

POSICIONAMENTOS CIENTÍFICOS DO GEDIIB

Monitoramento Terapêutico de Medicamentos nas Doenças Inflamatórias Intestinais

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

Editores/Revisores

Eduardo Garcia Vilela

Rogério Saad Hossne

**Monitoramento Terapêutico de Medicamentos nas
Doenças Inflamatórias Intestinais**



São Paulo/SP – 2026



 WWW.GEDIIB.ORG.BR

Copyright © 2026 por Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB).

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

Coordenação Editorial

Fátima Lombardi

Projeto Gráfico e Produção

Roberta Kawashima

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

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

GEDIIB
ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

 WWW.GEDIIB.ORG.BR

**Autoras: Julianna do Nascimento e Silva
Varela, Renata de Sá Brito Fróes**

Revisores: *Eduardo Garcia Vilela e Rogerio Saad Hossne*

1. Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII), mais especificamente, a doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), constituem afecções crônicas que têm apresentado crescimento epidemiológico significativo no Brasil. Dados nacionais demonstram que a prevalência de DII aumentou de 30,0/100.000 habitantes em 2012 para 100,1/100.000 habitantes em 2020, atingindo 0,1% da população brasileira. Caracterizadas por inflamação intestinal recorrente e remitente, estas doenças impõem significativa morbidade e representam crescente desafio aos sistemas de saúde.(1)

O advento das terapias anti-TNF (fator de necrose tumoral) revolucionou o tratamento das DII moderadas a graves. Estes imunobiológicos demonstraram eficácia significativa na indução e manutenção da remissão clínica, cicatrização mucosa e redução de complicações, além da diminuição da necessidade de hospitalização e procedimentos cirúrgicos. Paralelamente, a estratégia terapêutica nas DII passou a ser direcionada para alcançar alvos específicos (*treat-to-target*), conforme estabelecido pela iniciativa STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD). Esta abordagem tem como objetivo alcançar a resposta clínica a curto prazo, a remissão clínica acompanhada de diminuição dos níveis dos biomarcadores e a longo prazo, normalização da qualidade de vida, ausência de incapacidades e cicatrização mucosa, mediante avaliações objetivas seriadas para otimização terapêutica.(2)

No entanto, cerca de 30% dos indivíduos não respondem aos anti-TNFs, o que caracteriza a falha primária e, até 50% dos pacientes que inicialmente respondem ao tratamento podem evoluir secundariamente com perda da resposta terapêutica. As taxas de não respondedores primários e de perda de resposta secundária variam conforme o agente terapêutico utilizado, sendo que, de forma geral, a classe dos anti-TNF apresenta maior taxa de perda de resposta secundária quando comparada aos anti-integrinas, anti-interleucinas e inibidores de JAK.(3) A perda de eficácia pode ocorrer por mecanismos fisiopatológicos distintos que requerem abordagens terapêuticas diferenciadas. A compreensão destes mecanismos é fundamental para orientação adequada do tratamento.(4)

Diante dos desafios relacionados à falha terapêutica, o monitoramento terapêutico de drogas (TDM - *Therapeutic Drug Monitoring*) tem se consolidado como uma ferramenta promissora para otimização do manejo das terapias biológicas nas DII. Esta abordagem baseia-se na mensuração dos níveis séricos dos medicamentos e anticorpos antidrogas, fundamentando-se na correlação entre concentrações séricas dos agentes anti-TNF e desfechos clínicos. (5) O TDM tem sido aplicado principalmente aos antagonistas do TNF- α no contexto das DII, permitindo ajustes terapêuticos personalizados que consideram a variabilidade farmacocinética individual e proporcionando uma ferramenta objetiva para orientar decisões terapêuticas.(3)

Estudos de custo-efetividade têm demonstrado benefícios econômicos consistentes do TDM quando comparado ao manejo empírico, proporcionando economia de recursos através de ajustes terapêuticos mais precisos e redução da falha terapêutica. (6) A compreensão das modalidades de TDM, suas indicações e a interpretação correta dos resultados são importantes para a devida implementação na prática clínica, visando a otimização do cuidado aos pacientes com DII em tratamento com terapias biológicas.

