

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Gustavo Lemos Vieira
Viviane Carvalho de Oliveira

**APLICABILIDADE DO RITUXIMABE NO TRATAMENTO DO
LINFOMA NÃO-HODGKIN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

SÃO JOÃO DEL REI, DEZEMBRO DE 2024

Gustavo Lemos Vieira
Viviane Carvalho de Oliveira

**APLICABILIDADE DO RITUXIMABE NO TRATAMENTO DO
LINFOMA NÃO-HODGKIN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Larissa Mirelle de Oliveira
Pereira

Colaboradora: Profa. Dra. Eliane Moreto Silva
Oliveira

SÃO JOÃO DEL REI, DEZEMBRO DE 2024

Gustavo Lemos Vieira
Viviane Carvalho de Oliveira

**EFICÁCIA DO RITUXIMABE NO TRATAMENTO DO LINFOMA
NÃO-HODGKIN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS
PERSPECTIVAS ATUAIS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientadora: Profa. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Colaboradora: Profa. Dra. Eliane Moreto Silva Oliveira

São João del Rei, 09 de Dezembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora - (UNIPTAN)

Eliane Moreto Silva Oliveira - Doutora (UNITAN)

Douglas Roberto Guimarães Silva - Doutor (UNIPTAN)

Vander José das Neves – Doutor (UNIPTAN)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 16

Quadro 2 18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 18
Tabela 2 21
Tabela 3 22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 20

Tabela 2 22

RESUMO

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) é uma neoplasia linfoide comum, originada principalmente de células B. Seu tratamento padrão envolve quimioterapia, mas os efeitos adversos impulsionaram o desenvolvimento de terapias mais específicas, como os anticorpos monoclonais (mABs). Dentre eles, o Rituximabe mostrou-se eficaz quando combinado com quimioterapia no esquema R-CHOP. O objetivo desta pesquisa foi analisar a aplicabilidade do Rituximabe para o tratamento do LNH, avaliando critérios como eficácia e segurança. Além disso, pretendeu-se comparar o esquema R-CHOP com outras modalidades terapêuticas em estudo para essa neoplasia. Este artigo foi estruturado como uma revisão integrativa, com abordagem qualitativa-descritiva. Foram analisados estudos publicados entre 2019 e 2024 em bases de dados como PUBMED, MEDLINE, SCIELO e LILACS. Foram incluídos estudos de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises. A eficácia do regime R-CHOP foi comprovada ao demonstrar seu potencial para induzir remissão em LNH indolentes, melhorar a sobrevida livre de progressão e prolongar a transformação histológica em pacientes com linfoma folicular avançado. Comparado ao regime R-CVP, foi constatado que este apresentou menor toxicidade, tornando-se viável para grupos de risco. Desde a introdução do regime R-CHOP, novos ensaios clínicos buscaram aprimorar os resultados do tratamento por meio de diferentes abordagens. Esses estudos discutem a intensificação das doses terapêuticas e as distinções no manejo entre pacientes mais jovens e aqueles idosos ou frágeis. Embora novos mABs anti-CD20 tenham sido testados como alternativas ao Rituximabe em regimes de primeira linha, este continua a se destacar devido à sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais. Linfoma não-Hodgkin. Neoplasias. Rituximabe.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) is a common lymphoid neoplasm, primarily originating from B cells. Its standard treatment involves chemotherapy, but adverse effects have driven the development of more specific therapies, such as monoclonal antibodies (mABs). Among them, Rituximab has proven effective when combined with chemotherapy in the R-CHOP regimen. The objective of this research is to analyze the applicability of Rituximab for the treatment of NHL, evaluating criteria such as efficacy and safety. Additionally, this study aims to compare the R-CHOP regimen with other therapeutic modalities under study for this neoplasm. This article was structured as an integrative review with a qualitative-descriptive approach. Studies published between 2019 and 2024 were analyzed from databases such as PUBMED, MEDLINE, SCIELO, and LILACS. The inclusion criteria were randomized clinical trials, systematic reviews, or meta-analyses. The efficacy of the R-CHOP regimen was confirmed by demonstrating its potential to induce remission in indolent NHL, improve progression-free survival, and delay histological transformation in patients with advanced follicular lymphoma. Compared to the R-CVP regimen, R-CHOP showed lower toxicity, making it a viable option for high-risk groups. Since the introduction of the R-CHOP regimen, new clinical trials have sought to improve treatment outcomes through various approaches. These studies discuss dose intensification and distinctions in management between younger patients and elderly or frail patients. Although new anti-CD20 mABs have been tested as alternatives to Rituximab in first-line regimens, Rituximab continues to stand out due to its efficacy and safety.

Keywords: Monoclonal antibodies. Neoplasms. Non-Hodgkin's lymphoma. Rituximab.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
1.1 Linfoma Não-Hodgkin	Erro! Indicador não definido.
1.2 Rituximabe	Erro! Indicador não definido.
1.3 Objetivos	Erro! Indicador não definido.
1.4 Justificativa	Erro! Indicador não definido.
2 METODOLOGIA	14
2.1 Desenho do estudo	Erro! Indicador não definido.
2.2 Estratégias de busca	Erro! Indicador não definido.
2.3 Metodologia	Erro! Indicador não definido.
3 RESULTADOS	Erro! Indicador não definido.
3.1 Seleção de Estudos	Erro! Indicador não definido.
3.2 Características dos estudos selecionados	Erro! Indicador não definido.
4 DISCUSSÃO	26
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
6 REFERÊNCIAS	32

APLICABILIDADE DO RITUXIMABE NO TRATAMENTO DO LINFOMA NÃO-HODGKIN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DAS PERSPECTIVAS ATUAIS

de Oliveira, VC ¹
Vieira, GL ²
Oliveira, EMS³
Pereira, LMO.⁴

RESUMO

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH) é uma neoplasia linfóide comum, originada principalmente de células B. Seu tratamento padrão envolve quimioterapia, mas os efeitos adversos impulsionaram o desenvolvimento de terapias mais específicas, como os anticorpos monoclonais (mABs). Dentre eles, o Rituximabe mostrou-se eficaz quando combinado com quimioterapia no esquema R-CHOP. O objetivo desta pesquisa foi analisar a aplicabilidade do Rituximabe para o tratamento do LNH, avaliando critérios como eficácia e segurança. Além disso, pretendeu-se comparar o esquema R-CHOP com outras modalidades terapêuticas em estudo para essa neoplasia. Este artigo foi estruturado como uma revisão integrativa, com abordagem qualitativa-descritiva. Foram analisados estudos publicados entre 2019 e 2024 em bases de dados como PUBMED, MEDLINE, SCIELO e LILACS. Foram incluídos estudos de ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises. A eficácia do regime R-CHOP foi comprovada ao demonstrar seu potencial para induzir remissão em LNH indolentes, melhorar a sobrevida livre de progressão e prolongar a transformação histológica em pacientes com linfoma folicular avançado. Comparado ao regime R-CVP, foi constatado que este apresentou menor toxicidade, tornando-se viável para grupos de risco. Desde a introdução do regime R-CHOP, novos ensaios clínicos buscaram aprimorar os resultados do tratamento por meio de diferentes abordagens. Esses estudos discutem a intensificação das doses terapêuticas e as distinções no manejo entre pacientes mais jovens e aqueles idosos ou frágeis. Embora novos mABs anti-CD20 tenham sido testados como alternativas ao Rituximabe em regimes de primeira linha, este continua a se destacar devido à sua eficácia e segurança.

Palavras-chave: Anticorpos monoclonais. Linfoma não-Hodgkin. Neoplasias. Rituximabe.

ABSTRACT

Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) is a common lymphoid neoplasm, primarily originating from B cells. Its standard treatment involves chemotherapy, but adverse effects have driven the development of more specific therapies, such as monoclonal antibodies (mABs). Among them, Rituximab has proven effective when combined with chemotherapy in the R-CHOP regimen. The objective of this research is to analyze the applicability of Rituximab for the treatment of NHL, evaluating criteria such as efficacy and safety. Additionally, this study aims to compare the R-CHOP regimen with other therapeutic modalities under study for this neoplasm. This article was structured as an integrative review with a qualitative-descriptive approach. Studies published between 2019 and 2024 were analyzed from databases such as PUBMED, MEDLINE, SCIELO, and LILACS. The inclusion criteria were randomized clinical trials, systematic reviews, or meta-analyses. The efficacy of the R-CHOP regimen was confirmed by demonstrating its potential to induce remission in indolent NHL, improve progression-free survival, and delay histological transformation in patients with advanced follicular lymphoma. Compared to the R-CVP regimen, R-CHOP showed lower toxicity, making it a viable option for high-risk groups. Since the introduction of the R-CHOP regimen, new clinical trials have sought to improve treatment outcomes through various

¹ Graduando (a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: vivianecoliveira@gmail.com

² Graduando(a) do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN. E-mail: vieiralemosgustavo@gmail.com

³ Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

⁴ Professora Doutora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN

approaches. These studies discuss dose intensification and distinctions in management between younger patients and elderly or frail patients. Although new anti-CD20 mABs have been tested as alternatives to Rituximabin first-line regimens, Rituximab continues to stand out due to its efficacy and safety.

