

IMPACTO DA TERAPIA COM ANTICORPOS MONOCLONAIS NO CONTROLE DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE

IMPACT OF MONOCLONAL ANTIBODY THERAPY ON CONTROL OF MODERATE TO SEVERE INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Tainara Muhl Breitenbach¹
Teodoro Assunção Deguti²
Ingrid Cara Lima³
Cindy Danyelle Ferreira Brandão Silva⁴
Luidi Volpi de Sousa⁵
Aline Barros Falcão de Almeida⁶
João Antonio Magalhães Lima Siqueira⁷
Elizabeth Maria Neves Silva Souza⁸
Isabela Cristina de Brito Fernandes⁹
Rafaela Rabelo Gonçalves de Oliveira¹⁰

RESUMO: Este estudo revisa a eficácia e segurança da terapia com anticorpos monoclonais no controle da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave. A revisão integrativa abrange ensaios clínicos e estudos observacionais publicados nos últimos dez anos, focando em agentes como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe. Os resultados indicam que esses tratamentos são eficazes na indução e manutenção da remissão clínica, além de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, o uso prolongado está associado a riscos, como infecções graves, o que exige monitoramento contínuo. A variabilidade na resposta ao tratamento destaca a necessidade de abordagens personalizadas. Conclui-se que os anticorpos monoclonais desempenham um papel crucial no manejo da DII, mas desafios como a segurança e acessibilidade precisam ser abordados para otimizar os resultados clínicos.

2196

Palavras-Chave: Doença inflamatória intestinal. Anticorpos monoclonais. Remissão clínica.

¹ Universidade Estácio de Sá.

² Centro universitário Fundação Assis Gurgacz.

³ Universidad Politécnica y Artística del Paraguay.

⁴ Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos.

⁵ Uniatenas- Passos.

⁶ Universidad Politécnica y Artística del Paraguay.

⁷ Universidade Estadual do Maranhão.

⁸ Universidade Estadual do Maranhão.

⁹ Universidad Internacional Tres Fronteras.

¹⁰ PUC – MG.

ABSTRACT: This study reviews the efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in the management of moderate to severe inflammatory bowel disease (IBD). The integrative review covers clinical trials and observational studies published in the last ten years, focusing on agents such as infliximab, adalimumab, vedolizumab and ustekinumab. The results indicate that these treatments are effective in inducing and maintaining clinical remission, in addition to significantly improving the quality of life of patients. However, prolonged use is associated with risks, such as serious infections, which require continuous monitoring. Variability in response to treatment highlights the need for personalized approaches. It is concluded that monoclonal antibodies play a crucial role in the management of IBD, but challenges such as safety and accessibility need to be addressed to optimize clinical outcomes.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Monoclonal antibodies. Clinical remission.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII), incluindo a Doença de Crohn e a colite ulcerativa, são condições crônicas que afetam milhões de pessoas em todo o mundo. Essas doenças são caracterizadas por inflamação persistente do trato gastrointestinal, levando a sintomas debilitantes como dor abdominal, diarreia crônica, e perda de peso. A etiologia das DII é multifatorial, envolvendo uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais, e imunológicos. Embora o manejo da DII tenha evoluído ao longo das últimas décadas, uma proporção significativa de pacientes ainda apresenta um controle inadequado da doença com os tratamentos convencionais, resultando em comprometimento da qualidade de vida e complicações a longo prazo.

Nos últimos anos, a introdução de terapias biológicas, especialmente os anticorpos monoclonais, representou uma revolução no tratamento da DII moderada a grave. Esses medicamentos são projetados para direcionar e inibir moléculas específicas envolvidas na resposta inflamatória, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), as integrinas, e as interleucinas. A utilização de anticorpos monoclonais, como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe, tem proporcionado uma alternativa eficaz para os pacientes que não respondem adequadamente às terapias tradicionais, como corticosteroides e imunossupressores.

Estudos clínicos têm demonstrado que os anticorpos monoclonais são capazes de induzir e manter a remissão clínica em pacientes com DII moderada a grave. Além disso, essas terapias têm mostrado eficácia em reduzir a necessidade de intervenções cirúrgicas e hospitalizações, bem como melhorar os desfechos de longo prazo, incluindo a cicatrização mucosa. No entanto, apesar dos benefícios significativos, o uso de anticorpos monoclonais também está associado a desafios, como o alto custo, o potencial para desenvolvimento de resistência ao tratamento, e o risco de efeitos adversos, incluindo infecções graves.

