/mL), mas sem grupo comparador para a modalidade. Foco no valor preditivo dos níveis pós-indução de IFX.	Determinar se os níveis vale de IFX após a indução são preditivos para o desfecho (remissão clínica, biológica, combinada) na semana 52.	Nível vale mediano de IFX antes da primeira infusão de manutenção: 3,2 µg/mL; 42,9% tinham níveis subterapêuticos (<3 µg/mL). Níveis vale de IFX mais altos associados à remissão na semana 52. Cut-off ótimo de 4,6 µg/mL para remissão combinada.	Centros: 1. População: 35 crianças (<18 anos) com DII (23 DC, 12 RCU) em manutenção com IFX. Duração: 52 semanas (12 meses).

<p>Characterization of Biologic Discontinuation Among Pediatric Patients With Crohn's Disease</p>	<p>TDM de indução, proativo e reativo e seu papel na descontinuação de biológicos.</p>	<p>Padrões de uso de biológicos, descontinuação e avaliação pré-descontinuação.</p>	<p>29% descontinuaram o primeiro biológico. TDM proativo associado à redução de 60% na descontinuação do biológico (HR 0,40). TDM reativo associado a mais descontinuação. Imunomoduladores concomitantes reduziram em 32% a descontinuação do anti-TNF. Se ineficácia e TDM realizado, 62% tinham níveis <10 µg/mL.</p>	<p>Centros: 7. População: 823 pacientes pediátricos com DC. Mediana de idade ao diagnóstico de 13,0 anos, 40% do sexo feminino. Duração: Mediana de 3,4 anos (aprox. 41 meses).</p>
<p>Infliximab Concentrations during Induction Are Predictive for Endoscopic Remission in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease under Combination Therapy</p>	<p>Coorte prospectiva, sem comparação de modalidades de TDM. Amostras analisadas retrospectivamente.</p>	<p>Avaliar associação entre concentrações de IFX durante a indução com remissão endoscópica/profunda.</p>	<p>Crianças em remissão endoscópica tinham concentrações de IFX significativamente mais altas a partir da semana 4. Nível de IFX na semana 12 $\geq 5,0$ µg/mL foi identificado como alvo mínimo.</p>	<p>Centros: 1. População: 32 crianças (<18 anos) com DII (20 DC, 12 RCU), virgens de anti-TNF, iniciando IFX. Duração: 6 meses.</p>
<p>Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing</p>	<p>TDM proativo e reativo, coletado retrospectivamente, com foco na comparação entre pacientes jovens (YP <10 anos) e mais velhos (OP 10-18 anos).</p>	<p>Comparar regimes de dose, intervalos, níveis séricos de IFX, desenvolvimento de anticorpos anti-IFX (ATI), remissão clínica e falha de tratamento entre YP e OP.</p>	<p>Pacientes YP tinham níveis séricos de IFX mais baixos e necessitaram de doses significativamente maiores após 1 ano. YP tiveram maior chance de desenvolver ATI. A coleta proativa de níveis não resultou em maior remissão clínica.</p>	<p>Centros: 14. População: 215 pacientes pediátricos com DII (110 <10 anos; 105 ≥ 10 anos). Duração: Acompanhamento principal de 12 meses (1 ano), com análise de durabilidade de até 2 anos.</p>

<p>Long-Term Effectiveness and Safety of Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Real-World Study</p>	<p>TDM proativo e reativo.</p>	<p>Eficácia e segurança a longo prazo: remissão, falha de tratamento, hospitalizações, reações adversas.</p>	<p>Sem diferenças estatísticas nas taxas de remissão ou falha de tratamento. Grupo proativo teve numericamente menos hospitalizações e menos dias de internação, mas não significativo.</p>	<p>Centros: 1. População: 38 pacientes pediátricos com DII (≤ 18 anos), sendo 21 DC, 16 RCU e 1 DII não determinada. Duração: Mediana de 435 dias (14,5 meses) para o grupo proativo e 723 dias (24 meses) para o reativo.</p>
<p>Potential Role of Methotrexate Polyglutamates in Therapeutic Drug Monitoring for Pediatric Inflammatory Bowel Disease</p>	<p>TDM proativo, com análise transversal focada em poliglutamatos de MTX (MTX-Glu); não focado na modalidade de TDM do IFX.</p>	<p>Avaliar relações entre MTX-Glu, dose de MTX e resposta ao tratamento (remissão vs. doença ativa).</p>	<p>Em crianças com DC (n=19), MTX-Glu de cadeia curta (Glu1-2) foram 2,5 vezes maiores na remissão vs. doença ativa (p=0,066), sem diferenças nos níveis de IFX (p=0,549).</p>	<p>Centros: 1. População: 21 crianças com DII (90% DC) em terapia de manutenção com IFX e MTX. Duração: Estudo transversal (sem duração de acompanhamento).</p>
<p>Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children with Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring</p>	<p>TDM proativo e reativo.</p>	<p>Desfecho primário: remissão clínica sustentada livre de corticosteroides. Desfechos secundários: desfecho composto (remissão clínica, PCR, calprotectina fecal).</p>	<p>O desfecho primário foi alcançado por 82% no grupo proativo vs. 48% no reativo (P=0,002). O desfecho composto foi alcançado por 42% (proativo) vs. 12% (reativo) (P=0,003). A intensificação de ADL foi maior no grupo proativo (87% vs. 60%, P=0,001).</p>	<p>Centros: 9. População: 78 crianças com DC (6-18 anos), virgens de tratamento biológico, que responderam à indução com ADL. Duração: 72 semanas (aprox. 18 meses).</p>
<p>Serum Adalimumab Levels After Induction Are</p>	<p>TDM indução e proativo na manutenção.</p>	<p>Avaliar associação entre concentrações de ADL no final da indução e início da manutenção</p>	<p>Níveis mais altos de ADL na semana 4 correlacionaram-se e com remissão clínica em</p>	<p>Centros: 3. População: 32 crianças com DII (24 DC, 8 RCU), com mediana de idade de 14,9 anos.</p>