2. Modalidades de Monitoramento Terapêutico das Drogas

O TDM nas doenças inflamatórias intestinais pode ser realizado por meio de duas estratégias principais: reativa e proativa.

2.1 TDM Reativo

A estratégia de TDM reativo envolve a mensuração das concentrações séricas do medicamento e de anticorpos contra os mesmos (Anticorpos Antidroga) apenas quando há sinais de atividade de doença – na suspeita de perda secundária de resposta. O TDM reativo fundamenta-se especificamente na relação bem estabelecida entre concentrações séricas inadequadas de anti-TNF e a ocorrência de falha terapêutica, permitindo a elucidação dos mecanismos para a perda de resposta e orientação racional para ajustes de dose ou mudança de classe terapêutica.

O TDM para o vedolizumabe e para o ustequinumabe não está plenamente validado como padrão de cuidado, mas há evidências crescentes – especialmente na

Doença de Crohn – de que níveis séricos mais altos se associam a melhores desfechos. Contudo, não existe consenso universal, e *guidelines* não recomendam TDM rotineiro. Portanto, neste posicionamento será discutido o monitoramento terapêutico de medicamentos para o infliximabe e o adalimumabe.

2.1.1 Evidências Científicas

A evidência científica sobre TDM reativo para agentes anti-TNF em doença inflamatória intestinal desenvolveu-se de forma evolutiva ao longo dos últimos anos. A maioria das publicações não se restringe exclusivamente à avaliação da estratégia de TDM reativo, mas inclui análises relevantes para a compreensão do corpo atual de evidências sobre o tema.

Um estudo de Yanai et al. com 247 pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa foi avaliada a perda de resposta em 330 episódios, sendo 188 com infliximabe e 142 com adalimumabe. O TDM reativo identificou que o grupo de pacientes com níveis mais séricos baixos dos anti-TNFs respondiam a intensificação da dose. (7) Em outra publicação, pacientes com DC e RCU ativa foram divididos em dois grupos. No primeiro o ajuste dose foi guiado por TDM e no segundo baseado na avaliação clínica (sem TDM). Após seis meses, o grupo TDM apresentou maior taxa de remissão endoscópica, níveis de infliximabe mais adequados e menor utilização de recursos de saúde. (8)

2.2. TDM Proativo

De modo diferente da estratégia anterior, o TDM proativo relaciona-se à mensuração programada das concentrações séricas do medicamento e de anticorpos contra os mesmos (Anticorpos Antidroga) durante o tratamento de manutenção, independentemente da atividade da doença. O TDM proativo fundamenta-se na hipótese de que a manutenção de concentrações séricas dentro de janelas terapêuticas predefinidas pode aprimorar a durabilidade da resposta anti-TNF.

2.2.1 Evidências Científicas

Ricciuto *et al.* conduziram um metanálise que incluía dois ensaios clínicos randomizados com total de 373 pacientes específicos comparando TDM proativo versus otimização empírica de dose. Quando o desfecho remissão clínica em um ano

foi avaliado, o *odds ratio* foi de 0,85 (IC 95%: 0,50-1,44), ou seja, não houve diferença estatística entre TDM proativo e otimização empírica. Entretanto, o estudo conclui que houve evidências consistentes de benefício para desfechos relacionados à durabilidade da resposta anti-TNF. (9)

Duas metanálises com foco específico em TDM proativo contribuíram para o panorama de evidências e os achados foram convergentes acerca da eficácia clínica primária. Nguyen *et al.* incluíram nove ensaios clínicos randomizados (1.405 pacientes) e não evidenciaram maiores taxas de manutenção da remissão clínica no grupo TDM proativo (RR = 0,96, IC 95%: 0,81-1,13) e ainda, observaram que neste braço, houve maior risco de escalada de dose.(10) Posteriormente, Manceñido Marcos *et al.* analisaram seis estudos e não evidenciaram eficácia superior do TDM proativo para manutenção da remissão clínica em 12 meses (RR = 1,16, IC 95%: 0,98-1,37).(11) Ambos estudos concluíram que o TDM proativo de rotina não oferece benefício clínico superior ao manejo convencional para o desfecho primário de remissão clínica, embora benefícios em desfechos secundários tenham sido identificados em algumas análises.