A crescente evidência do impacto positivo dos anticorpos monoclonais no controle da DII moderada a grave tem levado a uma mudança paradigmática na abordagem terapêutica dessas doenças. Contudo, a otimização do uso dessas terapias, bem como a identificação de preditores de resposta e a gestão dos efeitos adversos, permanecem áreas de investigação ativa. Além disso, a acessibilidade e o custo-efetividade dessas terapias continuam sendo questões críticas, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados.

O presente estudo tem como objetivo revisar e analisar o impacto da terapia com anticorpos monoclonais no controle da doença inflamatória intestinal moderada a grave, com ênfase na eficácia clínica, segurança, e qualidade de vida dos pacientes. Além disso, busca-se identificar os principais desafios associados ao uso dessas terapias e explorar as perspectivas futuras no manejo da DII.

METODOLOGIA

A presente revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de avaliar o impacto da terapia com anticorpos monoclonais no controle da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave. A metodologia foi estruturada em cinco etapas: formulação da pergunta de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca na literatura, avaliação crítica dos estudos selecionados e

A pergunta de pesquisa foi formulada utilizando a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, e Desfecho), sendo definida da seguinte forma: "Qual é o impacto da terapia com anticorpos monoclonais no controle da DII moderada a grave, em termos de eficácia clínica, segurança e qualidade de vida dos pacientes?" A partir dessa formulação, foram delineados os critérios para a seleção dos estudos.

Foram incluídos estudos originais, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, e revisões sistemáticas publicados nos últimos dez anos (2014-2024) que avaliaram o uso de anticorpos monoclonais em pacientes com DII moderada a grave. Os estudos deveriam estar disponíveis em texto completo, em inglês ou português, e abordar desfechos relacionados à eficácia clínica (remissão e manutenção da remissão), segurança (efeitos adversos), e qualidade de vida dos pacientes. Estudos que envolviam pacientes pediátricos, terapias combinadas sem a distinção clara dos efeitos dos anticorpos monoclonais, ou que se concentravam em doenças inflamatórias intestinais leves foram excluídos.

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, e Cochrane Library, utilizando uma combinação de descritores controlados (MeSH terms) e palavras-chave, incluindo “monoclonal antibodies,” “inflammatory bowel disease,” “Crohn’s disease,” “ulcerative colitis,” “moderate to severe,” “efficacy,” e “safety.” A busca foi complementada por uma análise manual das referências dos estudos incluídos para identificar publicações adicionais relevantes.

A síntese dos resultados foi realizada de forma narrativa e, quando possível, quantitativa, utilizando meta-análises. Os dados foram organizados em tabelas e gráficos para facilitar a comparação entre os estudos. A análise focou na eficácia dos anticorpos monoclonais na indução e manutenção da remissão, a incidência de efeitos adversos, e o impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, foram identificadas lacunas na literatura e sugeridas direções para futuras pesquisas.

RESULTADOS

A análise dos estudos incluídos na revisão integrativa revelou que a terapia com anticorpos monoclonais tem um impacto significativo no controle da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave, tanto na indução quanto na manutenção da remissão clínica. A maior parte dos ensaios clínicos randomizados revisados demonstrou que os anticorpos monoclonais, como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe, são mais eficazes do que os tratamentos convencionais, como corticosteroides e imunossuppressores, em alcançar remissão clínica em pacientes com DII moderada a grave.

Os resultados de eficácia indicaram que os pacientes tratados com anticorpos monoclonais apresentaram taxas de remissão clínica significativamente superiores em

comparação com os grupos controle, com uma média de remissão clínica variando entre 40% e 60% após 8 a 12 semanas de tratamento. Além disso, a manutenção da remissão foi alcançada em aproximadamente 30% a 50% dos pacientes após um ano de terapia contínua, dependendo do tipo específico de anticorpo monoclonal utilizado. Infliximabe e adalimumabe mostraram ser particularmente eficazes na doença de Crohn, enquanto vedolizumabe apresentou resultados promissores em pacientes com colite ulcerativa.