Keywords: Monoclonal antibodies. Neoplasms. Non-Hodgkin's lymphoma. Rituximab.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Linfoma Não-Hodgkin

O Linfoma Não-Hodgkin (LNH), uma neoplasia do sistema linfoide originada a partir de mutações de células B, T ou Natural Killer que se caracteriza por linfadenopatia ou tumores sólidos que podem acometer qualquer tecido¹⁻³. O LNH é a 7ª neoplasia mais diagnosticada no Brasil e a 9ª de maior incidência em homens e mulheres (excluindo-se os casos de câncer de pele), correspondendo a 2,7% e 2,3% dos casos de neoplasias, respectivamente^{2,4}. A projeção mundial de incidência para o LNH em 2023 previu que 1 a cada 43 homens desenvolverá a neoplasia, enquanto para as mulheres 1 em cada 53⁵. Vale destacar, no entanto, que cada população está exposta a diferentes fatores de risco que podem levar ao desenvolvimento do tumor linfoide, sendo os mais associados os agentes infecciosos: Vírus Humano Linfotrópico T (HTLV-1), Vírus Epstein-Barr, *Helicobacter pylori* e o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)². Além disso, o desenvolvimento do LNH é altamente associado ao envelhecimento, sendo mais incidente em pessoas com mais de 65 anos⁴. Os linfonodos são órgãos encapsulados formados a partir de tecido linfoide que são encontrados em todo o organismo ao longo do sistema linfático⁶. Os linfonodos são formados por uma cápsula de tecido conjuntivo denso que envia prolongamentos para o interior, dividindo o parênquima em compartimentos⁶⁻⁸. O parênquima é formado por células linfoides⁸. Essas estruturas anatômicas são as mais acometidas pelo processo de malignização que resulta no desenvolvimento do LNH.

Essa neoplasia surge a partir de um cenário de aquisição progressiva de alterações do DNA das células imunes, podendo ocorrer por mutação, amplificação ou deleção de genes, resultando na expressão de proto-oncogenes². As células B são as mais comumente afetadas por esse cenário. As células B se formam no interior da medula óssea a partir de um precursor linfoide. Essa célula origina os clones de linfócitos B que amadurecem na medula ou no timo e, então elas são enviadas para os tecidos linfoides periféricos, como os linfonodos. A ativação da célula B ocorre no centro germinativo dos linfonodos, quando o antígeno em associação a sinalização do linfócito T ativa o linfócito B. O centro germinativo é o principal local de

acometimento de linfomas³, resultando, por exemplo, no subtipo de LNH mais comum, o linfoma difuso de grandes células B, um linfoma agressivo de rápido crescimento e com comum acometimento extralinfonodal¹. Cerca de 80 a 85% dos casos de LNH são originados de células B⁹.

O quadro clínico resultante dessa patologia é variável, dependendo do subtipo do linfoma, mas geralmente o paciente apresenta-se com adenomegalia indolor de crescimento progressivo (pode-se ter apenas um linfonodo acometido ou vários, sendo esses da mesma cadeia ou distantes), esplenomegalia ou tumoração em tecido não linfoide. Além disso, “sintomas B” costumam estar presentes em parte dos pacientes, incluindo febre acima de 38°C, sudorese noturna, prurido e perda ponderal de 10% do peso nos últimos 6 meses¹⁻³. Alguns pacientes podem apresentar massa mediastinal (3% a 8%), acometimento extranodal ocorrem em até 30% dos pacientes resultando, principalmente, em lesões no trato gastrointestinal¹⁰. A adenomegalia pode apresentar crescimento e diminuição ao longo da doença e apresenta-se assintomática, exceto em caso de compressão de estruturas, que pode acontecer na veia cava em caso de massa mediastinal^{10,11}. O diagnóstico é realizado pela biópsia excisional de linfonodo acometido com análise imuno-histoquímica da lesão^{1,2}, sendo o procedimento indicado para linfonodos com crescimento progressivo, com mais de 2cm em adultos, consistência endurecida, aderido à planos profundos de permanência por mais de 6 semanas, sendo de preferência analisado os linfonodos das cadeias supraclavicular ou escalênica¹. A análise do linfonodo deve, preferencialmente, ser realizada por hematologista experiente. A análise histoquímica e estudo genético é indicado para aumentar a acurácia diagnóstica, descartar possíveis diagnósticos diferenciais, como Linfoma de Burkitt, Linfoma Associado a tecido linfoide de mucosa e classificar o subtipo de LNH⁹.

1.2 Rituximabe

O tratamento do câncer pode ser realizado com diferentes objetivos e utilizando-se de diferentes métodos. A quimioterapia, na atualidade, é o maior método de tratamento do câncer e consiste na utilização de substâncias químicas sistêmicas¹². A quimioterapia costuma ser aplicada para o tratamento do LNH de grandes células B na composição CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), tendo como objetivo a cura do tumor¹³. O tratamento quimioterápico não apresenta seletividade para tratamento da neoplasia, diante disso, seu efeito acomete as células benignas e malignas, resultando, portanto, em uma grande quantidade de

efeitos adversos, como alopecia, vômitos, diarreia, náuseas, constipação, fraqueza, cansaço e nefrotoxicidade¹⁴.

Diante desse cenário, as pesquisas voltadas para a oncologia vêm crescendo progressivamente, buscando terapias que apresentem maior especificidade contra células tumorais, além do aprimoramento da eficácia do tratamento e redução dos custos associados ao tratamento oncológico. Nesse contexto, os anticorpos monoclonais (mABs) surgem como uma promissora classe de produtos terapêuticos, mostrando-se como uma alternativa para o tratamento do câncer. Os mABs são imunoproteínas que apresentam a função de identificar e se ligar a antígenos específicos, desencadeando uma resposta imune¹³. Os mABs são originados a partir um mesmo clone de linfócito B em produção laboratorial, sendo cada mAB destinado a um antígeno específico. A terapia monoclonal é prevista como uma alternativa ao tratamento do LNH de grandes células B, sendo o Rituximabe o fármaco recomendado. O Rituximabe é um mAB que apresenta especificidade de ligação com o CD20, uma proteína transmembrana presente em células B durante todo seu estágio de maturação e estando presente em 90% dos LNH¹⁵. Sua maior especificidade pela célula tumoral é a razão pela sua aplicabilidade como terapia antineoplásica. O Rituximabe para terapia do LNH difuso de grandes células B é previsto pela associação do mAB com a quimioterapia tradicional, no esquema R-CHOP^{12,15}. O Rituximabe em associação a quimioterapia demonstra resultados de aumento da sobrevida livre de doença, aumento de sobrevida global e aumento da duração da resposta¹⁶. Diante dessas características, o Rituximabe é descrito como terapia padrão de primeira linha para o tratamento do LNH.

A partir desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo analisar as novas perspectivas da aplicabilidade do Rituximabe no tratamento do LNH. É sabido que, a baixa especificidade de métodos convencionais para a terapia de neoplasias, como a quimioterapia, apresenta a limitação de muitas vezes não alcançarem o sucesso terapêutico almejado, bem como cursarem com efeitos colaterais marcantes e indesejáveis. Tal fato sustenta as novas buscas pela compreensão da biologia do câncer em prol de investimentos em biofármacos com ação em sítios específicos nas células tumorais, valendo-se da biotecnologia. Desse modo, verifica-se que atualmente existe uma série de anticorpos monoclonais aprovados para uso clínico na terapêutica do câncer, entre eles, o Rituximabe, utilizado para tratamento do Linfoma Não-Hodgkin. O Rituximabe surgiu como ferramenta para elevar a especificidade do tratamento do LNH, entretanto, no contexto contemporâneo, novas alternativas são buscadas para alcançar uma resposta terapêutica mais eficiente, seja pela associação de novos fármacos ao esquema terapêutico ou a mudança na dose da terapia convencional.

A pesquisa pretende confrontar, por meio da análise de estudos, se o Rituximabe empregado no esquema tradicional R-CHOP é uma modalidade terapêutica segura e indicada para o tratamento das diferentes apresentações clínicas do Linfoma Não-Hodgkin, ou se novas formulações terapêuticas apresentam resultados mais promissores que resultem em novas estratégias de tratamento do paciente com LNH.

1.3 Objetivos

O objetivo dessa pesquisa foi analisar a aplicabilidade do Rituximabe para tratamento do Linfoma Não-Hodgkin. Para isso, fez-se necessário compreender a eficácia do Rituximabe como terapia para o LNH e avaliar os atuais estudos sobre o imunobiológico, visando comparar o esquema R-CHOP com demais modalidades terapêuticas para a neoplasia em questão, verificando a eficácia. Além disso, a verificação da segurança dos protocolos de tratamento dos estudos foi considerada para construção do trabalho.