Associated With Long-Term Remission in Children With Inflammatory Bowel Disease		com resposta a longo prazo.	semanas posteriores. ADL >13,85 µg/mL (semana 4) e >7,54 µg/mL (semana 22) associados à remissão nas semanas 52 e 82.	Duração: Acompanhamento até 82 semanas (aprox. 20,5 meses).
Successful treatment with vedolizumab in an adolescent with Crohn disease who had developed active pulmonary tuberculosis while receiving infliximab	Reativo (recaída após exclusão de IFX por Tb ativa)	Segurança e eficácia do VDZ após tuberculose (TB) pulmonar induzida por IFX.	Paciente desenvolveu TB pulmonar com IFX. Após tratamento, reiniciou terapia para DC com VDZ, alcançando remissão clínica e cicatrização endoscópica em 1 ano.	Centros: 1. População: 1 adolescente de 16 anos, sexo feminino, com DC. Duração: Acompanhamento de pelo menos 12 meses.

Fonte: elaborado pelos autores

6.1 Nível sérico de Infliximabe (IFX) e Adalimumabe (ADL) e Anticorpos Antifármaco (ADA) em pacientes pediátricos com DII submetidos às modalidades proativa e reativa de tratamento

No estudo de Clemente Bautista *et al.* (2024), que comparou TDM proativo com reativo para IFX, as concentrações mínimas (vales) médias de IFX durante a manutenção foram numericamente mais altas no grupo proativo (12,38 µg/mL) em comparação com o grupo reativo (6,83 µg/mL), embora a diferença não tenha atingido significância estatística ($p=0,08$). Durante a fase de indução, as concentrações mínimas médias de IFX também foram numericamente superiores no grupo proativo (17,84 µg/mL vs. 7,69 µg/mL no grupo reativo, $p=0,06$). Neste estudo, três pacientes (7,89%) desenvolveram ADA, sendo dois no grupo proativo (um caso reversível com aumento da dose de IFX) e um no grupo reativo.

Para o adalimumabe (ADL), Assa *et al.* (2019) conduziram um ensaio clínico randomizado comparando TDM proativo e reativo em crianças com Doença de Crohn (DC). O alvo do TDM era uma concentração de ADL de 5 µg/mL. O grupo proativo apresentou uma maior proporção de medidas cumulativas de concentração

de ADL ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$ (80%) em comparação com o grupo reativo (72%), e a média de concentração de ADL foi significativamente maior no grupo proativo (7,1 $\mu\text{g/mL}$ vs. 6,2 $\mu\text{g/mL}$). Ademais, os anticorpos anti-ADL (ATA) foram detectados em 10% dos pacientes (4 em cada grupo), todos com concentrações de ADL < 3 $\mu\text{g/mL}$, e houve uma correlação inversa entre a concentração de ADL e a presença de ATA.

Já Jongsma et al. (2020) investigaram a farmacocinética do IFX em pacientes pediátricos com DII com menos de 10 anos (YP) em comparação com pacientes mais velhos (OP, 10-18 anos). Foi observado que 72% dos YP apresentavam níveis subterapêuticos de IFX ($< 5,4$ $\mu\text{g/mL}$) no início da terapia de manutenção. Juntamente a esses achados, a positividade para anticorpos anti-IFX (ATI) foi negativamente associada aos níveis de IFX. Pacientes YP com níveis de IFX $< 5,4$ $\mu\text{g/mL}$ na semana 14 desenvolveram ATI mais frequentemente.

No estudo de Ali et al. (2024), que caracterizou a descontinuação de biológicos em uma grande coorte pediátrica com DC, 85% dos usuários de anti-TNF realizaram TDM, sendo 47% TDM de indução, 69% TDM proativo e 24% TDM reativo. Foi relatado que nos casos de ineficácia de IFX ou ADL com TDM realizado, 62% dos pacientes apresentavam níveis < 10 $\mu\text{g/mL}$, e dentre aqueles com níveis < 5 $\mu\text{g/mL}$, 29% possuíam ADA detectável.

Van Hoeve et al. (2022) relataram que crianças em remissão endoscópica aos 6 meses tinham concentrações de IFX significativamente mais altas a partir da semana 4 de tratamento. Nesse sentido, foi descrito um nível de IFX $\geq 5,0$ $\mu\text{g/mL}$ na semana 12 foi identificado como o alvo mínimo para alcançar remissão endoscópica. Apenas um paciente apresentou níveis indetectáveis de IFX, sem ATI detectável.

Em um estudo retrospectivo anterior, Van Hoeve et al. (2019) observaram que o nível vale mediano de IFX antes da primeira infusão de manutenção era de 3,2 $\mu\text{g/mL}$, com 42,9% dos pacientes apresentando níveis subterapêuticos (< 3 $\mu\text{g/mL}$). Contudo, nenhum paciente neste estudo tinha ATI mensurável. Níveis vale de IFX mais elevados no início da manutenção foram significativamente associados com remissão clínica, biológica e combinada na semana 52, com um cut-off ótimo de 4,6 $\mu\text{g/mL}$ para remissão combinada (clínica e endoscópica).

Lucafò et al. (2021), em um estudo retrospectivo com ADL, onde as amostras não eram necessariamente de vale, encontraram que níveis mais altos de ADL na semana 4 se correlacionaram com remissão clínica na manutenção (semanas 22, 52 e 82). Além disso, foi descrito que concentrações de ADL $>13,85 \mu\text{g/mL}$ na semana 4 e $>7,54 \mu\text{g/mL}$ na semana 22 foram associadas com remissão nas semanas 52 e 82.

No estudo de Morrow et al. (2021), que focou em poliglutamatos de metotrexato (MTX-Glu) em pacientes pediátricos com DII recebendo terapia combinada de IFX e MTX, não foram observadas diferenças estatísticas nos níveis de IFX entre pacientes em remissão e aqueles com doença ativa, embora os níveis fossem terapêuticos em ambos os grupos.