3. Aspectos Farmacoeconômicos

As principais evidências sobre custo-efetividade do TDM nas DII originam-se de duas revisões sistemáticas que avaliaram estudos econômicos baseados em modelos de decisão.

Yao *et al.* conduziram revisão sistemática composta por seis estudos de custo-efetividade para TDM em DII, publicados entre 2005 e 2019. Para avaliação da qualidade metodológica foi aplicado o checklist CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*). Todos os estudos abordavam pacientes com doença de Crohn, sendo cinco acerca do uso infliximabe e um acerca da azatioprina. Os achados demonstraram economia de custos com estratégias de TDM em todas as análises quando comparadas ao cuidado padrão. Quatro estudos avaliaram tanto desfechos econômicos quanto clínicos. Três demonstraram melhoria nos desfechos clínicos com TDM, seja aplicada no início do tratamento, seja no modo proativo, seja no modo proativo, contudo um deles documentou menores QALYs (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) com estratégias de TDM comparado ao cuidado padrão.(12)

Na revisão sistemática conduzida por Marquez-Megias *et al.*, foram incluídos 13 estudos sobre aspectos econômicos do TDM para terapia anti-TNF em DII no período compreendido entre 2013 e 2021. A análise utilizou metodologia PRISMA e demonstrou que o TDM, mais especificamente relacionado à estratégia reativa esteve associada a economia de custos quando comparada ao manejo empírico. A avaliação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) mostrou que TDM reativo teve desempenho melhor que a estratégia empírica em dois estudos, enquanto TDM proativo apresentou RCEIs variáveis, com alguns valores dentro de limiares de custo-efetividade aceitáveis. (13)

Entretanto, ambas as revisões identificaram limitações metodológicas que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Yao *et al* identificaram o custo dos testes de TDM como fator influente nos resultados em três estudos com análise de sensibilidade, enquanto Marquez-Megias *et al.* comentaram que a heterogeneidade clínica e metodológica impediu realização de metanálise, incluindo diferentes algoritmos de TDM, períodos de seguimento e definições de critérios clínicos. Cabe ainda um comentário adicional sobre revisão sistemática, pois diferentemente de uma metanálise, faz apenas um tratamento estatístico descritivo dos dados. Não é feita estatística inferencial sobre eles. Independentemente do motivo, o primeiro estudo também se limitou a fazer uma revisão sistemática.

Não obstante essas limitações, é possível afirmar que a estratégia TDM em determinados cenários é custo-efetiva ou resulta em economia de recursos quando comparadas ao manejo empírico nas DII. Os benefícios econômicos podem variar dependendo de custos de medicamentos, custos de testes, algoritmos implementados e perspectiva econômica adotada. Cabe destacar que todos os estudos que compuseram as duas revisões sistemáticas se limitaram à análise de custos médicos diretos. Esta limitação é particularmente significativa, pois a inclusão de custos indiretos como perda de produtividade e impactos sobre cuidadores, provavelmente, resultaria em benefícios econômicos ainda mais favoráveis ao TDM, sugerindo que as vantagens demonstradas podem estar subestimadas.

Dentro do contexto brasileiro, a aplicabilidade dessas evidências requer consideração adicional de disponibilidade e o custo dos testes de TDM, tanto no contexto do Sistema Único de Saúde quanto no âmbito da saúde suplementar.

4. TDM na prática clínica

A utilização do TDM, especificamente para o infliximabe e o adalimumabe, no sentido de nortear decisões clínicas já está presente nos principais consensos de especialistas. No contexto internacional, observa-se posicionamento predominantemente favorável entre as organizações para incorporação do TDM reativo em casos de falha secundária ao tratamento com anti-TNFs. A maioria dos consensos reconhece seu papel na elucidação dos mecanismos de perda de resposta e orientação de ajustes terapêuticos. Em contraste, maioria dos consensos justifica seu posicionamento contrário à incorporação do TDM proativo pela falta de evidências científicas mais robustas, embora reconheçam que pode ser considerado em situações específicas. (14-18)