1.4 Justificativa

Justifica-se a importância de novos estudos acerca da aplicação de anticorpos monoclonais recombinantes, de modo a expandir a demonstração de seu caráter inovador e promissor no tratamento de patologias que cursam com alta morbimortalidade. Com isso, vislumbrou-se analisar a aplicação prática do Rituximabe e seus esquemas de administração, a fim de identificar a maior eficácia na terapia contra o câncer, assim como, o menor índice de efeitos adversos.

2 METODOLOGIA

2.1 Desenho do estudo

Os esforços implicados nesta pesquisa, voltaram-se para a produção de uma revisão integrativa da literatura. De acordo com Souza, Silva e Carvalho¹⁷, a revisão integrativa é uma abordagem que permite reunir informações e integrar a aplicação prática dos resultados de pesquisas relevantes. O presente trabalho, portanto, trata-se de um estudo qualitativo descritivo que visou a produção de uma síntese bibliográfica a partir da concisão de evidências disponíveis

em bases de dados e a partir da aplicação de métodos de sistematização para seleção dessas informações.

Desse modo, buscou-se esboçar uma panorâmica geral sobre a terapia com anticorpos monoclonais, na tentativa de responder a pergunta norteadora: quais as perspectivas atuais da aplicabilidade da terapia com Rituximabe para tratamento do Linfoma Não-Hodgkin?

No que diz respeito às técnicas e recursos de busca de dados e pesquisa, três tipos de considerações foram examinadas. Em primeira instância, uma investigação acerca do Linfoma Não-Hodgkin, a fim de se entender a problemática da patologia, como sua fisiopatologia, manifestações clínicas e modalidades terapêuticas. A partir disso, buscou-se a compreensão acerca do imunobiológico Rituximabe, tendo sido realizada com o intuito de compreender a utilização desse anticorpo monoclonal como modalidade terapêutica para doenças oncológicas. Por fim, buscou-se, por meio dos dados da literatura, analisar a eficácia e a segurança da utilização desse fármaco para tratamento da doença proliferativa linfática. Durante a pesquisa, faz-se uso da perspectiva de que o emprego do Rituximabe na quimioterapia resulta em melhores resultados de eficácia no tratamento do linfoma não-Hodgkin, quando comparado a outras modalidades terapêuticas. Buscou-se também entender os resultados de novos estudos que visam melhorar a eficácia dessa abordagem terapêutica, como o acréscimo de novos imunobiológicos no esquema de tratamento ou por alterações nas doses do imunobiológico.

Numa visão teórico-descritiva, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises. A seleção de artigos para este trabalho incluiu pesquisa em bases eletrônicas de dados e busca manual por citações nas publicações selecionadas. A pesquisa bibliográfica foi realizada em pertinentes bancos de dados, como: PUBMED, SCIELO e LILACS.

O intervalo de tempo para a pesquisa foi definido entre 2019 e 2024. Nas bases de dados, as palavras-chave utilizadas incluíram um termo principal e termos relacionados, conforme apresentado no Quadro 1. Os termos foram combinados, e a pesquisa foi realizada em inglês e português.

Quadro 1 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

Grupo 1: Termo principal	Grupo 2: Termos associados
Rituximab	Non-Hodgkin Lymphoma
	Meta-analysis
	Systematic Review
	Randomized Controlled Trial
	Linfoma Não-Hodgkin
	Meta-análises
	Revisão Sistemática
	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: próprio autor.

2.2 Estratégias de busca

De acordo com Lopes¹⁸, a estratégia de busca em banco de dados é “um conjunto de técnicas ou regras para tornar possível o encontro entre uma pergunta formulada e as informações armazenadas em uma base de dados”.

Durante as pesquisas em bancos de dados, o sistema analisa os registros para identificar quais deles incluem os termos buscados. Um método para realizar esse processo é quando o sistema utiliza operadores booleanos para fazer essa comparação.

Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. Para Picalho, Fadel e Gonçalves¹⁹ “o modelo Booleano atua por meio da formulação de uma expressão formada por termos ligados com operadores lógicos, auxiliando na busca por documentos que sejam representados por essa expressão”. A relação entre os termos da busca se estabelece por meio dos operadores conectivos: AND, OR e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO. Estes devem sempre ser digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos centrais pesquisados. Para realizar a busca foi utilizado o operador booleano AND.

2.3 Metodologia

O trabalho foi desenvolvido em 3 etapas a partir da revisão de literatura:

1. seleção de artigos de ensaios clínicos randomizados, revisão sistemática e meta-análise pelo título;

2. leitura dos materiais selecionados;
3. análise final dos textos e seleção das citações que fazem parte dessa revisão de literatura.

Para a busca dos artigos, foi realizado uma primeira busca nos bancos de dados fazendo uso dos termos mencionados no Quadro 1. Posteriormente, foi realizado um refinamento dos itens obtidos na busca. Para isso, utilizou-se dois grupos de termos, sendo o grupo 1 formado pelo termo principal e o grupo 2 formado por termos secundários, como mostrado no Quadro 1. Cada palavra do grupo 1 foi combinada com cada palavra do grupo 2 por meio do operador booleano “AND”.

Os títulos e os resumos de todos os artigos identificados e, inicialmente, selecionados na busca eletrônica. Foram então, revisados e arquivados vinculados ao respectivo *link* de acesso e, posteriormente inseridos em tabela do Microsoft Excel para tabulação. As combinações dos termos para busca nos bancos de dados ocorreram em português e em inglês,

Os critérios de inclusão dos textos vincularam-se a serem ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas ou meta-análises em que houvesse dados sobre a eficácia e segurança da aplicabilidade do Rituximabe para tratamento do linfoma não-Hodgkin e suas repercussões. Foram excluídos os textos que não foram disponibilizados, os textos incompletos, os textos que apareceram em duplicata, textos datados aquém dos últimos 5 anos e os textos que citavam as palavras Rituximabe e Linfoma Não-Hodgkin citada na busca, mas não discutiam sobre o tema. Os textos selecionados, foram obtidos integralmente, lidos e analisados.

3 RESULTADOS

Por meio consulta às plataformas e portais de busca, encontrou-se 12.043 trabalhos relacionados à Aplicabilidade do Rituximabe para tratamento do Linfoma Não-Hodgkin. O banco de dados *National Library of Medicine* (PUBMED) demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações inicialmente resgatadas. Em seguida, o *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e, por fim, a *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), como mostrado no Quadro 2.

Quadro 2 - Número de estudos por base/porta.

Fontes da Pesquisa		Número de trabalhos registrados
1	PUBMED	11.923
2	Lilacs	84
3	SCIELO	36

Fonte: conforme as bases em out. 2024.

Dos 12.043 textos encontrados, 23 foram selecionados para esta revisão. Dos textos selecionados 100% estavam em língua inglesa. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 2019 e o mais recente, 2024.

3.1 Seleção de Estudos

A Tabela 1 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave.

Tabela 1 - Resultado da combinação do termo principal Rituximabe com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador booleano “AND”.

Grupo 1	Grupo 2	Operador	Artigos identificados		
			PUBMED	LILACS	SciELO
Rituximab	<i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>	AND	10.259	66	22
	<i>Meta-analysis</i>		633	6	4
	<i>Systematic review</i>		844	12	10
	<i>Randomized controlled trial</i>		187	-	-
TOTAL			11.923	84	36