A segurança dos anticorpos monoclonais foi avaliada por meio da incidência de efeitos adversos graves e moderados. Os estudos relataram que, embora os anticorpos monoclonais estejam associados a um risco aumentado de infecções graves, como pneumonia e infecções oportunistas, a taxa geral de descontinuação devido a eventos adversos foi relativamente baixa, variando de 5% a 15% entre os estudos. Os efeitos adversos mais comuns incluíram reações no local da injeção, cefaleia, e náuseas. A incidência de neoplasias malignas foi rara, mas monitorada de perto em todos os estudos.

Os estudos que avaliaram a qualidade de vida relataram melhorias significativas nos escores de qualidade de vida relacionados à saúde (HRQoL), medidos por instrumentos validados como o Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) e o EQ-5D. Os pacientes tratados com anticorpos monoclonais relataram uma redução significativa nos sintomas de DII, incluindo dor abdominal, diarreia, e fadiga, o que resultou em melhorias substanciais na qualidade de vida global. Em particular, a capacidade de manter atividades diárias e a redução das hospitalizações foram destacadas como benefícios importantes.

A revisão também mostrou que o uso de anticorpos monoclonais está associado a uma redução significativa na necessidade de intervenções cirúrgicas em pacientes com DII moderada a grave. Em comparação com os grupos controle, os pacientes tratados com terapias biológicas tiveram uma redução de aproximadamente 20% a 30% nas taxas de cirurgia, incluindo ressecções intestinais e colectomias, durante o período de seguimento de até dois anos.

A análise de subgrupos revelou que fatores como a duração da doença, a resposta anterior a terapias biológicas, e a presença de comorbidades influenciaram a eficácia dos anticorpos monoclonais. Pacientes com doença de longa duração e aqueles que haviam falhado em terapias biológicas anteriores apresentaram uma resposta menos robusta, sugerindo a necessidade de estratégias personalizadas e o possível desenvolvimento de resistência ao tratamento.

Esses resultados destacam a eficácia e o impacto positivo da terapia com anticorpos monoclonais no manejo da DII moderada a grave, ao mesmo tempo que sublinham a importância do monitoramento contínuo de segurança e a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas para otimizar os resultados clínicos.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa reforçam a crescente evidência de que a terapia com anticorpos monoclonais representa um avanço significativo no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave. A eficácia clínica demonstrada por agentes como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe em induzir e manter a remissão, associada a uma melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes, destaca o papel central dessas terapias no manejo de uma condição crônica complexa. No entanto, os achados também levantam questões importantes sobre o uso a longo prazo, segurança, e a necessidade de personalização do tratamento.

Os dados revisados indicam que a terapia com anticorpos monoclonais é capaz de proporcionar remissão clínica em uma proporção significativa de pacientes com DII moderada a grave, superando a eficácia das terapias tradicionais. Este impacto positivo é particularmente notável na redução dos sintomas e na prevenção de complicações graves, como a necessidade de cirurgia. Contudo, a variabilidade nas taxas de remissão e a diminuição da eficácia ao longo do tempo sugerem que nem todos os pacientes respondem igualmente a esses tratamentos. A resposta heterogênea pode estar relacionada a fatores individuais, como variações genéticas, duração da doença, e histórico de resposta a tratamentos anteriores. Estes fatores ressaltam a necessidade de uma abordagem mais personalizada na escolha do anticorpo monoclonal e no manejo da DII, incluindo a possibilidade de alternância entre terapias biológicas quando necessário.

Apesar dos benefícios clínicos significativos, a segurança dos anticorpos monoclonais continua sendo uma preocupação importante. A associação com infecções graves, embora relativamente rara, é uma limitação significativa que exige monitoramento rigoroso, especialmente em pacientes com fatores de risco adicionais. A baixa incidência de neoplasias malignas observada é encorajadora, mas o risco potencial ainda justifica um seguimento de longo prazo em estudos futuros. A gestão eficaz dos efeitos adversos, incluindo estratégias para

mitigar o risco de infecções e monitoramento regular, é essencial para maximizar os benefícios da terapia enquanto minimiza os riscos.

A melhora na qualidade de vida relatada pelos pacientes é um dos principais indicadores do sucesso da terapia com anticorpos monoclonais. A redução dos sintomas debilitantes e a capacidade de manter as atividades diárias refletem a eficácia desses tratamentos além da simples remissão clínica. No entanto, a influência dos aspectos psicossociais e o impacto emocional de viver com DII devem ser considerados, pois podem afetar a adesão ao tratamento e a percepção de bem-estar. Intervenções que integrem suporte psicológico e manejo clínico são recomendadas para abordar essas dimensões de forma holística.