Complementando este panorama, os consensos brasileiros para o tratamento das DII publicados pelo GEDIIB estabelecem algumas orientações para aplicação do TDM. Em situações de não resposta primária ou perda secundária de resposta ao anti-TNF, os consensos recomendam reavaliação da atividade da doença e mudança de tratamento quando necessário. Quando disponível, níveis séricos de anti-TNF e anticorpos antidroga pode ser mensurados para orientar a estratégia de otimização terapêutica. Os consensos sugerem que, em casos de perda secundária de resposta terapêutica ao anti-TNF, a otimização inicial deve ser preferencialmente baseada no monitoramento terapêutico de medicamentos, com alta concordância entre especialistas. Quanto ao TDM proativo, os consensos nacionais estabelecem que atualmente a evidência é insuficiente para recomendar TDM proativo de rotina para melhorar desfechos clínicos comparado ao cuidado de rotina em pacientes em remissão clínica com tratamento anti-TNF. No entanto, o TDM proativo pode ser realizado após a indução e pelo menos uma vez durante a terapia de manutenção para pacientes tratados com terapia anti-TNF, devendo também ser realizado após uma dosagem na fase de atividade da doença (TDM reativo) em pacientes com doença mais severamente ativa e naqueles com maior *clearance* da droga. Os autores também destacam que o *clearance* aumentado de anti-TNF está associado a anticorpos antidroga, particularmente em pacientes do sexo masculino, com albumina baixa, proteína C reativa (PCR) basal elevada e índice de massa corporal (IMC) elevado. (19,20).

O TDM proativo também pode ser útil quando infliximabe é utilizado em monoterapia. Nesta situação, a monitorização dos níveis terapêuticos pode prevenir a exposição da droga a anticorpos e a falha terapêutica secundária.(21)

Para a determinação dos níveis séricos, recomenda-se a coleta das amostras imediatamente antes da próxima administração do medicamento, obtendo-se assim a concentração de vale (*trough concentration*).(22) Esta padronização temporal é fundamental para medicamentos de formulação intravenosa, pois garante interpretação do seu nível residual e permite comparação com os valores de referência da literatura científica. Para formulações subcutâneas, devido à menor variação dos níveis séricos durante o intervalo posológico, a mensuração pode ser realizada em qualquer momento do ciclo terapêutico, embora a padronização da dosagem no vale permaneça como recomendação preferencial. (14)

5. Faixas terapêuticas para os anti-TNFs

Os valores para níveis séricos de anti-TNF recomendados na literatura apresentam algumas variações, dependendo das fontes consultadas, dos objetivos terapêuticos específicos e das populações estudadas.

Os níveis-alvo de concentração de vale mais amplamente recomendados para agentes anti-TNF em DII são os seguintes:

- **Infliximabe:** o nível terapêutico mínimo de concentração sérica de vale é geralmente considerado $\geq 5\mu\text{g/mL}$. Diversos estudos e diretrizes apoiando este limiar para remissão clínica. Estudos mais recentes sugerem que níveis mais elevados ($6\text{-}10\mu\text{g/mL}$) podem predizer remissão e ser necessários para alcançar cicatrização mucosa na maioria dos pacientes, com benefícios decrescentes acima desta faixa. (23,24). Enquanto níveis mais baixos (ex., $3\text{-}3,8\mu\text{g/mL}$) se associam à resposta clínica, níveis mais altos estão mais consistentemente associados à remissão endoscópica. (24-26)
- **Adalimumabe:** O nível mínimo recomendado de concentração sérica de vale é $\geq 7,5\mu\text{g/mL}$ para manutenção da remissão e cicatrização mucosa ²⁰. Estudos indicam que níveis acima de $7\text{-}8\mu\text{g/mL}$ estão associados a maiores taxas de cicatrização mucosa, com um platô de benefício em aproximadamente $12\mu\text{g/mL}$. Níveis mais baixos (ex., $4,9\text{-}5,9\mu\text{g/mL}$) podem estar associados à

resposta clínica, mas níveis mais altos, por sua vez, associam a melhores desfechos endoscópicos (24-26)

- **Outros anti-TNF:** para o certolizumabe, o limiar de concentração sérica de vale é $\geq 20 \mu\text{g/mL}$, sugerido a partir de análises combinadas de relações exposição-resposta. Para o golimumabe, há evidências insuficientes para estabelecer um nível-alvo de concentração de vale para DII, e não existe consenso na literatura médica ²⁰.