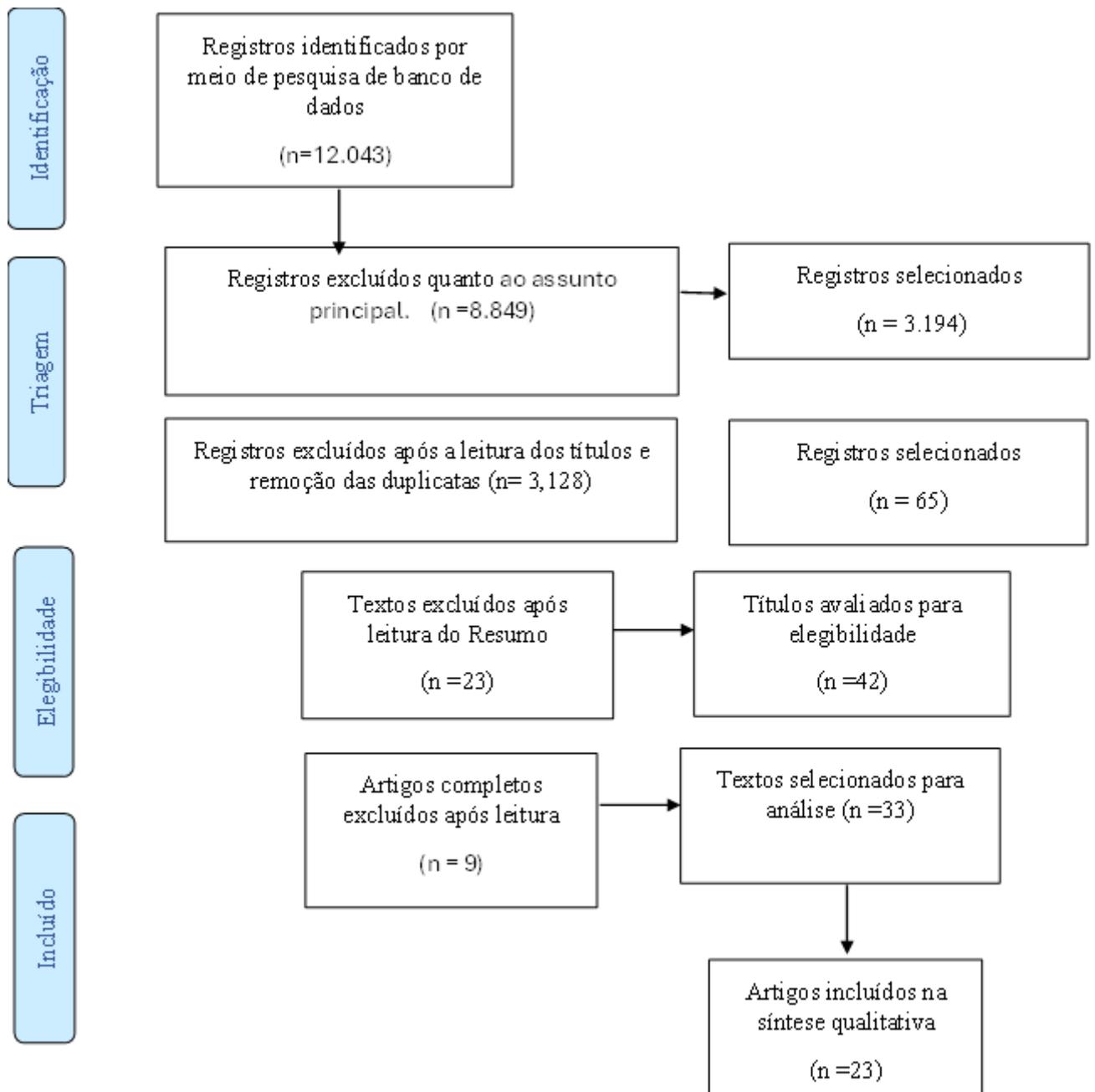
Fonte: conforme as bases em out. 2024.

A partir da seleção dos textos e após a leitura dos resumos, foram excluídos os artigos em duplicatas, indisponíveis em sua integralidade e aqueles não abordavam o Rituximabe ou não tinham relação entre Rituximabe Linfoma não-Hodgkin, Meta-análise, Revisão Sistemática e Ensaio Clínico Randomizado. As referências foram lidas em detalhe a fim de determinar as principais conclusões. Os estudos que foram selecionados apresentavam dados originais, descrevendo se a utilização do Rituximabe para tratamento do linfoma não-Hodgkin quando comparado a outras modalidades terapêuticas apresenta eficácia clinicamente significativa.

Também se priorizou a inclusão de revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, no intuito de promover maior confiabilidade ao estudo.

O fluxograma PRISMA, mostrado na Figura 1 evidencia um resumo da seleção bibliográfica. A busca resultou na obtenção inicial de 12.043 textos, dos quais 8.849, foram descartados pois não abordavam o uso do Rituximabe e sua aplicação em casos de linfoma não-Hodgkin descritos em textos de revisão sistemática ou meta-análises, sendo, assim, inelegíveis para esta revisão. Dos artigos restantes, foram excluídos 3.181 textos que consistiam em duplicatas e títulos que não abrangiam a delimitação da pesquisa. Dos registros considerados, 23 apresentaram-se irrelevantes após a leitura do resumo, sendo selecionadas para análise 42 bibliografias, das quais 9 foram excluídas após a leitura do texto completo. Desse modo, 33 trabalhos foram considerados para a avaliação qualitativa apresentada neste estudo, tendo 23 incluídos na síntese final.

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa



Fonte: os autores.

3.2 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 2 e Figura 2. Dos 23 estudos selecionados, 6 foram publicados em 2019, 3 em 2020,

3 publicados no ano de 2021, 1 foi publicado em 2022, 8 foram publicados em 2023 e 2 foi publicado no ano de 2024, como mostrado, de forma mais detalhada na Tabela 2.

As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo Estados Unidos, China, Holanda, Itália Alemanha, Suíça, Polônia, Malawi, Brasil, Coreia do Sul, Grécia e Japão, conforme mostrado na Figura 2.

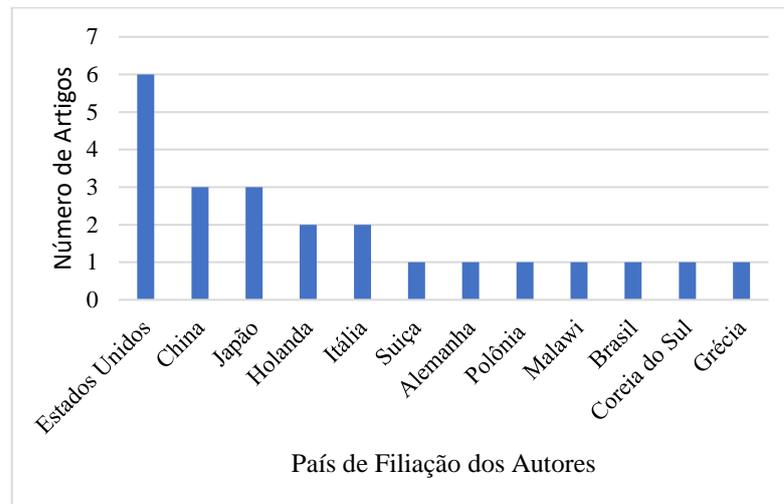
Dos 23 artigos selecionados, 14 possuíam conteúdo de ensaio clínico randomizado, analisando a eficácia da terapia com o Rituximabe, quando comparado a quimioterapia convencional ou quando comparado a sua utilização junto a outro imunobiológico. Outras 4 bibliografias incluídas eram de estudos de revisão sistemática e meta-análise, conjuntamente. Dentre os estudos analisados 5 estudos configuravam-se em meta-análises, reunindo as principais evidências de grandes estudos randomizados. Os tipos de estudos analisados pelo presente trabalhos estão descritos como mostrados na Tabela 3.

Tabela 2 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=33)

Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
2019	Nº6 (26%)	Flinn IW, <i>et al</i> , 2019 ²⁰ ; Schimmit AM, <i>et al</i> , 2019 ²¹ ; Zucca E, <i>et al</i> ²² , 2019; Poeschel V, <i>et al</i> , 2019 ²³ ; Bartlett NL, <i>et al</i> , 2019 ²⁴ , Kayamori K, <i>et al</i> , 2019 ²⁵ .
2020	Nº3 (13%)	Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK, 2020 ²⁶ ; Lugtenburg PJ, <i>et al</i> , 2020 ²⁷ ; Walewinski J, <i>et al</i> , 2020 ²⁸ ;
2021	Nº3 (13%)	Visco C, <i>et al</i> , 2021 ²⁹ ; Kimani S, <i>et al</i> , 2021 ³⁰ . Morrison VA, 2021 ³¹ .
2022	Nº1 (4%)	Villa D, <i>et al</i> , 2022 ³² .
2023	Nº8 (35%)	Zhang Y, <i>et al</i> , 2023 ³³ ; Li BY, <i>et al</i> , 2023 ³⁴ ; Si T, Ma X, Zhu W, Zhou Y, 2023 ³⁵ ; Cartron G, <i>et al</i> , 2023 ³⁶ ; Câmara AB, Brandão IA, 2023 ³⁷ ; Nizzoli ME, <i>et al</i> , 2023 ³⁸ ; Kim YR, <i>et al</i> , 2023 ³⁹ , Watanabe T, <i>et al</i> , 2023 ⁴⁰ .
2024	Nº2 (9%)	Intzes S, <i>et al</i> , 2024 ⁴¹ ; Mori T, <i>et al</i> , 2024 ⁴² .

Fonte: próprio autor.

Figura 2 – Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores



Fonte: próprio autor.

Tabela 3 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da influência da depressão na eficácia do tratamento da anorexia nervosa (Continua).

Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
Flinn IW, <i>et al</i> ²⁰ . 2019 Estados Unidos	447	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Schimmit AM, <i>et al</i> ²¹ . 2019 Suíça	19	Quali- qualitativo	Revisão Sistemática e Meta-análise
Zucca E, <i>et al</i> ²² . 2019 Estados Unidos	154	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Poeschel V, <i>et al</i> ²³ . 2019 Alemanha	592	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Bartlett NL, <i>et al</i> ²⁴ . 2019 Estados Unidos	491	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Kayamori K, <i>et al</i> ²⁵ . 2019 Japão	89	Qualitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK ²⁶ . 2020 Holanda	16	Qualitativo	Meta-análise
Lugtenburg PJ, <i>et al</i> ²⁷ . 2020 Holanda	574	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado

Tabela 3 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da influência da depressão na eficácia do tratamento da anorexia nervosa (Conclusão).

Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
Walewisk J, <i>et al</i> ²⁸ . 2020 Polônia	250	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Visco C, <i>et al</i> ²⁹ . 2021 Itália	42	Quali-quantitativo	Revisão sistemática e Meta-análise
Kimani S, <i>et al</i> ³⁰ . 2021 Malawi	37	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Morrison VA ³¹ . 2021 Estados Unidos	52	Quali-quantitativo	Meta-análise
Diego V, <i>et al</i> ³² . 2022 Estados Unidos	329	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Zhang Y, <i>et al</i> ³³ . 2023 China	11	Qualitativo	Meta-análise
Li BY, <i>et al</i> ³⁴ . 2023 China	10	Qualitativo	Meta-análise
Si T, Ma X, Zhu W, Zhou Y ³⁵ . 2023 China	9	Quali-quantitativo	Revisão Sistemática e Meta-análise
Cartron G, <i>et al</i> ³⁶ . 2023 Estados Unidos	202	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Câmara AB e Brandão IA ³⁷ . 2023 Brasil	124	Quali-quantitativo	Revisão Sistemática e Meta-análise
Nizzoli ME, <i>et al</i> ³⁸ . 2023 Itália	786	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Kim YR, <i>et al</i> ³⁹ . 2023 Coreia do Sul	92	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Watanabe T, <i>et al</i> ⁴⁰ . 2023 Japão	284	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado
Intzes S, <i>et al</i> ⁴¹ . 2024 Grécia	21	Qualitativo	Meta-análise
Mori T, <i>et al</i> ⁴² . 2024 Japão	45	Quantitativo	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: próprio autor.

Os estudos incluídos abordavam temas sobre a comparação do esquema imunoquimioterápico (associação da quimioterapia com o rituximabe) em comparação com a quimioterapia isolada, buscando analisar a eficácia da resposta do paciente ao tratamento, a taxa de pacientes que alcançam a remissão da doença, a taxa de progressão livre de doença e a sobrevida global dos pacientes. Além disso, os novos estudos visam buscar meios de elevar os resultados da terapia, acrescentando novos imunobiológicos no esquema de tratamento para analisar a resposta. Não obstante, os estudos abordaram os efeitos adversos da terapia por imunobiológicos e as limitações da utilização desse tratamento. A Tabela 4 mostra as principais conclusões de cada um dos estudos analisados.

Tabela 4 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	N	Conclusões
Flinn IW, <i>et al</i> ²⁰ . 2019 Estados Unidos	447	O emprego do Rituximab em associação com a bendamustina, demonstrou maior eficácia quando comparada a outras modalidades de associação do imunobiológico. Essa formulação alcançou o tempo de progressão livre de doença maior, assim como duração da resposta. Entretanto, esse grupo evoluiu com maior número de neoplasias secundárias.
Schimmit AM, <i>et al</i> ²¹ . 2019 Suíça	19	O Rituximab empregado para tratamento de linfoma de sistema nervoso central não demonstrou toxicidade, ao passo que a taxa de progressão livre de doença sofreu aumento.
Zucca E, <i>et al</i> ²² . 2019 Estados Unidos	154	A adição de lenalidomida ao Rituximabe melhorou significativamente a taxa de resposta ao tratamento, a sobrevida livre de doença e o tempo para próximo tratamento. Entretanto, a terapia combinada resultou em maior toxicidade.
Poeschel V, <i>et al</i> ²³ . 2019 Alemanha	592	A terapia com R-CHOP em 4 ciclos, em comparação com a terapia em 6 ciclos, se demonstrou favorável para pacientes jovens com linfoma não-Hodgkin agressivo, demonstrando que há segurança em reduzir a quimioterapia.
Bartlett NL, <i>et al</i> ²⁴ . 2019 Estados Unidos	491	O uso da dose ajustada de EPOCH-R demonstrou-se mais tóxico em comparação ao esquema R-CHOP, além de não demonstrar melhora na progressão livre de doença ou sobrevivência global.
Kayamori K, <i>et al</i> ²⁵ . 2019 Japão	89	A redução da dose da quimioterapia no esquema R-CHOP demonstra eficácia e redução da toxicidade, sendo adequada para o tratamento de pacientes idosos diagnosticados com linfoma não-Hodgkin
Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK ²⁶ . 2020 Holanda	16	Observa-se um efeito positivo do emprego do Rituximab no tratamento do linfoma primário do sistema nervoso central, apesar de haver estudos discordantes.

Tabela 4 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	N	Conclusões
Lugtenburg PJ, <i>et al</i> ²⁷ . 2020 Holanda	574	O estudo demonstrou que a intensificação da dose de Rituximabe nos 4 primeiros ciclos de quimioterapia em pacientes com linfoma não-Hodgkin não demonstrou melhorar os resultados, não tendo diferença significativa na remissão completa da doença, na progressão livre de doença e na sobrevida global.
Walewisk J, <i>et al</i> ²⁸ . 2020 Polônia	250	O ensaio clínico não demonstrou diferença significativa do tratamento do linfoma não-Hodgkin no esquema R-CVP vs. R-CHOP.
Visco C, <i>et al</i> ²⁹ . 2021 Itália	42	A meta-análise demonstrou que a combinação R-COMP não é inferior a R-CHOP para o tratamento do linfoma não-Hodgkin de grandes células B, demonstrando que o R-COMP é uma opção segura e recomendada para pacientes idosos e com comprometimento cardíaco.
Kimani S, <i>et al</i> ³⁰ . 2021 Malawi	37	O R-CHOP demonstrou ser viável, seguro e eficaz para tratar o linfoma não-Hodgkin de grandes células B.
Morrison VA ³¹ . 2021 Estados Unidos	52	Estudos modernos ainda tentam encontrar uma terapia que alcance resultados positivos no tratamento do linfoma Não-Hodgkin como o esquema R-CHOP, entretanto ainda não foram encontrados resultados significativos e o R-CHOP permanece como esquema padrão-ouro.
Villa D, <i>et al</i> ³² . 2022 Estados Unidos	329	Esta comparação retrospectiva de pacientes jovens com LCM sugere que RB com ASCT e Rituximabe manutenção é um tratamento de primeira linha viável e eficaz, com resultados comparáveis ao R-CHOP/R-DHAP com ASCT.
Zhang Y, <i>et al</i> ³³ . 2023 China	11	Os estudos analisados demonstraram um aumento da resposta clínica completa, da sobrevivência e da progressão livre de doenças quando o Rituximab é empregado para o tratamento do linfoma primário de sistema nervoso central.
Li BY, <i>et al</i> ³⁴ . 2023 China	10	O grupo Rituximabe+quimioterapia apresentou aumentos significativos na taxa de sobrevida livre de doença em 3 anos, taxa de sobrevida global em 3 anos e taxa de remissão completa, bem como reduziu a taxa de mortalidade.
Si T, Ma X, Zhu W, Zhou Y ³⁵ . 2023 China	9	O Rituximabe subcutâneo não demonstra diferença significativa quando utilizado na via subcutâneo ou na forma convencional.
Cartron G, <i>et al</i> ³⁶ . 2023 Estados Unidos	202	O Rituximabe subcutâneo melhora a progressão livre de doença para pacientes com linfoma folicular de baixa carga tumoral quando utilizado para indução e com manutenção por curto período de tempo.
Câmara AB e Brandão IA ³⁷ . Brasil 2023	124	Os anticorpos monoclonais, como o rituximab, aplicados para o tratamento no linfoma não-Hodgkin estão associados a efeitos colaterais, como neutropenia e trombocitopenia, principalmente quando associados a outros anticorpos monoclonais.
Nizzoli ME, <i>et al</i> ³⁸ . 2023 Itália	786	A terapia R-CHOP demonstrou resultados semelhantes quando comparada a associação do Rituximab com bendamustina (RB). A sobrevida livre de progressão foi semelhante nos 2 esquemas. Entretanto o RB foi associado a uma maior índice de infecções graves e transformação maligna de células do linfoma folicular.

Tabela 4 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Conclusão).