6.2 Presença de Anticorpos Antifármaco (ADA/ATI) contra IFX e ADL

A literatura evidenciou há um bom tempo que a formação de anticorpos anti fármaco é um fator crucial na resposta à terapia anti-TNF. O estudo de Clemente Bautista et al. (2024) reportou que 7,89% dos pacientes (3 de 38) desenvolveram ATI contra IFX, sendo 2 no grupo de TDM proativo (um caso reversível) e 1 no grupo reativo. De modo muito semelhante, Assa et al. (2019) encontraram anticorpos anti-ADL (ATA) em 10% dos pacientes (4 em cada grupo, proativo e reativo), todos com níveis de ADL $<3 \mu\text{g/mL}$, e uma correlação inversa entre níveis de ADL e ATA.

Não menos importante, Jongsma et al. (2020) observaram que pacientes pediátricos mais jovens (<10 anos) tinham um risco relativamente maior de desenvolver ATI contra IFX em comparação com os mais velhos. Também relataram que o uso de imunomoduladores concomitantes demonstrou reduzir a chance de desenvolvimento de ATI. Importante salientar que Ali et al. (2024) indicaram que o desenvolvimento de ADA foi a razão para a descontinuação do primeiro biológico em 8% dos casos, e que 29% dos pacientes com níveis de anti-TNF $<5 \mu\text{g/mL}$ tinham ADA detectáveis.

Lucafò et al. (2021) mediram ADA em pacientes com níveis de ADL $<1,5 \mu\text{g/mL}$ (18,8% da sua coorte) e encontraram positividade em 6,3% dos pacientes totais (2 pacientes). Descreveram uma correlação inversa marginalmente

significativa foi notada entre ADA e níveis de ADL ($p=0,073$). Não obstante, nos estudos de van Hove et al. (2022 e 2019), a presença de ATI foi rara ou ausente nos pacientes avaliados, assim como descrito por Morrow et al. (2021), que identificaram apenas um paciente com doença ativa e anticorpos anti-IFX.

6.3 Dados clínicos no início e final dos tratamentos proativo e reativo da DII pediátrica

As características clínicas basais dos pacientes nos estudos comparativos de TDM proativo versus reativo foram de modo geral comparáveis entre os grupos. Assa et al. (2019) reportaram dados basais de PCDAI, PCR e calprotectina fecal semelhantes entre os grupos proativo e reativo de ADL. Ao longo do acompanhamento, o grupo proativo apresentou uma mediana de calprotectina fecal consistentemente mais baixa. De modo análogo, Clemente Bautista et al. (2024) também não encontraram diferenças significativas nas características basais dos pacientes entre os grupos de TDM proativo e reativo de IFX. No final da indução, a remissão clínica foi de 85,71% no grupo proativo e 88,24% no reativo ($p=0,88$), enquanto a remissão biológica foi de 57,14% no proativo e 82,35% no reativo ($p=0,11$).

Jongsma et al. (2020) apresentaram os dados clínicos basais (PGA, marcadores inflamatórios) e reportaram taxas de remissão clínica em 1 ano de 33% em pacientes mais jovens (YP) e 43% em mais velhos (OP), sem diferença estatística ($p=0,174$). A não resposta primária ao IFX foi de 11% nos YP e 5% nos OP. Lucafò et al. (2021) também descreveram dados clínicos basais e taxas de remissão para ADL em diferentes momentos, com 16 de 32 pacientes em remissão na semana 4, e 12 de 32 na semana 82.

Van Hove et al. (2022) forneceram dados clínicos e endoscópicos basais (PCDAI/PUCAI, SES-CD/Mayo) e relataram que 18 de 32 pacientes (56,3%) alcançaram remissão endoscópica em 6 meses, todos também em remissão profunda (clínica + endoscópica). Em seu outro estudo, Van Hove et al. (2019) detalharam dados basais e taxas de remissão clínica (68,6%), biológica (64,5%) e combinada (51,4%) na semana 52 para pacientes tratados com IFX. Morrow et al.

(2021) classificaram os pacientes com base na atividade da doença (PGA), com 11 em remissão e 10 com doença ativa na sua coorte de terapia combinada IFX+MTX.

6.4 Comparação dos desfechos dos tratamentos proativo e reativo da DII em pacientes de faixa etária pediátrica

A comparação direta dos desfechos entre TDM proativo e reativo em DII pediátrica tem sido o foco de pouquíssimos estudos recentes. Os principais desfechos analisados foram a taxa de remissão clínica sustentada, o tempo até perda de resposta, a necessidade de intensificação terapêutica, e a taxa de descontinuação dos biológicos.

Assa et al. (2019), estudando o adalimumabe, demonstraram que o TDM proativo resultou em taxas significativamente mais altas de remissão clínica sustentada livre de corticosteroides (desfecho primário) em comparação com o TDM reativo (82% vs. 48%, $p=0,002$). Similarmente, um desfecho composto de remissão clínica sustentada, PCR $\leq 0,5$ mg/dL e calprotectina fecal ≤ 150 $\mu\text{g/g}$ foi alcançado por uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo proativo (42% vs. 12%, $p=0,003$). A intensificação da dose de ADL foi mais frequente no grupo proativo (87% vs. 60% na semana 72, $p=0,001$), mas não houve diferença significativa na taxa de descontinuação do ADL entre os grupos. Além disso, o grupo proativo apresentou maior taxa de controle laboratorial da inflamação, com menores níveis de proteína C reativa e calprotectina fecal.