Os quadros a seguir apresentam os valores de nível sérico de sugeridos pelos diferentes consensos de especialistas específicos para TDM.

Quadro 1. Níveis séricos de infliximabe durante a fase de manutenção

Primeiro autor, ano	Organização	Nível recomendado ($\mu\text{g/mL}$)	Observação
Feuerstein, 2017	AGA	≥ 5	Recomendação condicional
Mitrev, 2017	GESA	3-8	Recomendação moderada*
Cheifetz, 2021	Consenso de especialistas	5-10	90% de concordância entre panelistas, com força de recomendação 8,5 ng/mL

AGA: American Gastroenterological Association. GESA: Gastroenterological Society of Australia.

*Nível de Evidência II com Grau de Recomendação B (moderada) de acordo com diretrizes da NHMRC (National Health and Medical Research Council).

Quadro 2. Níveis séricos de adalimumabe durante fase de manutenção

Primeiro autor, ano	Organização	Nível recomendado (µg/mL)	Observação
Feuerstein, 2017	AGA	≥ 7,5	Recomendação condicional
Mitrev, 2017	GESA	5-12	Recomendação fraca*
Cheifetz, 2021	Consenso de especialistas	8-12	80% de concordância entre panelistas, com força de recomendação 8,3

AGA: American Gastroenterological Association. GESA: Gastroenterological Society of Australia.

*Nível de Evidência II com Grau de Recomendação C (fraca) de acordo com diretrizes da NHMRC (National Health and Medical Research Council).

6. Interpretação de resultados

A aplicação efetiva do TDM nas DII depende fundamentalmente da interpretação correta dos resultados obtidos, que deve contextualizar a análise dos valores numéricos aplicada ao contexto clínico de cada paciente. O processo decisório fundamenta-se na análise conjunta das concentrações séricas de vale do medicamento anti-TNF e da presença de anticorpos antidroga (ADA), permitindo a identificação dos mecanismos subjacentes à falha terapêutica e orientando a estratégia de otimização mais apropriada.

A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à falha terapêutica constitui o fundamento para interpretação adequada dos resultados de TDM. Conforme demonstrado por Vande Casteele *et al.*, a perda de eficácia dos anti-TNFs pode ser dividida sob a forma de três mecanismos distintos: falha farmacológica não-imunomediada (51% dos casos), na qual detecta-se concentrações subterapêuticas na ausência de anticorpos antidroga; falha farmacológica imunomediada (19% dos casos), na qual as concentrações baixas do medicamento estão associadas à presença de anticorpos antidroga; e falha mecânica (aproximadamente 30% dos casos), onde se observam concentrações terapêuticas adequadas porém com perda de eficácia decorrente da ativação de vias

inflamatórias independentes do TNF- α . Esta classificação permite abordagem terapêutica direcionada: a falha não-imunomediada responde favoravelmente à otimização de dose (55% de resposta à escalação), enquanto a falha imunomediada apresenta baixa resposta à otimização (apenas 8% de resposta), requerendo mudança de medicamento. A falha mecânica, por sua vez, indica necessidade de mudança para classe terapêutica diferente, independentemente da otimização de dose.(4)

A Figura 1 apresenta um algoritmo para interpretação dos resultados de TDM e orientação da conduta terapêutica em pacientes com DII em uso de terapia anti-TNF.

