Oncologia e Hematologia
Edição XX

Capítulo 11

ANTICORPOS BIESPECÍFICOS NO MIELOMA MÚLTIPLO: ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA

ADRIELLY CAROLINY DA SILVA[1]
ALEXANDRE MOREIRA ALVES[2]
AMANDA DE ALMEIDA BORGES[3]
ANA PAULA BERNARDES[4]
CRISTIANE SANTANA CERQUEIRA[5]
DAVI COSTA BATISTA DE QUEIROZ[6]
HELOISA DE CARVALHO MATIAS SANTANA[1]
ISADORA ALLANA NUNES SOARES[1]
JULIANA DE ALMEIDA BATISTA[7]
KELLY SCHLOTE[8]
LETÍCIA TIMÓTEO MURTA[1]
MAIARA MEES[9]
MARCO SOUSA HERCULANO DE LIMA[10]
MATHEUS PESSANHA VIEIRA[10]
THALYTA CHRISTINE MARCHESE[11]

[1]Discente – Medicina na Universidade de Rio Verde (UniRV) – Campus Goianésia.
[2]Graduado – Enfermagem na Faculdade Ciências Humanas de Curvelo (FACIC).
[3]Discente - Medicina na Universidade Nove de Julho (UNINOVE).
[4]Graduada – Medicina na Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE).
[5]Graduada – Medicina na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).
[6]Graduado – Medicina na Universidade de Gurupi (UnirG).
[7]Discente – Medicina na União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO).
[8]Graduada – Medicina.
[9]Graduada – Medicina no Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí (UNIDAVI).
[10]Discente – Medicina na Universidade Iguaçu (UNIG) – Campus V, Itaperuna.
[11]Discente – Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG).

Palavras-chave: *Anticorpos Biespecíficos; Imunoterapia; Mieloma Múltiplo.*

DOI: 10.59290/3066101103

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas, cujo tratamento tem apresentado avanços significativos nas últimas décadas. Entretanto, apesar da incorporação de diferentes classes farmacológicas, a recorrência da doença e o desenvolvimento de resistência terapêutica permanecem desafios importantes, especialmente em pacientes previamente submetidos a múltiplas linhas de tratamento. Nesse cenário, os anticorpos biespecíficos destacam-se como uma estratégia imunoterapêutica capaz de redirecionar os linfócitos T contra as células neoplásicas, ampliando as possibilidades de controle da doença recidivada ou refratária (MOREAU *et al*., 2022; CHARI *et al*., 2022; LESOKHIN *et al*., 2023).

Entre os principais representantes dessa classe, destacam-se o teclistamabe, o elranatamabe e o talquetamabe, que demonstraram resultados clínicos relevantes em pacientes extensamente tratados. Além disso, investigações recentes envolvendo combinações terapêuticas, como a associação entre teclistamabe e daratumumabe, apontam para a possibilidade de utilização desses agentes em linhas mais precoces de tratamento (COSTA *et al*., 2026). Entretanto, sua aplicação clínica exige atenção aos eventos adversos, especialmente às complicações infecciosas e imunomediadas, bem como aos desafios relacionados à seleção dos pacientes, à definição das estratégias terapêuticas e ao acesso a essas tecnologias (RAJE *et al*., 2023; RODRIGUEZ-OTERO *et al*., 2024; HUNGRIA *et al*., 2025).

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar os avanços terapêuticos relacionados à utilização dos anticorpos biespecíficos no mieloma múltiplo, considerando seus mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança, estratégias terapêuticas emergentes e desafios de implementação na prática assistencial.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com buscas bibliográficas realizadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os descritores “Mieloma Múltiplo”, “Anticorpos Biespecíficos” e “Imunoterapia”, identificados nos vocabulários controlados DeCS/MeSH e combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram consideradas publicações científicas entre janeiro de 2022 e outubro de 2026, nos idiomas português e inglês, priorizando estudos recentes e relevantes para a compreensão dos avanços terapêuticos relacionados à utilização dos anticorpos biespecíficos no mieloma múltiplo.