Em contraste, o estudo de Clemente Bautista et al. (2024) sobre o infliximabe não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre TDM proativo e reativo em termos de taxas de remissão (clínica, biológica, endoscópica) ou falha de tratamento. A falha de tratamento ocorreu em 19,04% dos pacientes no grupo proativo e 17,64% no grupo reativo. A análise de Kaplan-Meier não demonstrou uma menor probabilidade cumulativa de falha de tratamento no grupo proativo ($p=0,95$). No entanto, o grupo proativo apresentou numericamente menos hospitalizações (14,29% vs. 23,53%; $p=0,47$) e uma mediana menor de dias de hospitalização (6 vs. 19 dias; $p=0,50$), embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. O número de pacientes com reações adversas (reações infusionais e infecções) foi numericamente maior no grupo proativo (38,10% vs. 23,53%; $p=0,34$),

mas também sem significância estatística. As intensificações e desintensificações de dose foram mais frequentes no grupo proativo.

Ali et al. (2024) descobriram que o TDM proativo estava associado a uma redução de 60% na descontinuação do biológico (HR 0,40) em pacientes pediátricos com DC. Em contrapartida, pacientes que passaram por TDM reativo tiveram uma taxa de descontinuação do biológico maior do que aqueles que não o fizeram (42% vs. 25%). O uso concomitante de imunomoduladores também foi associado a uma redução de 32% na descontinuação de anti-TNF. Notavelmente, 14% dos pacientes descontinuaram o tratamento sem qualquer avaliação de eficácia, o que enfatiza o valor clínico e a necessidade da monitorização sistemática.

Outros estudos, embora não comparando diretamente as estratégias de TDM proativo versus reativo, fornecem informações contextuais. Jongsma et al. (2020) relataram que a coleta proativa de níveis séricos de IFX não resultou em uma proporção significativamente maior de pacientes jovens em remissão clínica na semana 52. Contudo, a maioria dos pacientes pediátricos abaixo de 10 anos apresentava níveis subterapêuticos no início da fase de manutenção, sugerindo necessidade de esquemas intensificados de indução e reforçando a importância do TDM precoce em subgrupos vulneráveis.

Lucafò et al. (2021), van Hoeve et al. (2022) e van Hoeve et al. (2019) sugerem que atingir níveis séricos mais elevados do fármaco anti-TNF precocemente na terapia (um potencial objetivo do TDM proativo) está associado a melhores desfechos a longo prazo, como remissão clínica e endoscópica. Por exemplo, van Hoeve et al. (2022) demonstraram que concentrações mais elevadas de IFX durante a indução estão associadas a melhores taxas de remissão endoscópica e profunda em 6 meses. Consoantemente, Lucafò et al. (2021) verificaram que níveis séricos de adalimumabe $\geq 13,85$ $\mu\text{g/mL}$ na 4ª semana e $\geq 7,54$ $\mu\text{g/mL}$ na 22ª semana estavam significativamente associados à manutenção da remissão clínica até 82 semanas, sustentando a importância da mensuração precoce de níveis séricos, mesmo fora do vale (*non-trough*), como ferramenta de previsão de resposta sustentada.

O relato de caso de Choi et al. (2021) descreve a situação de uma paciente que desenvolveu tuberculose pulmonar ativa durante o tratamento com IFX, levando à sua interrupção, e posterior tratamento bem-sucedido com vedolizumabe. Embora não compare TDM proativo e reativo, ilustra um desfecho de segurança importante com anti-TNF e a necessidade de estratégias de manejo após eventos adversos graves.

Embora menos consolidado, o estudo de Morrow et al. (2021) sugere que os níveis intracelulares de metotrexato poliglutamato podem ser biomarcadores úteis no acompanhamento da eficácia terapêutica, especialmente quando associado a infliximabe em pacientes pediátricos com DII, introduzindo a relevância dos poliglutamatos de metotrexato como possíveis marcadores de monitoramento em terapias combinadas com IFX.

Estes resultados indicam uma variabilidade nos achados sobre a superioridade do TDM proativo em relação ao reativo. De forma geral, os estudos apontam que o monitoramento proativo de anti-TNF alfa, quando comparado ao reativo, está associado a maiores taxas de remissão clínica e endoscópica, menor taxa de descontinuação terapêutica, menor risco de hospitalização e desenvolvimento de anticorpos, além de permitir uma individualização precoce do tratamento.

Alguns estudos (especialmente com adalimumabe e em termos de durabilidade do biológico) mostraram benefícios claros para a abordagem proativa, enquanto outros (com infliximabe em alguns desfechos de remissão) não encontram diferenças significativas, embora possam observar tendências favoráveis em desfechos como hospitalizações. A heterogeneidade dos desenhos dos estudos, populações, definições de desfecho e alvos terapêuticos pode contribuir para essas variações. Esses achados sugerem que, especialmente em pacientes pediátricos, o TDM proativo pode ser uma abordagem superior ao modelo reativo tradicional, ao permitir intervenções precoces e personalizadas no curso terapêutico da DII, sustentando a crescente adoção de estratégias proativas de TDM como padrão de cuidado ideal.

7. DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos revela um panorama complexo, com evidências que, em geral, pendem favoravelmente para a abordagem proativa, embora com nuances dependendo do fármaco específico e dos desfechos avaliados.

A otimização da exposição ao fármaco e a minimização da imunogenicidade são pilares centrais do TDM. Neste contexto, o estudo de Assa et al. (2019) demonstrou que o TDM proativo do adalimumabe (ADL) em crianças com Doença de Crohn (DC) resultou em concentrações médias de ADL significativamente mais elevadas e uma maior proporção de medidas dentro da faixa terapêutica ($\geq 5 \mu\text{g/mL}$) em comparação com o TDM reativo. De forma crítica, a formação de anticorpos anti-ADL (ATA) ocorreu em 10% dos pacientes, todos com níveis de ADL subterapêuticos ($< 3 \mu\text{g/mL}$), e uma correlação inversa entre níveis de ADL e ATA foi observada. Esta observação é fundamental, pois o potencial imunogênico é uma causa comum de perda de resposta secundária (Ali et al., 2024; Claßen; Hoerning, 2023). A importância de manter níveis adequados para prevenir ou superar a imunogenicidade também foi destacada por Ancona et al. (2023), que relataram um caso de IO-IBD onde a escalada da dose de ADL, guiada por TDM, superou a produção de ATA, restabelecendo a remissão, o que reforça a ideia de que a manutenção de níveis adequados pode mitigar a resposta imune.