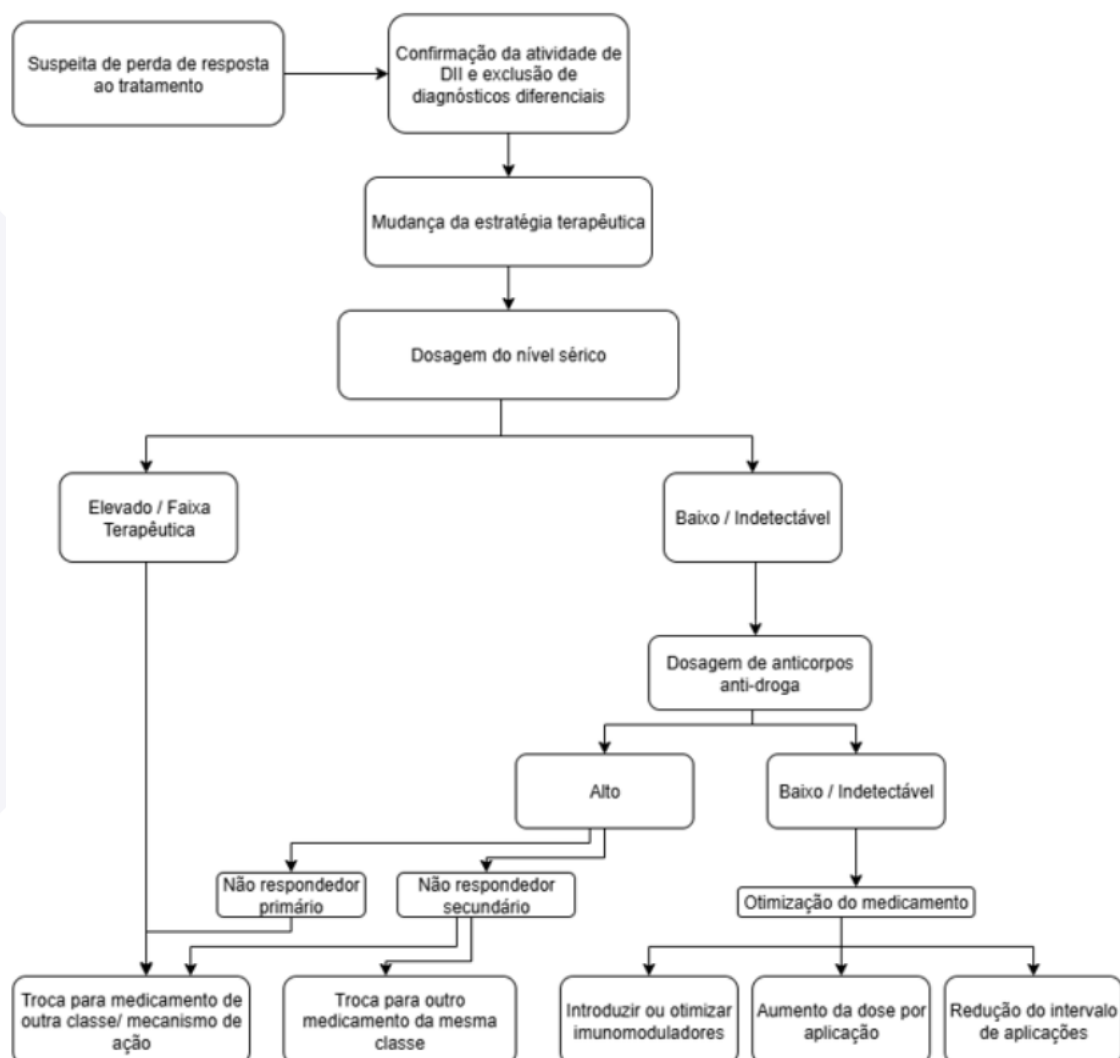
7. Considerações Finais

O monitoramento terapêutico de medicamentos (TDM) nas doenças inflamatórias intestinais representa uma ferramenta complementar importante na abordagem do paciente, especificamente para os inibidores do TNF- α . Estudos observacionais sugerem benefícios em desfechos secundários importantes, incluindo redução de hospitalização, cirurgias e desenvolvimento de anticorpos antidroga.

