



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - UFC
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

GEORGIA DE SOUSA SERPA

**USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA DOENÇAS ONCO-
HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

FORTALEZA

2022

GEORGIA DE SOUSA SERPA

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA DOENÇAS ONCO-
HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientador: Profa. Dra. Andrea Bezerra Rodrigues

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S495u Serpa, Georgia de Sousa.
USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS: UMA
REVISÃO DE ESCOPO / Georgia de Sousa Serpa. – 2022.
61 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Enfermagem, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Andrea Bezerra Rodrigues .

1. Neoplasias Hematológicas. 2. Anticorpos Monoclonais. 3. Efeitos Adversos. 4. Cuidados de
Enfermagem. I. Título.

CDD 610.73

GEORGIA DE SOUSA SERPA

USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA DOENÇAS ONCO-
HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Andrea Bezerra Rodrigues (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Maria Isis Freire de Aguiar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Enf^ª. Esp^ª. Meiriane Lopes Ximenes
Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP)

Ao Senhor, Deus.

À minha família e aos meus amigos, por todo apoio e compreensão.

A todos que contribuíram para a realização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor, por ter me mantido firme e determinada durante a graduação em Enfermagem, sempre em busca e alcance dos meus objetivos.

Aos meus pais, que sempre foram empenhados em me ofertar excelentes oportunidades de crescimento individual e social, e sempre me apoiaram nas minhas metas.

Aos meus amigos, que acompanharam de perto toda essa caminhada e que fizeram desse período mais alegre e agradável.

À Prof^{ta}. Dr^a. Andrea Bezerra Rodrigues, pela orientação nesse e em outros trabalhos, por todos os ensinamentos que sobre a Enfermagem ao longo da graduação, por abrir portas para engajamento em diversas oportunidades dentro da faculdade, além da amizade e do companheirismo.

Aos participantes da banca examinadora: Prof^{ta}. Dr^a. Maria Isis Freire de Aguiar e Enf^a. Esp^a. Meiriane Lopes Ximenes por terem acompanhado de perto meu crescimento na graduação e por aceitar participação na banca de análise do meu Trabalho de Conclusão de Curso.

À CNPq, por ter oportunidade de Iniciação Científica.

À Universidade Federal do Ceará – UFC, por ter permitido conhecer e se identificar com a Enfermagem e por oferecer profissionais excelentes e capacitados, além de um ambiente com muitas possibilidades de desenvolvimento acadêmico e pessoal.

RESUMO

Introdução: A imunoterapia faz parte de uma classe denominada terapia biológica, abrangendo os anticorpos monoclonais, os quais têm se tornado uma alternativa para a terapêutica de alguns tipos de neoplasias, em destaque as doenças onco-hematológicas, como os linfomas, as leucemias e o mieloma múltiplo. Esse tratamento, apesar de ser direcionado, ainda pode gerar alguns efeitos adversos. **Objetivo:** Elaborar uma revisão de escopo sobre os principais anticorpos monoclonais utilizados para doenças onco-hematológicas. **Métodos:** Trata-se de uma *Scoping Review* ou revisão de escopo, conforme o método de revisão recomendado pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI, 2015). Visando a elaboração da pergunta norteadora utilizou-se a estratégia *Population, Concept e Context* (PCC) e realizou-se uma busca nas bases de dados *MEDLINE*, *LILACS*, *SciELO*, *SCOPUS*, *WEB OF SCIENCE*, *CINAHL*, *COCHRANE LIBRARY*, além do Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior. Apresenta-se o fluxograma de seleção dos estudos, conforme a recomendação PRISMA-sCR, com o resumo do processo de seleção dos estudos (GALVÃO, 2015). **Resultados/Discussão:** De um total de 175 artigos achados na pesquisa, 17 foram incluídos para análise qualitativa e para a síntese da revisão. Os anticorpos monoclonais, relacionados ao tratamento onco-hematológico, em destaque nessa pesquisa foram Rituximabe, Alentuzumabe (CAMPATH-1H), Daratumumabe, Pembrolizumabe e Brentuximabe Vedotin. Os principais efeitos colaterais enfatizados foram reação à infusão, infecções e neutropenia. Além disso, optou-se realizar uma busca, relacionada às intervenções de Enfermagem no manejo dos eventos adversos, em sites internacionais e nacionais que abrangem a Oncologia, reconhecidos notoriamente pelo saber científico, como *Food and Drug Administration* (FDA) e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Conclusões:** Portanto, o uso de anticorpos monoclonais, por ser um tratamento mais direcionado e efetivo, vem ganhando destaque nas terapias onco-hematológicas. Para a administração desses medicamentos, é imprescindível que os enfermeiros conheçam cientificamente o perfil de toxicidade, os esquemas de administração e as informações de prescrição. O intuito é proporcionar uma maior segurança na terapêutica antineoplásica dos pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias hematológicas; Anticorpos monoclonais; Efeitos adversos; Assistência de Enfermagem.