Para o infliximabe (IFX), os achados de Clemente Bautista et al. (2024) mostraram uma tendência a níveis numericamente superiores no grupo TDM proativo, tanto na indução quanto na manutenção (média de $12,38 \mu\text{g/mL}$ no proativo vs. $6,83 \mu\text{g/mL}$ no reativo durante a manutenção, $p=0,08$; e $17,84 \mu\text{g/mL}$ vs. $7,69 \mu\text{g/mL}$ na indução, $p=0,06$), embora essa diferença não tenha alcançado significância estatística. A baixa incidência de ADA neste estudo (7,89% no total, sendo dois casos no grupo proativo e um no reativo) pode ter limitado a capacidade de demonstrar um impacto significativo do TDM proativo na prevenção de ADA. Contudo, Jongsma et al. (2020) alertaram que pacientes pediátricos mais jovens (< 10 anos) frequentemente apresentam níveis subterapêuticos de IFX no início da terapia de manutenção (72% com níveis $< 5,4 \mu\text{g/mL}$) e um risco relativamente maior

de desenvolver anticorpos anti-IFX (ATI), especialmente se os níveis de IFX na semana 14 forem baixos. Este dado reforça a necessidade de estratégias de TDM, particularmente em subgrupos vulneráveis, para garantir exposição adequada ao fármaco, uma preocupação também ecoada por Claßen; Hoerning (2023) ao discutir as particularidades farmacocinéticas em crianças.

A relevância de níveis séricos adequados é adicionalmente suportada pelos dados de Ali et al. (2024), onde uma proporção considerável (62%) de pacientes que descontinuaram IFX ou ADL por ineficácia possuía níveis séricos $<10 \mu\text{g/mL}$, e destes, 29% com níveis $<5 \mu\text{g/mL}$ tinham ADA detectável. Tal cenário sugere que uma otimização da dose, potencialmente guiada por TDM proativo, poderia ter prevenido algumas dessas descontinuações. Os estudos de Van Hove et al. (2019; 2022) e Lucafò et al. (2021) consistentemente associaram níveis mais elevados de IFX e ADL, respectivamente, na fase de indução e início da manutenção, com melhores desfechos a longo prazo, como remissão clínica e, crucialmente, endoscópica. Van Hove et al. (2022) propuseram um alvo de IFX $\geq 5,0 \mu\text{g/mL}$ na semana 12 para remissão endoscópica, enquanto Lucafò et al. (2021) demonstraram que níveis de ADL $>13,85 \mu\text{g/mL}$ na semana 4 e $>7,54 \mu\text{g/mL}$ na semana 22 foram associados à remissão prolongada. Estes limiares fornecem metas concretas para estratégias de TDM proativo.

Já a avaliação da superioridade do TDM proativo sobre o reativo em termos de desfechos clínicos diretos revelou resultados variados. No estudo com adalimumabe, Assa et al. (2019) encontraram uma vantagem clara para o TDM proativo, com taxas significativamente mais altas de remissão clínica sustentada livre de corticosteroides (82% vs. 48%) e de um desfecho composto de remissão clínica e biológica (42% vs. 12%). A intensificação da dose de ADL foi notavelmente mais frequente no grupo proativo (87% vs. 60%), indicando uma gestão terapêutica mais dinâmica e ajustada. Os autores discutem que estes resultados em crianças com ADL contrastam com os resultados de estudos em adultos com IFX, como o TAXIT (Vande Casteele et al., 2015) e o TAILORIX (D'Haens et al., 2018), que não demonstraram superioridade clara do TDM proativo. Assa et al. (2019) atribuem essas discrepâncias a possíveis diferenças metodológicas, como a inclusão de pacientes não virgens de tratamento biológico e fases de otimização

pré-randomização no estudo TAXIT, ou o fato de que no TAILORIX o grupo controle podia ter a dose intensificada baseada apenas em sintomas, mesmo com biomarcadores normais e sem aferição dos níveis terapêuticos. Por outro lado, o estudo TAXIT demonstrou que uma otimização única da dose em pacientes com baixas concentrações de IFX melhorou os desfechos, sugerindo o valor de pelo menos uma intervenção proativa baseada em níveis terapêuticos (Assa et al., 2019).

Em relação ao infliximabe, Clemente Bautista et al. (2024) não observaram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de remissão (clínica, biológica ou endoscópica) ou na taxa de falha de tratamento entre os grupos proativo e reativo. No entanto, houve uma tendência numérica para um menor número de hospitalizações e menor duração das mesmas no grupo proativo (14,29% vs. 23,53% para hospitalizações; mediana de 6 vs. 19 dias). Embora não estatisticamente significativas, estas tendências, se confirmadas, teriam implicações relevantes para a qualidade de vida e custos do tratamento (Yao et al., 2021 apud Lomazi et al., 2022). É importante notar que, conforme discutido por Clemente Bautista et al. (2024), o estudo PRECISION (Strik et al., 2021), que utilizou uma abordagem de dosagem de precisão informada por modelo (MIPD) para IFX em adultos, demonstrou taxas de remissão clínica mais elevadas no grupo de precisão. Isto sugere que abordagens proativas mais sofisticadas podem ser benéficas.

Um desfecho importante onde o TDM proativo parece oferecer vantagens é a durabilidade do tratamento. Ali et al. (2024) reportaram uma redução de 60% na descontinuação do primeiro biológico com TDM proativo (HR 0,40). Este achado é de grande importância clínica, dado que a perda de opções terapêuticas é uma preocupação significativa na DII pediátrica (Ali et al., 2024; Claßen; Hoerning, 2023). A discussão de Ali et al. (2024) ressalta que a otimização da dose em pacientes com níveis subterapêuticos (60% dos que descontinuaram anti-TNF por ineficácia tinham níveis $<10 \mu\text{g/mL}$), antes da perda completa de resposta, poderia preservar a eficácia do biológico e evitar descontinuações prematuras.