Destaca-se também o aspecto farmacoeconômico do TDM. As revisões sistemáticas disponíveis demonstram redução consistente de custos quando o TDM é utilizado, quando comparado com manejo empírico, independentemente dos diferentes contextos, horizontes temporais e algoritmos implementados. O TDM reativo demonstrou maior custo-efetividade em múltiplas análises, enquanto o TDM proativo apresentou razões de custo-efetividade incrementais variáveis, porém frequentemente dentro de limiares aceitáveis. Importante destacar que essas análises se limitaram a custos médicos diretos, não incorporando a avaliação de custos indiretos como perda de produtividade e impactos sobre cuidadores, sugerindo que os benefícios econômicos identificados podem representar estimativas conservadoras do real impacto da tecnologia.

A capacidade do TDM reativo elucidar mecanismos de falha terapêutica e orientar estratégias de otimização associada à sua custo-efetividade favorável fundamenta sua incorporação nos algoritmos de manejo terapêutico das DII. Contudo, para sua implementação deve-se considerar também a experiência clínica, características individuais dos pacientes e disponibilidade de recursos.

Figura 1: Algoritmo de interpretação dos resultados de TDM em pacientes com DII sob terapia anti-TNF



REFERÊNCIAS

1. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2022; 13: 100298.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, et al. International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021; 160(5):1570-1583.
3. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2021 Oct 1;116(10):2014-2025.
4. Vande Casteele, N., Herfarth, H., Katz, J., Falck-Ytter, Y. & Singh, S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 835-857.
5. Sethi S, Dias S, Kumar A, Blackwell J, Brookes MJ, et al. Meta-analysis: The efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023; 57(12): 1362-1374.
6. Yao, J., Jiang, X. & You, J. H. S. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2021; 27: 275–282.
7. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(3): 522-530.
8. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, Steinhart AH, Silverberg MS. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(7): 1202-1209.
9. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical Outcomes with Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Crohns Colitis.* 2018; 12(11):1302-1315.
10. Nguyen NH, Solitano V, Vuyyuru SK, MacDonald JK, Syversen SW, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring Versus Conventional Management for Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2022; 163(4): 937-949.
11. Manceñido Marcos N, Novella Arribas B, Mora Navarro G, Rodríguez Salvanés F, et al. Efficacy and safety of proactive drug monitoring in inflammatory bowel disease treated with

- anti-TNF agents: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2024; 56(3): 421-428.
12. Yao, J., Jiang, X. & You, J. H. S. A Systematic Review on Cost-effectiveness Analyses of Therapeutic Drug Monitoring for Patients with Inflammatory Bowel Disease: From Immunosuppressive to Anti-TNF Therapy. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2021; 27: 275–282.
 13. Marquez-Megias S, Nalda-Molina R, Sanz-Valero J, Más-Serrano P, Diaz-Gonzalez M, et al. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Pharmaceutics.* 2022; 14(5):1009.
 14. Moran GW, Gordon M, Sinopolou V, Radford SJ, Darie AM, et al. IBD guideline development group. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut*; 2025: 74(Suppl 2):s1-s101.
 15. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Barnes EL, Long MD. ACG Clinical Guideline Update: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2025; 120(6):1187-1224.
 16. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2024; 18(10):1531-1555.
 17. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2022; 16(1): 2-17.
 18. Lichtenstein GR, Loftus EV, Afzali A, Long MD, Barnes EL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2025; 120(6): 1225-1264.
 19. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC, Andrade AR, Queiroz NSF, et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol.* 2023; 59(suppl 1):20-50.
 20. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol.* 2023; 24;59(suppl 1):51-84.
 21. Papamichael K, Stocco G, Ruiz Del Agua A. Challenges in Therapeutic Drug Monitoring: Optimizing Biological Treatments in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Ther Drug Monit.* 2023; 45(5): 579-590.
 22. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3): 827-834.
 23. Chanchlani N, Lin S, Bewshea C, Hamilton B, Thomas A, et al. PANTS Consortium. Mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy for patients with Crohn's disease: 3-year data from the prospective, multicentre PANTS cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(6): 521-538.

24. Gibson DJ, Ward MG, Rentsch C, Friedman AB, Taylor KM, et al. Review article: determination of the therapeutic range for therapeutic drug monitoring of adalimumab and infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51(6): 612-628.
25. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(4): 550-557.e2.
26. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, et al; IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46(11-12):1037-1053.