Foram incluídos artigos originais, ensaios clínicos, artigos de revisão, revisões sistemáticas, metanálises, recomendações e consensos de especialistas que apresentassem relação direta com o tema, considerando a qualidade científica, a atualidade das evidências e a relevância das informações. Foram excluídas publicações duplicadas, textos indisponíveis na íntegra e trabalhos centrados exclusivamente em outras modalidades terapêuticas, sem abordagem relacionada aos anticorpos biespecíficos no mieloma múltiplo.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, os estudos selecionados foram submetidos à leitura integral, à análise crítica e à síntese qualitativa das evidências. As informações extraídas foram organizadas de forma temática, conforme os principais aspectos abordados no capítulo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Anticorpos biespecíficos: mecanismos de ação e alvos terapêuticos

A incorporação dos anticorpos biespecíficos ao tratamento do mieloma múltiplo representa um avanço no desenvolvimento de estratégias imunoterapêuticas direcionadas, especialmente para pacientes com doença recidivada ou refratária. Embora os inibidores do proteassoma, os agentes imunomoduladores e os anticorpos monoclonais tenham proporcionado melhorias nos desfechos clínicos, a recorrência da doença permanece um desafio, particularmente após a exposição às principais classes farmacológicas. Nesse contexto, os anticorpos biespecíficos constituem uma alternativa terapêutica capaz de mobilizar diretamente os mecanismos efetores da imunidade celular, ampliando as possibilidades de controle tumoral em populações com opções terapêuticas limitadas (MOREAU *et al*., 2022; SEEBURUN, 2025).

O mecanismo de ação desses agentes fundamenta-se no reconhecimento simultâneo de antígenos expressos nas células plasmáticas neoplásicas e da molécula CD3 presente nos linfócitos T. Essa interação promove a aproximação entre as células efetoras e tumorais, favorecendo a formação de sinapses imunológicas e a ativação da citotoxicidade mediada por linfócitos T. Dessa forma, a destruição das células neoplásicas pode ocorrer independentemente do reconhecimento direto dos antígenos tumorais pelo receptor fisiológico dos linfócitos T e da apresentação antigênica convencional pelo complexo principal de histocompatibilidade. Entretanto, a efetividade terapêutica também é influenciada pela funcionalidade dessas células, pelas características do microambiente medular e pelos mecanismos de resistência desenvolvidos durante a evolução da doença (SEEBURUN, 2025; ZHOU *et al*., 2025).

Entre os principais alvos terapêuticos, destacam-se o antígeno de maturação das células B (BCMA), reconhecido pelo teclistamabe e pelo elranatamabe, e o receptor acoplado à proteína G da família C, grupo 5, membro D (GPRC5D), utilizado como alvo pelo talquetamabe. A disponibilidade de agentes direcionados a diferentes antígenos amplia as possibilidades de investigação de estratégias terapêuticas sequenciais e combinadas, especialmente em pacientes previamente expostos a imunoterapias. Essa diversificação apresenta relevância clínica, considerando que a resistência terapêutica pode envolver alterações na expressão antigênica, disfunção dos linfócitos T e mecanismos de escape tumoral.

Contudo, a utilização de um alvo alternativo não assegura a recuperação da sensibilidade ao tratamento, particularmente em indivíduos com comprometimento acentuado da imunidade celular. Assim, a seleção dos agentes deve considerar as características biológicas da neoplasia, o histórico terapêutico e as condições clínicas individuais, reconhecendo que a sequência ideal de utilização dessas terapias ainda não está completamente estabelecida (CHARI *et al*., 2022; ZHOU *et al*., 2025).

Eficácia clínica e desfechos terapêuticos

As evidências disponíveis demonstram atividade antitumoral relevante dos anticorpos biespecíficos em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, incluindo indivíduos previamente expostos a múltiplas linhas terapêuticas. Os estudos MajesTEC-1, MagnetisMM-3 e MonumenTAL-1 evidenciaram taxas expressivas de resposta e a possibilidade de obtenção de respostas profundas e duradouras. Entretanto, a interpretação comparativa dos resultados exige cautela diante das diferenças entre os delineamentos, os critérios de elegibilidade, as características das populações e os períodos de acompanhamento (CHARI *et al*.,

2022; LESOKHIN *et al*., 2023; MOREAU *et al*., 2022).