Outros estudos, embora não comparando diretamente as duas estratégias de TDM, reforçam a importância da otimização precoce da dose. Jongsma et al. (2020) observaram que o TDM proativo de IFX não levou a uma maior taxa de remissão em

pacientes jovens, mas destacaram que a maioria destes estava subterapêutica no início da manutenção, sugerindo a necessidade de esquemas de indução intensificados e TDM precoce. Os trabalhos de Lucafò et al. (2021) e Van Hoeve et al. (2022; 2019) consistentemente apontam que alcançar níveis séricos adequados do anti-TNF precocemente, um objetivo facilitado pelo TDM proativo, está associado a melhores desfechos a longo prazo.

Ressalta-se que a DII pediátrica possui particularidades que tornam o TDM especialmente relevante. Crianças, particularmente as mais jovens, podem apresentar um *clearance* acelerado de fármacos anti-TNF (Jongsma et al., 2020; Claßen; Hoerning, 2023), exigindo regimes de dosagem ajustados para atingir os níveis terapêuticos. Jongsma et al. (2020) e Claßen; Hoerning (2023) discutem esta questão, enfatizando a necessidade de individualização da dose. Pacientes com DII de início muito precoce (VEO-IBD) ou infantil (IO-IBD) frequentemente apresentam um curso mais agressivo da doença e podem necessitar de abordagens terapêuticas mais intensivas e monitoramento rigoroso (Lomazi et al., 2022; Clemente Bautista et al., 2024; Claßen; Hoerning, 2023; Ancona et al., 2023). O caso clínico descrito por Ancona et al. (2023) demonstra a viabilidade do manejo de IO-IBD com altas doses de ADL guiadas por TDM para superar a imunogenicidade.

A terapia biológica precoce ("top-down") tem sido associada a melhores desfechos em DII pediátrica (Lomazi et al., 2022; Trindade et al., 2019; Claßen; Hoerning, 2023). O TDM proativo alinha-se com esta filosofia, buscando otimizar a terapia desde o início para modificar a história natural da doença.

A terapia combinada com imunomoduladores (tiopurinas ou metotrexato) é uma estratégia reconhecida para aumentar os níveis de anti-TNF e reduzir a formação de ADA (Jongsma et al., 2020; Ali et al., 2024; Claßen; Hoerning, 2023). Morrow et al. (2021), embora focando nos níveis de metotrexato poliglutamato (MTX-Glu), estudaram pacientes em terapia combinada IFX+MTX, e seus resultados sugerem que o monitoramento dos níveis de MTX-Glu pode ser útil para otimizar a terapia combinada, potencialmente influenciando indiretamente a farmacocinética do IFX. Contudo, a discussão sobre a eficácia da terapia combinada versus monoterapia otimizada por TDM proativo continua, com alguns estudos sugerindo

que a monoterapia com anti-TNF otimizada proativamente pode ser tão eficaz quanto a terapia combinada (Lega et al., 2019 apud Clemente Bautista et al., 2024), evitando os potenciais efeitos adversos dos imunomoduladores. Matar et al. (2020 apud Claßen & Hoerning, 2023) não encontraram benefício adicional com ADL combinado a imunomoduladores, evidenciando nuances entre diferentes fármacos.

Ademais, a definição de níveis alvo para os anti-TNF tem evoluído. Assa et al. (2019) utilizaram um alvo de 5 µg/mL para ADL. Van Hove et al. (2022) sugeriram $\geq 5,0$ µg/mL para IFX na semana 12 para remissão endoscópica, e em 2019, um alvo de 4,6 µg/mL para remissão clínica/biológica combinada na semana 52. Lucafò et al. (2021) identificaram alvos mais elevados para ADL na indução ($>13,85$ µg/mL na semana 4) associados à remissão a longo prazo. Estas variações refletem diferentes desfechos (clínico vs. endoscópico), momentos de avaliação e populações estudadas. As diretrizes da ECCO-ESPGHAN, como discutido por Claßen; Hoerning (2023) e Lomazi et al. (2022), fornecem recomendações de níveis alvo, mas reconhecem a necessidade de individualização. A discussão em Trindade et al. (2019) sobre a dificuldade de classificar a gravidade da DC apenas com escores clínicos reforça a utilidade do TDM para uma avaliação mais objetiva da atividade da doença e da adequação terapêutica. O monitoramento na fase de indução é cada vez mais preconizado, pois níveis adequados precocemente parecem prever melhores resultados a longo prazo (Van Hove et al., 2022; Claßen; Hoerning, 2023 apud Lawrence et al., 2022, e Kennedy et al., 2019).

A questão da segurança com regimes de TDM proativo, que podem levar a doses mais altas, também é pertinente. Clemente Bautista et al. (2024) relataram um número numericamente maior, embora não estatisticamente significativo, de reações adversas (reacionais e infecciosas) no grupo TDM proativo de IFX (38,10% vs. 23,53%). Os autores discutem que este achado pode ser influenciado pela inclusão de pacientes VEO-IBD no grupo proativo, que por si só podem ter maior risco ou necessitar de terapia mais intensiva. Ancona et al. (2023) não relataram eventos adversos com altas doses de ADL em seu caso de IO-IBD. A discussão em Choi et al. (2021) sobre o risco de tuberculose com anti-TNF e o uso de vedolizumabe como alternativa em um paciente que desenvolveu TB serve como um lembrete dos riscos infecciosos associados aos anti-TNF, que devem ser considerados ao otimizar

doses, mesmo que o TDM proativo vise manter níveis eficazes e não necessariamente supra terapêuticos por longos períodos.