Autor, ano e país	N	Conclusões
Kim YR, <i>et al</i> ³⁹ . 2023 Coreia do Sul	92	A intensificação do rituximae no primeiro ciclo de quimioterapia em pacientes com linfoma não-Hodgkin de grandes células B aumentou a taxa de resposta ao tratamento, sem grande efeito de toxicidade.
Watanabe T, <i>et al</i> ⁴⁰ . 2023 Japão	248	A terapia com R-CHOP para o linfoma folicular aumenta a progressão livre de eventos e a diminui a incidência de neoplasias sanguíneas secundárias, tornando esse esquema a primeira linha de tratamento.
Intzes S, <i>et al</i> ⁴¹ . 2024 Grécia	21	Novos estudos demonstram que a adição de novos agentes ao esquema tradicional de imunoterapia RCHOP para linfoma não Hodgkin eleva, de forma substancial, o tempo de progressão livre de doença
Mori T, <i>et al</i> ⁴² . 2024 Japão	45	Notou-se eficácia e segurança do emprego do Rituximabem associação a quimioterapia convencional para o tratamento do linfoma não-Hodgkin de células B de alto risco.

Fonte: próprio autor.

4 DISCUSSÃO

O Rituximabe representa um marco no tratamento do linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), especialmente em combinação com quimioterapia baseada em antraciclina, como o regime CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). Partindo desse pressuposto, a literatura revela que os regimes de imunoterapia R-CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) e R-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona e Rituximabe) são usados com frequência na prática clínica para induzir remissão em linfomas não-Hodgkin indolentes (iNHLs)³⁸. Ademais, observa-se que a terapia de manutenção com Rituximabe (RM) proporciona uma melhoria significativa na sobrevida livre de progressão (PFS) em pacientes que alcançam remissão completa ou parcial dessa neoplasia. Com destaque para o Rituximabe, constata-se que se esse imunobiológico, além da efetividade em DLBCL, se destacou por seu perfil de segurança e pela estabilidade dos resultados a longo prazo. Ainda sobre a eficácia do esquema R-CHOP²³. Watanabe *et al*⁴⁰, no Japão, demonstrou por meio de um ensaio clínico randomizado que esse tratamento de primeira linha prolonga o tempo para a transformação histológica (HT) em cerca de 8 anos, ao mesmo tempo que mantém uma baixa incidência de malignidades hematológicas secundárias em pacientes com linfoma folicular avançado (FL). Assim, o R-CHOP permanece como uma opção terapêutica viável e eficaz para

pacientes com FL.

Acerca desse cenário, Walewisk *et al*¹⁸ apresenta como resultado de seu estudo experimental multicêntrico um perfil de menor toxicidade do regime R-CVP, o que o torna uma escolha ponderada e satisfatória para tratamento de indução, deixando outros agentes cardiotóxicos, como a doxorubicina, para terapia de segunda linha. No entanto, este estudo demonstra uma maior incidência de neoplasias secundárias em pacientes tratados com o esquema R-CVP, quando comparado aos resultados do esquema R-CHOP. Ademais, discrepâncias entre os dois esquemas relacionadas a taxas percentuais de sobrevida livre de progressão e sobrevida global não foram significativas, o que chama atenção para uma eficácia terapêutica semelhante. Entretanto, pontuou-se que efeitos adversos de grau III/IV, como neutropenia e infecções, ocorreram com maior frequência em pacientes abordados com a combinação R-CHOP, o que revela um perfil de maior toxicidade dessa escolha terapêutica. Tais achados levam à conclusão de que a seleção da alternativa de tratamento deve ser ponderada com base nos critérios supracitados, individualizando a abordagem de cada paciente ao considerar seu perfil de comorbidades, bem como o estágio, grau histológico e localização da doença neoplásica.

Estudos clínicos avaliados, incluindo as prorrogações pelo *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte* (GELA) e pelo ECOG²⁶, confirmaram que o uso de Rituximabe com CHOP (R-CHOP) melhorou significativamente a taxa de resposta completa (RC), a sobrevida livre de eventos (EFS) e a sobrevida global (OS) em comparação ao CHOP isolado em pacientes idosos. No entanto, como pontuado por Kayamori *et al*²⁵, a terapia destinada a pacientes dessa faixa etária ainda compreende um desafio e, com frequência, há a necessidade de diminuir doses terapêuticas ou prolongar intervalos de tratamento. Desse modo, foi possível concluir, a partir de um ensaio clínico randomizado pautado em grupos de pacientes com DLBCL com idade entre 65-79 e maiores de 80 anos, que a quimioterapia no esquema R-CHOP em dose reduzida configura uma terapia promissora para indivíduos idosos com linfoma difuso de grandes células B, no que diz respeito à eficácia e à toxicidade dos medicamentos.

Para pacientes mais jovens, o *MabThera International Trial* (MInT) também evidenciou benefícios semelhantes, com aumentos expressivos nas taxas de EFS e sobrevida global³². Com base no estudo bibliográfico de Li BY *et al*³⁴, a associação do Rituximabe ao regime terapêutico quimioterápico do Linfoma Não-Hodgkin de células B maduras (B-LNH) para crianças e adolescentes pode angariar vantagens significativas no que tange à sobrevida, sem que haja elevação da incidência de reações adversas. Nessa mesma perspectiva, Mori *et al*⁴², em seu estudo experimental multicêntrico realizado no Japão, comprovou a eficácia e a segurança do

Rituximabe combinado à quimioterapia para Linfoma Maligno B (LMB) em crianças com Linfoma não-Hodgkin de células B maduras de alto risco, com sobrevida livre de eventos em três anos de 97,7% e sobrevida global de 100%.

A evolução no desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-CD20, como o obinutuzumabe, amplia o arsenal terapêutico, embora o Rituximabe permaneça um padrão de tratamento. Partindo dessa perspectiva, Flinn IW *et al*²⁰, em seu ensaio clínico randomizado sobre o emprego do Rituximabe em associação com a bendamustina na abordagem do Linfoma não-Hodgkin indolente e do Linfoma de células do manto, concluiu que há eficácia significativa dessa combinação quando comparada a outras modalidades de uso conjugado de imunobiológicos, de modo que alcançou-se maior tempo de progressão livre de doença, bem como aumento da duração da resposta do tratamento. No entanto, esse mesmo estudo chamou atenção para o contraponto de aumento da incidência de neoplasia secundárias nesses grupos randomizados, o que deve ser considerado na escolha terapêutica. Dentre as avaliações nesse mesmo contexto, pode-se mencionar as conclusões da meta-análise de Intzes *et al*⁴¹, o qual destrinchou sobre panoramas atuais que demonstram que a complementariedade de novos agentes ao esquema tradicional R-CHOP para o tratamento do LNH produz resultados positivos no tempo de progressão livre de doença, embora dados de sobrevida global presentes em 18 estudos analisados não revelaram superioridade de esquemas experimentais em relação ao R-CHOP. Ainda sobre a combinação de imunobiológicos, Zucca *et al*²² realizou um estudo experimental multicêntrico do tipo ensaio clínico randomizado controlado, no qual comparou os resultados obtidos na monoterapia com Rituximabe e na combinação deste com a lenalidomida em pacientes com linfoma folicular de risco. Dentre os achados, deve-se pontuar a obtenção de maiores sobrevida livre de progressão e tempo para o próximo tratamento em casos tratados com terapia combinada. Em relação às taxas de sobrevida global, estas foram semelhantes em ambos os braços de estudo. O grau de toxicidade ≥ 3 , por sua vez, foi mais expressivo na combinação, com destaque para a neutropenia, embora controlável. Tais achados sugerem, portanto, que alternativas terapêuticas que não utilizam quimioterapia devem ser mais exploradas.

Em acréscimo à discussão acerca dos atuais panoramas e perspectivas da aplicação de terapia imunobiológica voltada para o LNH, Villa D *et al*³², em seu estudo experimental do tipo ensaio clínico controlado randomizado, fornece um relato que obtém como constatação que o Rituximabe associado ao transplante autólogo de células-tronco (ASCT), somado ao Rituximabe de manutenção, representa um tratamento de primeira linha viável e eficaz, com resultados comparáveis ao esquema R-CHOP/R-DHAP com ASCT. Outro importante estudo

atual sobre perspectivas de comparação das novas terapias para o LNH, Nizzoli *et al*³⁸ realizou um ensaio clínico randomizado controlado no qual avaliou as vantagens e desvantagens e uma estratégia sobre a outra, sendo elas o esquema Rituximabe + bendamustine e o R-CHOP. Nos resultados, foi possível que ambos apresentaram atividade e eficácia semelhantes, mas com discrepâncias nos quesitos de segurança e eventos a longo prazo, de modo que a escolha deve ser individualizada para cada paciente, levando-se em consideração o perfil de risco do paciente. Na Itália, Visco *et al*²⁹ realizou um estudo bibliográfico comparando a eficácia do esquema R-COMP (Rituximabe + doxorrubicina lipossomal não peguilada) com a estratégia clássica R-CHOP para a abordagem do linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), de modo que o primeiro não foi inferior em termos de resposta, sobrevida global e sobrevida livre de progressão em relação ao segundo, ajustando-se o tratamento para diferentes idades e comorbidades. Infere-se, pois, que a combinação R-COMP pode constituir uma opção segura e ativa para pacientes idosos com DLBCL ou para aqueles com algum grau de disfunção cardíaca, considerando o efeito cardiotoxico da doxorrubicina presente no esquema R-CHOP.