No estudo de fases 1 e 2 MajesTEC-1, Moreau *et al*. (2022) avaliaram a eficácia e a segurança do teclistamabe em 165 pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, previamente expostos às três principais classes terapêuticas. Após acompanhamento mediano de 14,1 meses, observou-se taxa de resposta global de 63,0%, com 39,4% dos participantes alcançando resposta completa ou superior. A duração mediana da resposta foi de 18,4 meses, enquanto a mediana de sobrevida livre de progressão correspondeu a 11,3 meses. Esses resultados evidenciam a capacidade do redirecionamento dos linfócitos T de proporcionar controle tumoral em uma população extensamente tratada. Entretanto, o delineamento não comparativo do estudo limita a determinação da superioridade clínica do teclistamabe em relação a outras modalidades terapêuticas.

O elranatamabe apresentou resultados relevantes no estudo de fase 2 MagnetisMM-3, conduzido por Lesokhin *et al*. (2023). Na coorte de 123 pacientes sem exposição prévia a terapias direcionadas ao BCMA, foi observada taxa de resposta global de 61,0%, com 35,0% dos participantes alcançando resposta completa ou superior. Após acompanhamento mediano de 14,7 meses, as medianas de duração da resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global ainda não haviam sido alcançadas. A ampliação do intervalo entre as administrações para duas semanas foi avaliada em pacientes com resposta persistente após os ciclos iniciais, sendo observada manutenção ou aprofundamento da resposta em parcela expressiva desses indivíduos. Entretanto, esses resultados não estabelecem equivalência de eficácia entre os diferentes intervalos de administração, uma vez que a modificação do esquema foi condicionada à resposta previamente obtida.

Em relação ao talquetamabe, Chari *et al*. (2022) avaliaram, em um estudo clínico de fase 1 integrante do programa MonumenTAL-1, a segurança e a atividade antitumoral desse anticorpo biespecífico direcionado ao GPRC5D. Entre os pacientes tratados com as doses subcutâneas selecionadas para investigação na fase 2, as taxas de resposta foram de 70% no grupo que recebeu 405 μg/kg semanalmente e de 64% naquele tratado com 800 μg/kg a cada duas semanas. As durações medianas de resposta foram de 10,2 e 7,8 meses, respectivamente, em períodos de acompanhamento distintos. Esses achados demonstraram atividade antitumoral relevante e contribuíram para estabelecer a viabilidade do direcionamento a um antígeno diferente do BCMA. Entretanto, o delineamento de fase inicial e as diferenças no tempo de acompanhamento limitam a comparação direta entre os esquemas e com outros anticorpos biespecíficos.

A utilização de agentes direcionados ao GPRC5D também apresenta implicações para pacientes previamente expostos a terapias imunológicas, especialmente diante de mecanismos de resistência associados à modulação ou à perda da expressão antigênica. Seeburun (2025) discute o potencial de estratégias de redirecionamento de linfócitos T com alvos alternativos, enquanto Zhou *et al*. (2025) destacam a importância da investigação de sequências terapêuticas capazes de preservar a atividade imunológica após tratamentos anteriores. Contudo, permanecem necessárias evidências adicionais para determinar quais sequências oferecem maior profundidade e duração das respostas.

A metanálise de Bakogeorgou *et al*. (2025), composta por seis ensaios clínicos e 850 pacientes, corroborou a atividade terapêutica dos anticorpos biespecíficos em populações extensamente tratadas. A taxa de resposta global agrupada foi de 69%, enquanto 42% dos participantes alcançaram resposta completa ou superior. A proporção agrupada de respostas com

duração igual ou superior a um ano foi de 71%, enquanto as estimativas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em um ano corresponderam a 56% e 72%, respectivamente. Embora esses achados reforcem o potencial clínico dessa classe terapêutica, sua interpretação deve considerar a heterogeneidade dos agentes, dos alvos moleculares e das populações investigadas.

Além disso, as taxas de resposta constituem indicadores relevantes de atividade antitumoral, mas não substituem a avaliação da sobrevida, da qualidade de vida e da duração sustentada do benefício clínico.