A maioria dos autores dos estudos incluídos reconhece limitações em suas pesquisas, como o delineamento retrospectivo em muitos casos (por exemplo Van Hoeve et al., 2019; Lucafò et al., 2021; Jongsma et al., 2020), o tamanho amostral por vezes reduzido em sub análises pediátricas, e a heterogeneidade nas populações, protocolos de TDM e definições de desfechos (Clemente Bautista et al., 2024; Claßen; Hoerning, 2023; Kapoor; Crowley, 2021). A extrapolação de dados de adultos para crianças também é um desafio constante (Claßen; Hoerning, 2023). Melo et al. (2016) e Paiva et al. (2023) fornecem um panorama geral da DII e seu manejo, ressaltando a cronicidade e os desafios terapêuticos, que justificam a busca por estratégias otimizadas como o TDM.

Apesar dessas limitações, a tendência geral é de que o TDM proativo oferece vantagens sobre a abordagem reativa. As implicações clínicas são a necessidade de uma medicina mais personalizada, com o TDM proativo como ferramenta para alcançar este objetivo. O monitoramento precoce, já na fase de indução, é cada vez mais recomendado por especialistas (Van Hoeve et al., 2022; Claßen; Hoerning, 2023). O desenvolvimento e a validação de ferramentas de dosagem de precisão informadas por modelos (*model-informed precision dosing* - MIPD), utilizando abordagens Bayesianas, como discutido por Avalos et al. (2023) e Clemente Bautista et al. (2024), representam um avanço promissor.

Pesquisas futuras devem focar em ensaios clínicos randomizados prospectivos, de larga escala e multicêntricos, especificamente em populações pediátricas, para estabelecer protocolos de TDM proativo padronizados e validados. É essencial definir concentrações alvo ótimas para diferentes desfechos (remissão clínica, biológica, endoscópica, histológica e profunda), bem como investigar o papel do TDM na desescalada da terapia em pacientes com remissão sustentada e sua custo-efetividade em diversos cenários clínicos. A integração de biomarcadores adicionais, como os poliglutamatos de metotrexato em terapia combinada (Morrow et al., 2021), também merece exploração.

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, a presente revisão de escopo indicou que o TDM proativo de agentes anti-TNF alfa em pacientes pediátricos com DII, comparado ao TDM reativo, está associado a uma melhor otimização dos níveis séricos dos fármacos e, em muitos casos, a uma menor imunogenicidade. (ASSA et al., 2019; CLEMENTE BAUTISTA et al., 2024; ALI et al., 2024).

Especificamente para o adalimumabe, os dados oriundos de ensaios clínicos randomizados demonstraram robustez metodológica e apontaram superioridade clara do TDM proativo na obtenção de remissão clínica sustentada, controle laboratorial da inflamação e menor risco de falha terapêutica (ASSA et al., 2019). No caso do infliximabe, embora as evidências sejam mais heterogêneas e, por vezes, estatisticamente inconclusivas quanto às taxas de remissão clínica e endoscópica (CLEMENTE BAUTISTA et al., 2024), observam-se tendências favoráveis ao TDM proativo quanto à durabilidade terapêutica e à redução de eventos clínicos desfavoráveis, como hospitalizações e necessidade de intensificação terapêutica (ALI et al., 2024; VAN HOEVE et al., 2019; VAN HOEVE et al., 2022).

Ademais, as particularidades farmacocinéticas da população pediátrica, incluindo o clearance acelerado em crianças mais jovens e o curso potencialmente mais agressivo da VEO-IBD (very early onset IBD), tornam a individualização da terapia uma exigência clínica (JONGSMA et al., 2020; CLASSEN; HOERNING, 2023). Nesse contexto, o TDM proativo emerge como ferramenta fundamental, não apenas para a personalização do tratamento, mas também para a modificação do curso da doença, com foco em remissão sustentada e prevenção de complicações (ANCONA et al., 2023; LOMAZI et al., 2022).

Futuras investigações devem contemplar a validação de alvos séricos específicos para diferentes desfechos clínicos (clínico, endoscópico, histológico), a incorporação de ferramentas de dosagem de precisão baseadas em modelos farmacocinéticos (model-informed precision dosing – MIPD) (AVALOS et al., 2023; STRIK et al., 2021), e a análise de custo-efetividade dessas estratégias no cenário real, de forma a contornar as lacunas atualmente identificadas (YAO et al., 2021 apud LOMAZI et al., 2022).

Diante do exposto, conclui-se que o monitoramento terapêutico proativo representa uma abordagem promissora e potencialmente superior ao modelo reativo tradicional, alinhando-se às diretrizes contemporâneas de medicina personalizada e oferecendo benefícios clínicos relevantes na gestão da DII pediátrica (TRINDADE et al., 2019; MELO et al., 2016; PAIVA et al., 2023).

9. REFERÊNCIAS

ALI, Safwan et al. Characterization of biologic discontinuation among pediatric patients with Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 22, p. 2075–2083, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.043>.

ANCONA, Stefano et al. Dose escalation of adalimumab as a strategy to overcome anti-drug antibodies: a case report of infantile-onset inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 29, n. 38, p. 5428–5434, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i38.5428>.

ASSA, Amit et al. Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology*, v. 157, n. 4, p. 985–996.e2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.034>.

AVALOS, Yuliya et al. Retrospective assessment of an adalimumab model-informed precision dosing support tool for use in pediatric inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, v. 28, n. 7, p. 603–609, 2023. DOI: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-28.7.603>.

CHOI, Sooyoung et al. Successful treatment with vedolizumab in an adolescent with Crohn disease who had developed active pulmonary tuberculosis while receiving infliximab. *Yeungnam University Journal of Medicine*, v. 38, n. 3, p. 251–257, 2021. DOI: <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.00878>.