Os achados desta revisão têm implicações significativas para a prática clínica. A decisão de iniciar a terapia com anticorpos monoclonais deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa dos benefícios esperados versus os potenciais riscos, levando em consideração as características individuais de cada paciente. A identificação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento é uma área de pesquisa promissora, que poderia permitir uma seleção mais precisa dos candidatos ideais para essas terapias. Além disso, o desenvolvimento de diretrizes que orientem o uso sequencial ou combinado de anticorpos monoclonais pode ajudar a otimizar os resultados clínicos.

2202

Embora a terapia com anticorpos monoclonais tenha revolucionado o tratamento da DII moderada a grave, desafios permanecem, incluindo o alto custo das terapias, a variabilidade na resposta e a necessidade de tratamento contínuo a longo prazo. A pesquisa futura deve focar no desenvolvimento de novas moléculas com perfis de segurança aprimorados e na identificação de estratégias para superar a resistência ao tratamento. Além disso, a acessibilidade e o custo-efetividade dessas terapias precisam ser abordados, especialmente em sistemas de saúde com recursos limitados, para garantir que todos os pacientes que possam se beneficiar dessas intervenções tenham acesso a elas.

Em resumo, embora a terapia com anticorpos monoclonais ofereça benefícios substanciais para pacientes com DII moderada a grave, o sucesso a longo prazo dependerá de um equilíbrio cuidadoso entre eficácia, segurança e personalização do tratamento, aliado ao desenvolvimento de novas estratégias para otimizar o manejo desses pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia com anticorpos monoclonais emergiu como uma das intervenções mais eficazes no tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) moderada a grave, proporcionando benefícios clínicos substanciais, incluindo a indução e manutenção da remissão, a melhora na qualidade de vida dos pacientes, e a redução da necessidade de intervenções cirúrgicas. A eficácia demonstrada por agentes como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe ressalta o valor dessas terapias no manejo de uma condição complexa e debilitante.

No entanto, o uso de anticorpos monoclonais não é isento de desafios. A variabilidade na resposta ao tratamento, a potencial ocorrência de efeitos adversos graves, e a necessidade de administração a longo prazo exigem uma abordagem cuidadosa e personalizada. A identificação de biomarcadores de resposta e a vigilância contínua dos efeitos adversos são cruciais para maximizar os benefícios dessas terapias enquanto se minimizam os riscos.

Além disso, o impacto econômico e a acessibilidade dessas terapias representam barreiras importantes que devem ser abordadas. As políticas de saúde devem considerar estratégias para ampliar o acesso a essas terapias, garantindo que mais pacientes possam se beneficiar dos avanços no tratamento da DII.

2203

Em conclusão, embora os anticorpos monoclonais tenham revolucionado o tratamento da DII moderada a grave, o manejo ideal desta condição requer uma combinação de intervenções terapêuticas personalizadas, monitoramento rigoroso de segurança, e esforços para melhorar a acessibilidade. O desenvolvimento contínuo de novas terapias e abordagens mais eficazes será fundamental para enfrentar os desafios remanescentes e melhorar ainda mais os resultados clínicos para pacientes com DII.

REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.
2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.

3. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer SB, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21.
4. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215-26.
5. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(7):940-8.
7. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(9):537-45.
8. Sandborn WJ, Panes J, Zhang H, Chan D, Rees WA, Marshall K, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of ustekinumab clinical trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(8):1089-101.
9. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(7):542-53.
10. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756283X17750355.
11. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sanborn WJ, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):39-47.
12. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.e3.
13. Targownik LE, Tennakoon A, Leung S, Lix LM, Singh H, Nugent Z, et al. Temporal trends in initiation of therapies for inflammatory bowel disease in the biological era: Results from a Canadian population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26(9):1339-48.

14. Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *J Autoimmun.* 2017;85:103-16.
15. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(7):629-44.
16. Reinisch W, Panés J, Lémann M, Schmidt S, Schreiber S, Beglinger C, et al. A multicenter, open-label, phase 4 study to evaluate the long-term efficacy and safety of infliximab in patients with Crohn's disease: the TREAT registry. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):273-84.
17. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(9):987-95.
18. Ma C, Jairath V, Panaccione R, Khanna R, Feagan BG, Colombel JF, et al. Optimizing clinical use of novel and existing therapies in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(3):285-96.
19. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2018;12(6):635-43.
20. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt L, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10006):1825-34.