Segurança terapêutica e manejo dos eventos adversos

Apesar da eficácia demonstrada, a utilização dos anticorpos biespecíficos apresenta riscos associados à ativação imunológica e ao comprometimento da resposta imune. Entre as principais complicações, destacam-se a síndrome de liberação de citocinas, a neurotoxicidade associada às células efetoras imunes, as citopenias e as infecções. A frequência e a gravidade dessas manifestações variam conforme o agente utilizado, as condições clínicas do paciente e a fase do tratamento, exigindo protocolos específicos de prevenção, monitoramento e intervenção terapêutica (RAJE *et al*., 2023; RODRIGUEZ-OTERO *et al*., 2024).

No estudo MajesTEC-1, a síndrome de liberação de citocinas foi identificada em 72,1% dos pacientes tratados com teclistamabe, enquanto infecções de qualquer grau ocorreram em 76,4% dos participantes. As infecções de graus 3 ou 4 acometeram 44,8% da população total do estudo. A neutropenia foi observada em 70,9% dos pacientes, sendo classificada como de graus 3 ou 4 em 64,2%. A síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes ocorreu em 3,0% dos participantes, com episódios classificados como de graus 1 ou 2 (MOREAU *et al*., 2022).

No MagnetisMM-3, o tratamento com elranatamabe esteve associado à ocorrência de infecções em 69,9% dos participantes, incluindo infecções de graus 3 ou 4 em 39,8%. A síndrome de liberação de citocinas foi registrada em 57,7%, sem episódios de graus 3 ou 4 na coorte analisada, enquanto a neutropenia ocorreu em 48,8% dos pacientes, sendo todos esses episódios classificados como de graus 3 ou 4. Esses resultados reforçam a necessidade de monitoramento hematológico e infeccioso durante o tratamento (LESOKHIN *et al*., 2023).

A metanálise de Bakogeorgou *et al*. (2025) também evidenciou a relevância das complicações associadas a essa classe terapêutica, identificando incidências agrupadas de 46% para neutropenia grave, 29% para infecções de grau igual ou superior a 3 e 69% para síndrome de liberação de citocinas de qualquer grau. Esses achados demonstram que os benefícios antitumorais devem ser avaliados em conjunto com os riscos hematológicos, infecciosos e imunomediados.

A síndrome de liberação de citocinas decorre da ativação imunológica e da produção de mediadores inflamatórios após o redirecionamento dos linfócitos T contra as células tumorais. Suas manifestações clínicas incluem febre, hipotensão, hipóxia e, nos casos graves, disfunção de múltiplos órgãos. Nos estudos com teclistamabe, elranatamabe e talquetamabe, a maioria dos episódios apresentou baixa gravidade, embora a possibilidade de deterioração clínica justifique monitoramento intensificado durante as administrações iniciais. A utilização de esquemas com escalonamento gradual das doses constitui uma estratégia para reduzir a intensidade da resposta inflamatória inicial e favorecer a segurança terapêutica (CHARI *et al*., 2022; LESOKHIN *et al*., 2023; MOREAU *et al*., 2022).

A neurotoxicidade constitui outra complicação relevante, incluindo a síndrome de neurotoxicidade associada às células efetoras imunes, denominada ICANS. Embora sua frequência tenha sido relativamente baixa nos estudos considerados, o reconhecimento precoce de alterações neurológicas é fundamental para permitir a instituição oportuna de medidas terapêuticas e reduzir o risco de complicações graves. As recomendações do *International Myeloma Working Group* ressaltam a importância da avaliação neurológica sistemática, da capacitação das equipes assistenciais e da adoção de condutas proporcionais à gravidade dos eventos (RODRIGUEZ-OTERO *et al*., 2024).

As complicações infecciosas representam uma preocupação particularmente importante durante o tratamento prolongado. O mieloma múltiplo está associado a comprometimento imunológico inerente à doença, frequentemente agravado pela exposição a múltiplas linhas terapêuticas. A combinação de imunossupressão preexistente, citopenias e alterações da imunidade humoral aumenta a suscetibilidade a infecções. Nos tratamentos direcionados ao BCMA, a interferência sobre células plasmáticas normais também pode contribuir para a hipogamaglobulinemia e o comprometimento da resposta imune humoral (RAJE *et al*., 2023).