Dentre os estudos nos últimos 5 anos acerca das atualizações propostas para o tratamento do LNH, nos EUA, Bartlett *et al*²⁴ realizou um estudo experimental intergrupo de fase III para avaliar e contrapor o uso do EPOCH-R (etoposídeo, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina e Rituximabe) com o esquema R-CHOP para a abordagem do linfoma difuso de grandes células B. Dentre os achados, verificou-se que o DA-EPOCH-R infusional mais intensivo apresentou perfil mais tóxico, sem melhorar a sobrevida livre de progressão ou a sobrevida observada em relação à estratégia tradicional R-CHOP.

Diante de perspectivas globais, Kimani *et al*³⁰ enriqueceu os estudos nessa área ao ampliar sua extensão para o Malawi, o que foi de grande significância, tendo em vista que se tratou do primeiro ensaio clínico concluído sobre DLBCL voltado para populações da África Subsaariana. Em suas conclusões, foi possível demonstrar que o R-CHOP pode ser viável, seguro e eficaz nesse cenário, o que traz novas e promissoras perspectivas para o tratamento de câncer em regiões marginalizadas.

Em relação à necessidade de doses para a produção de efeito terapêutico eficiente valendo-se do esquema R-CHOP, Poeschel *et al*²³ realizou um ensaio clínico controlado randomizado no qual avaliou como público-alvo jovens com LNH agressivo de células B com prognóstico favorável. Em sua análise, foi constatado que quatro ciclos de R-CHOP não foram inferiores a seis ciclos, havendo uma redução importante dos efeitos tóxicos ao se optar pelo esquema em doses reduzidas. Ainda nesse sentido, na Holanda, Lugtenburg *et al*²⁷ - valendo-se de um ensaio clínico multicêntrico de fase III - avaliou se a intensificação do Rituximabe

durante os primeiros 4 ciclos de R-CHOP poderiam otimizar os resultados em comparação com o R-CHOP padrão para tratar DLBCL. Em sua conclusão, foi possível demonstrar que não houve melhora das repercussões clínicas, além de elevar significativamente a toxicidade, especialmente relacionada à neutropenia e infecções. De modo complementar, Kim *et al*³⁹, na Coreia do Sul, executou um ensaio clínico de fase II que demonstrou que a intensificação do Rituximabe nos dias 0 ao 1º ciclo dos 8 ciclos padrão R-CHOP-21 para DLBCL avançado obteve taxas de resposta favoráveis após os 3 ciclos de quimioterapia, o que foi acompanhado por toxicidades aceitáveis, especialmente para pacientes do sexo masculino.

No que se refere aos efeitos adversos da terapia imunobiológica voltada para o Linfoma não Hodgkin, Câmara e Brandão³⁷, em seu estudo bibliográfico do tipo revisão sistemática, obteve resultados de associação do uso de anticorpos monoclonais com quadros de neutropenia (graus 3 e 4) e trombocitopenia, com destaque para homens norte-americanos tratados para LNH, com idade média de 62 anos. Este estudo reforça, ainda, que os anticorpos monoclonais foram a principal classe de medicamentos associados a efeitos colaterais do tipo mielossupressores e granulocitopênicos durante a terapia para LNH. Ainda nesse sentido, Nizzoli *et al*³⁸, ao comparar os desdobramentos clínicos da terapia combinada de Rituximabe com bendamustine (RB) em relação ao esquema clássico R-CHOP, constatou-se que o RB esteve mais associado a infecções de grau 3-4, bem como à maior incidência de linfoma folicular transformado. Já o esquema R-CHOP apresentou-se mais relacionado a eventos adversos hematológicos de graus 3-4, assim como encontrado por Câmara e Brandão³⁷. Somada a essas análises, Visco *et al*²⁹ incluiu em sua discussão a aplicabilidade da doxorubicina, um quimioterápico fundamental no tratamento inicial de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL). No entanto, foi pontuado que sua administração pode ser limitada em casos de comorbidades ou condições cardíacas preexistentes, especialmente em indivíduos idosos. Diante desse contexto, para minimizar a exposição de tecidos saudáveis ao fármaco, sistemas de liberação encapsulados em lipossomas foram desenvolvidos, sendo usados tanto em cânceres sólidos quanto em linfomas. Partindo do pressuposto de que esses sistemas apresentam menor toxicidade, estudos são motivados em direção à constatação científica sobre a eficácia da doxorubicina lipossomal não peguilada (NPLD) no tratamento de DLBCL, em comparação com a doxorubicina convencional.

A introdução de uma formulação subcutânea do Rituximabe reforça ainda mais sua aplicabilidade, diminuindo o tempo de administração e aliviando a carga sobre pacientes e sistemas de saúde. De acordo com Si, Ma e Zhu³⁵, para pacientes com Linfoma não Hodgkin, não se observa uma diferença significativa quanto à eficiência do Rituximabe subcutâneo (SC)

quando comparado à terapia convencional, de modo que a injeção SC pode, ainda, trazer benefícios como o encurtamento do período de exposição hospitalar, reduzindo, assim, o risco de infecções. Ainda nesse cenário, Cartron *et al*³⁶ realizou um estudo experimental do tipo ensaio clínico controlado randomizado, no qual foi possível concluir que o Rituximabe por via subcutânea obteve resultados de aumento do tempo livre de progressão da doença para pacientes com linfoma folicular (FL) de baixa carga tumoral quando aplicado na indução, seguida por manutenção curta. Nesse estudo, a elevada exposição ao Rituximabe durante os três primeiros meses foi fator independente para se obter maiores taxas de resposta completa, tempo livre de progressão e tempo necessário para o próximo tratamento, de modo que foi observada uma superioridade porcentual significativa em relação ao braço de controle.

No que diz respeito ao tratamento do Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central (LCNSP), uma forma rara de linfoma não-Hodgkin que envolve o cérebro, o líquido cefalorraquidiano, a medula espinhal e os olhos, verifica-se que o papel do Rituximabe tem sido controverso, necessitando de mais estudos para consolidar sua eficácia nesta aplicação. Nesse sentido, Zhang *et al*³³ conclui em sua meta-análise que os estudos avaliados revelaram um acréscimo na resposta clínica completa, na sobrevivência e no tempo de progressão livre de doenças quando o Rituximabe é utilizado para a abordagem terapêutica do linfoma primário do SNC. Ainda nesse cenário, Bromberg *et al*²⁶ pontua em suas conclusões a partir de um estudo bibliográfico que são observados efeitos positivos diante do uso do Rituximabe na abordagem desse tipo de neoplasia, mas que sua aplicação deve ser ponderada devido aos custos elevados do tratamento e a incerteza quanto aos benefícios globais da medicação. De forma complementar, Schimmit *et al*²¹, em seu estudo bibliográfico, pondera que as evidências encontradas sugerem com baixa certeza de que o Rituximab combinado à quimioterapia pautada em metotrexato pode aumentar a sobrevida livre de progressão nos pacientes imunocompetentes com diagnóstico recente de Linfoma primário do SNC, embora não tenham sido elencados dados conclusivos acerca do impacto na sobrevida global. Infere-se, pois, que os estudos ainda são controversos, necessitando de ampliação de estudos de evidência satisfatória que discorram sobre produtos do uso do Rituximabe nesse contexto.

Em síntese, Morrison *et al*³¹ discorreu sobre as evoluções promissoras no tratamento do linfoma difuso de grandes células B que vêm ocorrendo nas últimas duas décadas. Diante dessa afirmação, ele ressalta a importância científica e clínica dos ensaios clínicos que descobriram que a adição de Rituximabe (R) ao regime de ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (CHOP), que era o 'padrão ouro' desde 1976, melhorou significativamente os resultados, incluindo a taxa de resposta e a sobrevida livre de doença desses pacientes.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se, pois, que desde a introdução do R-CHOP, novos ensaios clínicos buscaram aprimoramentos dos resultados por meio de diversas abordagens, como foi discutido neste trabalho. Dentre as pautas dos novos trabalhos, foi abordado sobre as indicações e benefícios da intensificação de doses terapêuticas, bem como as diferenças da gestão de pacientes mais jovens em relação a pacientes idosos ou frágeis, cuja idade média ao diagnóstico gira em torno dos 60 anos. Novos anticorpos monoclonais anti-CD20 foram testados em substituições ao Rituximabe em regimes de primeira linha, embora este apresente marcante vantagem sobre os demais, quando analisadas as principais variáveis relacionadas às abordagens de neoplasias.