CLAßEN, Martin; HOERNING, Anke. Current role of monoclonal antibody therapy in pediatric IBD: a special focus on therapeutic drug monitoring and treat-to-target strategies. *Children*, v. 10, n. 4, p. 634, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/children10040634>.

CLEMENTE BAUTISTA, S. et al. Long-term effectiveness and safety of proactive therapeutic drug monitoring of infliximab in paediatric inflammatory bowel disease: a real-world study. *Pharmaceutics*, v. 16, n. 12, p. 1577, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16121577>.

COHEN, Rachel Z. et al. Management of anti-drug antibodies to biologic medications in children with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 69, n. 5, p. 551–556, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002440>.

COLMAN, Rebecca J. et al. Favorable outcomes and anti-TNF durability after addition of an immunomodulator for anti-drug antibodies in pediatric IBD patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 27, n. 4, p. 507–515, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa242>.

D'HAENS, Geert et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, or corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology*, v. 154, n. 5, p. 1343–1351.e1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.035>.

JONGSMA, Maartje M. E. et al. Infliximab in young paediatric IBD patients: it is all about the dosing. *European Journal of Pediatrics*, v. 179, n. 12, p. 1935–1944, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03719-3>.

KAPOOR, Ankur; CROWLEY, Emily. Advances in therapeutic drug monitoring in biologic therapies for pediatric inflammatory bowel disease. *Frontiers in Pediatrics*, v. 9, p. 661536, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.661536>.

LEGA, Stefano et al. Proactively optimized infliximab monotherapy is as effective as combination therapy in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 25, n. 1, p. 134–141, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy202>.

LOMAZI, Erika Aparecida 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). *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 59, supl. 1, p. 81–124, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200000-87>.

LUCAFÒ, Martina et al. Serum adalimumab levels after induction are associated with long-term remission in children with inflammatory bowel disease. *Frontiers in Pediatrics*, v. 9, p. 646671, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.646671>.

MELO, Marina Conceição Bezerra de et al. Doença inflamatória intestinal na infância. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 26, supl. 2, p. S35–S44, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20160071>.

MORROW, Rebecca et al. Potential role of methotrexate polyglutamates in therapeutic drug monitoring for pediatric inflammatory bowel disease. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 5, p. 463, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14050463>.

PAIVA, Vanessa Vieira et al. Doença de Crohn e colite ulcerativa: uma análise de dados epidemiológicos da morbidade hospitalar do SUS. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 5, n. 5, p. 598–609, 2023. DOI: <https://doi.org/10.51723/bjhs.v5i5.1171>.

PAPAMICHAEL, Konstantinos et al. Improved long-term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 15, n. 10, p. 1580–1588.e3, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.01.010>.

SETHI, Sahil et al. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 57, n. 12, p. 1362–1374, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.16855>.

STRIK, Anne Sofie et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients: a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 56, n. 2, p. 145–154, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1863689>.

TRINDADE, Mariana et al. Terapia biológica na doença de Crohn: quando iniciar? *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 17, n. 1, p. 41–46, 2019. Disponível em: https://www.sbcm.org.br/revista/conteudo_artigo.asp?id=699. Acesso em: 4 jun. 2025.

VANDE CASTEELE, Nathalie et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, v. 148, n. 7, p. 1320–1329.e3, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.031>.

VAN HOEVE, Katrien et al. Adequate infliximab exposure during induction predicts remission in paediatric patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 68, n. 6, p. 847–853, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002265>.

VAN HOEVE, Katrien et al. Infliximab concentrations during induction are predictive for endoscopic remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease under combination therapy. *The Journal of Pediatrics*, v. 240, p. 150–157.e4, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.08.079>.

YAO, Jingjing et al. Proactive therapeutic drug monitoring of adalimumab for pediatric Crohn's disease patients: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 36, n. 9, p. 2397–2407, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15442>.

10. GLOSSÁRIO

- **ADA:** Anti-drug Antibodies (Anticorpos Antifármaco)
- **ADL:** Adalimumab (Adalimumabe)
- **ATA:** Anti-ADL Antibodies (Anticorpos Anti-ADL)
- **ATI:** Anti-IFX Antibodies (Anticorpos Anti-IFX)
- **DC:** Crohn's Disease (Doença de Crohn)
- **DII:** Inflammatory Bowel Disease (Doenças Inflamatórias Intestinais)
- **IBD:** Inflammatory Bowel Disease (Doença Inflamatória Intestinal)
- **IFX:** Infliximab (Infliximabe)
- **IO-IBD:** Infantile-Onset Inflammatory Bowel Disease (DII de Início Infantil)
- **JBI:** Joanna Briggs Institute
- **MeSH:** Medical Subject Headings
- **MIPD:** Model-informed Precision Dosing (Dosagem de Precisão Informada por Modelo)
- **MTX:** Methotrexate (Metotrexato)
- **MTX-Glu:** Methotrexate Polyglutamates (Metotrexato Poliglutamato)
- **OP:** Older Patients (Pacientes mais velhos, 10-18 anos)
- **PCC:** Population, Concept, Context (População, Conceito, Contexto)
- **PCDAI:** Pediatric Crohn's Disease Activity Index (Índice de Atividade da Doença de Crohn Pediátrica)
- **PCR:** C-Reactive Protein (Proteína C Reativa)
- **PGA:** Physician's Global Assessment (Avaliação Global do Médico)
- **PUCAI:** Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (Índice de Atividade da Retocolite Ulcerativa Pediátrica)
- **RCU:** Ulcerative Colitis (Retocolite Ulcerativa)
- **SES-CD:** Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (Escore Endoscópico Simples para a Doença de Crohn)
- **TB:** Tuberculosis (Tuberculose)
- **TDM:** Therapeutic Drug Monitoring (Monitoramento Terapêutico de Medicamentos)
- **VDZ:** Vedolizumab (Vedolizumabe)
- **VEO-IBD:** Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease (DII de Início Muito Precoce)
- **YP:** Young Patients (Pacientes jovens, <10 anos)