Diante desses riscos, a prevenção das complicações infecciosas deve integrar o planejamento terapêutico desde a avaliação inicial. Entre as medidas recomendadas, incluem-se profilaxia antiviral, prevenção de infecções oportunistas, acompanhamento das concentrações de imunoglobulinas e consideração de terapia de reposição quando indicada. A profilaxia antibacteriana deve ser individualizada conforme a presença de neutropenia prolongada e outros fatores de risco, evitando a utilização indiscriminada de antimicrobianos (RAJE *et al*., 2023).

As diferenças entre os perfis de toxicidade também influenciam a seleção dos agentes. Enquanto os anticorpos direcionados ao BCMA apresentam repercussões importantes sobre a imunidade humoral e o risco infeccioso, o talquetamabe está associado a manifestações relacionadas à expressão do GPRC5D em tecidos não hematológicos, incluindo alterações cutâneas, ungueais e distúrbios do paladar. No estudo de Chari *et al*. (2022), os eventos cutâneos ocorreram em 67% e 70% dos participantes tratados com as duas doses subcutâneas recomendadas para a fase 2, enquanto a disgeusia foi registrada em 63% e 57%, respectivamente. Embora frequentemente classificadas como eventos de menor gravidade, essas manifestações podem comprometer a alimentação, o estado nutricional e a qualidade de vida. Portanto, a avaliação da segurança deve considerar não apenas a classificação dos eventos adversos, mas também suas repercussões funcionais e seus efeitos sobre a continuidade terapêutica (CHARI *et al*., 2022; SEEBURUN, 2025).

Estratégias terapêuticas combinadas e antecipação do tratamento

A investigação de combinações envolvendo anticorpos biespecíficos constitui uma perspectiva relevante para a ampliação das opções terapêuticas no mieloma múltiplo. Embora os resultados iniciais tenham sido obtidos predominantemente em pacientes extensamente tratados, o desenvolvimento de esquemas combinados busca ampliar a profundidade das respostas, prolongar o controle da doença e explorar mecanismos complementares de ação imunológica. Nesse cenário, associações com anticorpos monoclonais e outros agentes antineoplásicos apresentam potencial para modificar a atividade do microambiente tumoral e intensificar a resposta mediada por linfócitos T (ZHOU *et al*., 2025).

No ensaio clínico randomizado de fase 3 MajesTEC-3, Costa *et al*. (2026) avaliaram a associação de teclistamabe e daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário, previamente submetidos a uma a três linhas terapêuticas. O estudo incluiu 587 participantes, distribuídos entre o grupo experimental, que recebeu teclistamabe e daratumumabe, e o grupo comparador, tratado com daratumumabe e dexametasona associados à pomalidomida ou ao bortezomibe. Após acompanhamento mediano de 34,5 meses, a sobrevida livre de progressão estimada em 36 meses foi de 83,4% no grupo experimental, em comparação com 29,7% no grupo comparador. A razão de risco para progressão ou morte foi de 0,17, com intervalo de confiança de 95% entre 0,12 e 0,23.

A taxa de resposta global foi de 89,0% no grupo experimental, em comparação com 75,3% no grupo controle. A proporção de participantes que alcançaram resposta completa ou superior correspondeu a 81,8% e 32,1%, respectivamente, enquanto a negatividade para doença residual mínima, considerando sensibilidade de 10^{-5}, foi observada em 58,4% e 17,1%. Esses resultados demonstraram benefício significativo da associação teclistamabe-daratumumabe em relação aos esquemas comparadores utilizados no estudo, particularmente quanto à sobrevida livre de progressão e à profundidade das respostas (COSTA *et al*., 2026).

Diferentemente dos estudos iniciais de braço único, o delineamento randomizado do MajesTEC-3 permite uma avaliação comparativa mais consistente da eficácia terapêutica e fornece evidências sobre a utilização de anticorpos biespecíficos em fases menos avançadas da trajetória da doença. Entretanto, eventos adversos graves foram registrados em 70,7% dos participantes do grupo experimental e em 62,4% daqueles que receberam os esquemas comparadores. Óbitos associados a eventos adversos foram relatados em 7,1% e 5,9% dos participantes, respectivamente. Esses resultados evidenciam a necessidade de avaliar os benefícios clínicos em conjunto com os riscos associados à intensificação terapêutica, especialmente diante da possibilidade de toxicidades cumulativas e complicações infecciosas (COSTA *et al*., 2026).