Além disso, uma série de novos agentes, com mecanismos de ação distintos, foi incorporada ao esquema R-CHOP, buscando aumento de variáveis como sobrevida livre de progressão, sobrevida global e tempo necessário para o próximo tratamento. Em pacientes mais idosos e frágeis, também foram estudados regimes à base de Rituximabe sem antraciclinas, de modo a se esquivar, por exemplo, dos efeitos cardiotoxicos a doxorrubicina.

Ademais, a utilidade da terapia de manutenção em pacientes que responderam ao tratamento de indução foi reavaliada, apesar de não ter sido demonstrado um benefício significativo em muitos estudos. Por fim, avanços nos conhecimentos moleculares e genéticos do DLBCL revelaram que a doença não é uma entidade única, mas sim um espectro de subtipos diferentes, o que demanda análises individualizadas. No futuro, abordagens de tratamento personalizadas, baseadas no risco, serão específicas, com o objetivo de melhorar os resultados gerais de pacientes com LNH.

REFERÊNCIAS

1. Filho JCPS, Dal Molin GZ. Hematologia. São Paulo: Medcel, 2021.
2. Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. United Kingdom: The BMJ, 2018. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: Non-Hodgkin lymphoma - PubMed.

3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. United Kingdom: The Lancet, 2012. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: Non-Hodgkin lymphoma - PubMed.
4. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2022. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: estimativa-2023.pdf.
5. American Cancer Society (EUA). About Non-Hodgkin Lymphoma. New York City: American Cancer Society, 2023. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8717.00.pdf.
6. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica: texto e atlas. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.
7. Gartner LP. Tratado de histologia. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
8. Abrahamsohn P. Histologia. 1ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016
9. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA Cavalli F. Non-Hodgkin Lymphoma. United Kingdom: TheLancet, 2017. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: Non-Hodgkin lymphoma - PubMed.
10. Araújo LHL, *et al.* Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau: Revisão de Literatura. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer, 2008. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: Linfoma Não-Hodgkin de Alto Grau - Revisão da Literatura.
11. Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin Lymphoma. United Kingdom: The Lancet, 2003. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: Non-Hodgkin lymphoma - PubMed.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Manual de Bases Técnicas da Oncologia. 30ªed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: SISTEMA DE INFORMAÇÕES AMBULATORIAIS.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf.
14. Maciel I, Araujo T. O uso de Anticorpos Monoclonais no Tratamento Oncológico. São Paulo: Faculdade Oswaldo Cruz, 2023.
15. Teo EC, Chew Y, Phipps C. A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma. Singapore: Elsevier, 2015. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: A review of monoclonal antibody therapies in lymphoma - ScienceDirect.

16. MabThera: rituximabe [bula do medicamento]. Rio de Janeiro, Roche Químicos e Farmacêuticos SA, 2022. [Acesso em 27 de out de 2024]. Disponível em: Mabthera - Bula para o Profissional de Saúde.
17. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. São Paulo: Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, 2010; 8(1 Pt1): 102-6. [Acesso em 09 out 2024]. Disponível em: scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt.
18. Lopes IL. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão de literatura. Brasília: Ciência da Informação, v.31, n.2, p.60-70. 2002. [Acesso em 05 out 2024]. Disponível em: A_Arte_Pesquisar_II_estratégia_busca_fontes_informação.pdf.
19. Picalho AC, Fadel LM, Golçalves AL. Expressões de busca e o uso de diferentes operadores avançados de pesquisa em um mecanismo de busca. Belo Horizonte: Texto Livre: linguagem e tecnologia, v.16. 2023. [Acesso em 05 nov 2024]. Disponível em: SciELO - Brazil - Expressões de busca e o uso de diferentes operadores avançados de pesquisa em um mecanismo de busca Expressões de busca e o uso de diferentes operadores avançados de pesquisa em um mecanismo de busca.
20. Flinn IW, *et al.* First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019 Apr 20;37(12):984-991. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study - PubMed.
21. Schmitt AM, *et al.* Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2019 Dec;37(5):548-557. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis - PubMed.
22. Zuca E, *et al.* Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood.* 2019 Jul 25;134(4):353-362. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy - PubMed.
23. Poeschel V, *et al.* Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Dec 21;394(10216):2271-2281. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial - PubMed.
24. Bartlett NL, *et al.* Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1790-1799. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Dose-Adjusted EPOCH-R Compared

With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303 - PubMed.

25. Kayamori K, *et al.* Efficacy and tolerability of rituximab and reduced-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy for elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology*. 2019 Dec;24(1):52-59. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Efficacy and tolerability of rituximab and reduced-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone therapy for elderly patient with diffuse large B-cell lymphoma - PubMed.
26. Bromberg JEC, van der Meulen M, Doorduijn JK. The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jun 29;22(8):78. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: The Role of Rituximab in Primary Central Nervous System Lymphoma - PubMed.
27. Lugtenberg PJ, *et al.* Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3377-3387. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84) - PubMed.
28. Walewski J, *et al.* First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *J Haematol*. 2020 Mar;188(6):898-906. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4 - PubMed.
29. Visco C, *et al.* Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL: A systematic review and single-arm metanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jul;163:103377. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL: A systematic review and single-arm metanalysis - PubMed.
30. Kimani S, *et al.* Safety and efficacy of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a prospective, single-arm, non-randomised phase 1/2 clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2021 Jul;9(7):e1008-e1016. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Safety and efficacy of rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma in Malawi: a prospective, single-arm, non-randomised phase 1/2 clinical trial - PubMed.
31. Morrison VA. Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A Perspective. *J Geriatr Oncol*. 2021 Mar;12(2):320-325. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Frontline therapy with R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: Where have we come (or not come)? A Perspective - PubMed.

32. Villa D, *et al.* Bendamustine or high-dose cytarabine-based induction with rituximab in transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv.* 2022 Sep 27;6(18):5285-5294. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Bendamustine or high-dose cytarabine-based induction with rituximab in transplant-eligible mantle cell lymphoma - PubMed.
33. Zhang Y, *et al.* Role of Rituximab in Treatment of Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023 Oct;23(10):733-741. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Role of Rituximab in Treatment of Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed.
34. Li BY, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2023 Jan 15;25(1):51-59. Chinese. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: [Efficacy and safety of rituximab in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a Meta analysis] - PubMed.
35. Si T, Ma X, Zhu W, Zhou Y. Clinical efficacy and safety of subcutaneous rituximab in non-Hodgkin lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *Hematology.* 2023 Dec;28(1):2284047. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Clinical efficacy and safety of subcutaneous rituximab in non-Hodgkin lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis - PubMed.
36. Cartron G, *et al.* Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 1;41(19):3523-3533. . [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study - PubMed.
37. Câmara AB, Brandão IA. The Non-Hodgkin Lymphoma Treatment and Side Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2023 Jan 17. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: The Non-Hodgkin Lymphoma Treatment and Side Effects: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed.
38. Nizzoli ME, *et al.* Impact of immunochemotherapy with R-bendamustine or R-CHOP for treatment naïve advanced-stage follicular lymphoma: A subset analysis of the FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol.* 2023 Oct;41(4):655-662. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Impact of immunochemotherapy with R-bendamustine or R-CHOP for treatment naïve advanced-stage follicular lymphoma: A subset analysis of the FOLL12 trial by Fondazione Italiana Linfomi - PubMed.
39. Kim YR, *et al.* Intensified First Cycle of Rituximab Plus Eight Cycles of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab Chemotherapy for Advanced-Stage or Bulky Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Multicenter Phase II Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study. *Cancer Res Treat.* 2023 Oct;55(4):1355-1362. [Acesso em 28/10/2024]. Disponível em: Intensified First Cycle of Rituximab Plus Eight Cycles of Cyclophosphamide,

Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone with Rituximab Chemotherapy for Advanced-Stage or Bulky Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Multicenter Phase II Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study - PubMed.

40. Watanabe T, *et al.* R-CHOP treatment for patients with advanced follicular lymphoma: Over 15-year follow-up of JCOG0203. *J Haematol.* 2024 Mar;204(3):849-860. [Acesso em: 28/10/2024]. Disponível em: R-CHOP treatment for patients with advanced follicular lymphoma: Over 15-year follow-up of JCOG0203 - PubMed.
41. Intzes S, *et al.* How to improve RCHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2024 May;103(5):1623-1633. [Acesso em: 28/10/2024]. Disponível em: How to improve RCHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials - PubMed.
42. Mori T, *et al.* Rituximab with standard LMB chemotherapy in pediatric high-risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the JPLSG B-NHL14 trial. *Eur J Haematol.* 2024 Apr;112(4):585-593. [Acesso em: 28/10/2024]. Disponível em: Rituximab with standard LMB chemotherapy in pediatric high-risk mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the JPLSG B-NHL14 trial - PubMed.