A possibilidade de antecipar a utilização dos anticorpos biespecíficos para linhas terapêuticas anteriores também apresenta relevância clínica. Os resultados favoráveis observados em diferentes momentos da evolução da doença sugerem que a sequência e o momento da intervenção imunoterapêutica podem influenciar a magnitude e a duração do benefício. Entretanto, a definição da estratégia ideal ainda depende de investigações que considerem a exposição prévia a terapias direcionadas ao BCMA, a funcionalidade dos linfócitos T e os mecanismos de resistência tumoral (SEEBURUN, 2025; ZHOU *et al*., 2025).

A ampliação das indicações terapêuticas requer estudos comparativos capazes de identificar os pacientes com maior probabilidade de benefício. Adicionalmente, a investigação de associações entre anticorpos direcionados a diferentes antígenos poderá contribuir para superar determinados mecanismos de escape tumoral, embora sua eficácia e segurança necessitem de confirmação em estudos clínicos adequadamente delineados.

Implementação clínica e desafios de acesso no contexto brasileiro

A incorporação dos anticorpos biespecíficos à prática assistencial envolve desafios que ultrapassam os resultados de eficácia e segurança demonstrados nos ensaios clínicos. A necessidade de monitoramento especializado, o reconhecimento precoce das toxicidades imunomediadas e a disponibilidade de recursos para prevenção e tratamento de complicações

constituem requisitos para sua utilização segura. Dessa forma, a implementação dessas tecnologias depende de infraestrutura assistencial adequada, capacitação profissional e organização de fluxos de atendimento compatíveis com a complexidade das intervenções (RAJE *et al*., 2023; RODRIGUEZ-OTERO *et al*., 2024).

No Brasil, a introdução de terapias imunológicas inovadoras representa uma possibilidade de ampliação das alternativas terapêuticas para pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Entretanto, persistem desigualdades relacionadas à disponibilidade de tratamentos e ao acesso a serviços especializados. Hungria *et al*. (2025) identificaram disparidades assistenciais relevantes no tratamento do mieloma múltiplo na América Latina, incluindo diferenças associadas aos sistemas de saúde e à disponibilidade de recursos terapêuticos. Esses achados evidenciam que a incorporação de novas tecnologias não depende exclusivamente dos resultados obtidos em ensaios clínicos, mas também das condições de acesso, financiamento e organização dos serviços assistenciais.

Além das limitações de acesso, a seleção dos pacientes deve considerar condições clínicas frequentes nessa população, como idade avançada, fragilidade, comprometimento renal e histórico de múltiplas exposições terapêuticas. Embora os ensaios clínicos demonstrem benefícios relevantes, seus critérios de elegibilidade podem restringir a representatividade de determinados grupos. Nesse sentido, a produção de evidências provenientes da prática clínica real é necessária para avaliar a efetividade e a tolerabilidade dessas terapias em populações mais heterogêneas, particularmente no contexto brasileiro (HUNGRIA *et al*., 2025).

A organização de serviços especializados também apresenta relevância para o acompanhamento longitudinal dos pacientes. A atuação integrada de hematologistas, profissionais de enfermagem, infectologistas e outros integrantes da equipe multiprofissional favorece a prevenção de complicações, o reconhecimento precoce de alterações clínicas e a continuidade do tratamento. Protocolos assistenciais estruturados podem contribuir para a padronização das condutas e a utilização adequada dos recursos disponíveis, considerando as necessidades individuais dos pacientes (RAJE *et al*., 2023; RODRIGUEZ-OTERO *et al*., 2024).

Limitações das evidências e perspectivas futuras

Apesar dos resultados favoráveis, a literatura sobre anticorpos biespecíficos no mieloma múltiplo apresenta limitações metodológicas importantes. Parte das evidências iniciais deriva de ensaios clínicos de fases 1 e 2, frequentemente conduzidos sem grupos comparadores e envolvendo populações selecionadas. Embora esses estudos contribuam para a avaliação da atividade antitumoral, da segurança e dos parâmetros de administração, seus delineamentos limitam a comparação direta entre os agentes e a determinação da superioridade relativa das diferentes estratégias terapêuticas (CHARI *et al*., 2022; LESOKHIN *et al*., 2023; MOREAU *et al*., 2022).

A heterogeneidade das populações investigadas representa outra limitação relevante. Diferenças no número de linhas terapêuticas anteriores, na exposição a imunoterapias, nas características citogenéticas e na presença de doença extramedular podem influenciar os desfechos clínicos. Adicionalmente, a utilização de diferentes períodos de acompanhamento e critérios de avaliação dificulta a comparação das taxas de resposta, da duração do benefício e dos resultados de sobrevida. Essas particularidades também devem ser consideradas na interpretação das estimativas agrupadas provenientes de metanálises (BAKOGEORGOU *et al*., 2025).

O desenvolvimento de estudos randomizados, exemplificado pelo MajesTEC-3, representa um avanço na obtenção de evidências comparativas. Entretanto, persistem questões relacionadas à duração ideal do tratamento, aos efeitos das combinações sobre a imunidade em longo prazo e à identificação de estratégias capazes de preservar a eficácia antitumoral com menor exposição cumulativa às toxicidades. A investigação de intervalos ampliados de administração e de esquemas com duração definida poderá contribuir para otimizar a segurança, particularmente em pacientes com respostas profundas e sustentadas (COSTA *et al*., 2026; ZHOU *et al*., 2025).

Outro campo de investigação envolve os mecanismos de resistência às terapias de redirecionamento de células T. Alterações na expressão antigênica, disfunção das células efetoras e modificações do microambiente tumoral podem comprometer a eficácia das intervenções. Nesse contexto, a identificação de biomarcadores preditivos de resposta e o desenvolvimento de estratégias direcionadas a diferentes alvos moleculares poderão contribuir para a individualização do tratamento e a superação de determinados mecanismos de resistência (SEEBURUN, 2025; ZHOU *et al*., 2025).

No âmbito desta revisão, também devem ser reconhecidas limitações relacionadas à inclusão de estudos com diferentes delineamentos e níveis de evidência. Embora a integração de ensaios clínicos, revisões e documentos de consenso possibilite uma análise abrangente dos avanços terapêuticos, a utilização dessas fontes exige cautela diante da possibilidade de sobreposição de resultados provenientes das mesmas populações. Além disso, a ausência de descrição de uma avaliação formal e padronizada do risco de viés limita a caracterização da qualidade metodológica das evidências reunidas, especialmente nas comparações indiretas entre medicamentos. Dessa forma, a síntese apresentada deve ser compreendida como uma análise qualitativa dos resultados disponíveis, sem estabelecer classificações definitivas de superioridade entre os diferentes agentes.

Diante dessas limitações, futuras investigações devem priorizar estudos comparativos com acompanhamento prolongado, avaliação da qualidade de vida, monitoramento de complicações tardias e identificação de fatores associados à manutenção das respostas terapêuticas. A incorporação de dados provenientes da prática clínica real, em diferentes contextos socioeconômicos e assistenciais, também poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias mais acessíveis e individualizadas. Dessa forma, a consolidação dos anticorpos biespecíficos no tratamento do mieloma múltiplo dependerá do aprimoramento contínuo da eficácia, da segurança, dos critérios de seleção terapêutica e das condições de acesso.

CONCLUSÃO

A análise das evidências disponíveis demonstra que os anticorpos biespecíficos representam um avanço significativo no tratamento do mieloma múltiplo, especialmente em pacientes com doença recidivada ou refratária. Os resultados clínicos obtidos com teclistamabe, elranatamabe e talquetamabe evidenciam atividade antitumoral relevante, com taxas expressivas de resposta e possibilidade de controle prolongado da doença, mesmo após múltiplas linhas terapêuticas. Além disso, os resultados do estudo MajesTEC-3, envolvendo a associação entre teclistamabe e daratumumabe, demonstram benefícios em relação aos esquemas comparadores e reforçam o potencial de utilização dessa estratégia em fases mais precoces do tratamento.

Entretanto, a eficácia desses agentes deve ser considerada em conjunto com seus riscos e

limitações. A ocorrência de síndrome de liberação de citocinas, neurotoxicidade, citopenias e complicações infecciosas evidencia a necessidade de monitoramento especializado, medidas preventivas e manejo adequado dos eventos adversos. Adicionalmente, as diferenças metodológicas entre os estudos, a heterogeneidade das populações avaliadas e a disponibilidade ainda limitada de evidências comparativas dificultam a definição das melhores estratégias de seleção e sequenciamento terapêutico.

No contexto brasileiro, a incorporação dessas tecnologias também depende da superação de obstáculos relacionados ao financiamento, à infraestrutura dos serviços especializados e às desigualdades de acesso. Nesse sentido, a ampliação das evidências provenientes da prática clínica real torna-se fundamental para avaliar sua efetividade e segurança em populações mais representativas das condições assistenciais nacionais.

Conclui-se, portanto, que os anticorpos biespecíficos constituem uma estratégia terapêutica de crescente relevância no mieloma múltiplo, com potencial para modificar o tratamento da doença recidivada ou refratária. Entretanto, sua consolidação na prática clínica dependerá de estudos comparativos com acompanhamento prolongado, da definição de estratégias terapêuticas individualizadas e do aprimoramento das medidas de segurança e das condições de acesso, buscando assegurar que os benefícios observados nos ensaios clínicos sejam efetivamente traduzidos em melhores desfechos para os pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAKOGEORGOU, S.; FILIPPATOS, C.; MALANDRAKIS, P. *et al*. Safety and Efficacy of Bispecific Antibody Treatment in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Proportions from Clinical Trials. Cancers, v. 17, n. 17, artigo 2727, 2025. DOI: 10.3390/cancers17172727.

CHARI, A.; MINNEMA, M. C.; BERDEJA, J. G. *et al*. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine, v. 387, n. 24, p. 2232-2244, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2204591.

COSTA, L. J.; BAHLIS, N. J.; PERROT, A. *et al*. Teclistamab Plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine, v. 394, n. 8, p. 739-752, 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2514663.

HUNGRIA, V.; PINTO NETO, J. V.; MARQUES GARIBALDI, P. M. *et al*. Expert Opinion on Multiple Myeloma Treatment in Brazil in the Bispecific Antibody Era. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, v. 25, n. 4, p. e200-e209, 2025. DOI: 10.1016/j.clml.2024.12.001.

LESOKHIN, A. M.; TOMASSON, M. H.; ARNULF, B. *et al*. Elranatamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 2 MagnetisMM-3 Trial Results. Nature Medicine, v. 29, n. 9, p. 2259-2267, 2023. DOI: 10.1038/s41591-023-02528-9.

MOREAU, P.; GARFALL, A. L.; VAN DE DONK, N. W. C. J. *et al*. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine, v. 387, n. 6, p. 495-505, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2203478.

RAJE, N.; ANDERSON, K.; EINSELE, H. *et al*. Monitoring, Prophylaxis, and Treatment of Infections in Patients with MM Receiving Bispecific Antibody Therapy: Consensus Recommendations from an Expert Panel. Blood Cancer Journal, v. 13, n. 1, artigo 116, 2023. DOI: 10.1038/s41408-023-00879-7.

RODRIGUEZ-OTERO, P.; USMANI, S.; COHEN, A. D. *et al*. International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee Consensus Guidelines and Recommendations for Optimal Use of T-Cell-Engaging Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma. The Lancet Oncology, v. 25, n. 5, p. e205-e216, 2024. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00043-3.

SEEBURUN, S. Current Landscape and Future Prospects of Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, v. 37, n. 1, artigo 80, 2025. DOI: 10.1186/s43046-025-00336-5.

ZHOU, X.; WALDSCHMIDT, J. M.; EINSELE, H. Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Maximizing Potential Through Rational Combination Therapies. Blood Reviews, v. 74, artigo 101342, 2025. DOI: 10.1016/j.blre.2025.101342.