ABSTRACT

Introduction: Immunotherapy is part of a class called biological therapy, which includes monoclonal mechanisms, which have become an alternative for the therapy of some types of neoplasms, especially onco-hematological diseases, such as lymphomas, leukemias and multiple myeloma. This treatment, despite being targeted, can still generate some adverse effects. **Objective:** To elaborate a scoping review on the main monoclonal antibody used for onco-hematological diseases. **Methods:** This is a Scoping Review, according to the review method recommended by the Joanna Briggs Institute (JBI, 2015). Aiming at elaborating the guiding question, the Population, Concept and Context (PCC) strategy was used and a search was carried out in the databases MEDLINE, LILACS, SciELO, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL, COCHRANE LIBRARY, in addition to the Catalog of Theses and Dissertations of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel. The study selection flowchart is presented, according to the PRISMA-sCR recommendation, with a summary of the study selection process (GALVÃO, 2015). **Results/Discussion:** Of a total of 175 articles found in the search, 17 were included for qualitative analysis and for a synthesis of the review. The monoclonal animals, related to onco-hematological treatment, highlighted in this research were Rituximab, Alentuzumab (CAMPATH-1H), Daratumumab, Pembrolizumab and Brentuximab Vedotin. The main side effects emphasized were infusion reaction, infection and neutropenia. In addition, it was decided to carry out a search, related to Nursing interventions in the management of adverse events, in international and national websites that cover Oncology, notoriously recognized for their scientific knowledge, such as the Food and Drug Administration (FDA) and the National Commission of Incorporation of Technologies in the Unified Health System (CONITEC). **Conclusions:** Therefore, the use of monoclonal ethanol, as a more targeted and effective treatment, has been gaining prominence in onco-hematological therapies. In order to administer these drugs, it is necessary for nurses to scientifically know the toxicity profile, administration schedules and prescribing information. The aim is to provide greater security in the antineoplastic therapy of patients.

Keywords: Hematological neoplasms; Monoclonal antibodies; Adverse effects; Nursing care.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	09
2. OBJETIVOS	11
2.1. Geral	11
2.2. Específicos	12
3. MÉTODOS	12
3.1. Tipo de Estudo	12
3.2. Pergunta de Pesquisa	12
3.3. Busca na Base de Dados	12
3.4. Extração e organização	15
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, sobressaíram-se as investigações moleculares da imunologia e do microambiente tumoral na linha de pesquisa oncológica. Nesse contexto, surgem alternativas com o objetivo de melhorar o cenário da terapêutica contra o câncer, como a imunoterapia (ASIRY, 2021).

Esse tratamento faz parte de uma classe denominada terapia biológica, a qual engloba inibidores da tirosina quinase, células T adotivas, vacinas e anticorpos monoclonais. É um tratamento medicamentoso que está sendo cada vez mais utilizado, em virtude de descobertas sobre o sistema imunológico e sua capacidade de identificar células tumorais e destruir células malignas precocemente (SOUSA, 2019). Visa oferecer um tratamento menos agressivo, mais específico e, conseqüentemente, mais efetivo. Dessa forma, têm se tornado uma alternativa para a terapêutica de alguns tipos de neoplasias, em destaque as doenças onco-hematológicas, como os linfomas, as leucemias e o mieloma múltiplo (SALLES, 2017).

Dentre os tipos de imunoterapia, vale ressaltar o uso de anticorpos monoclonais (mAbs) no tratamento de neoplasias hematológicas. Os anticorpos monoclonais recebem este nome por serem provenientes, originalmente, de um único clone de linfócito B, sendo específicos para um determinado epítipo com as principais características, incluindo alta uniformidade, bioatividade única e alta especificidade (HAN, 2020).

Por meio da engenharia de anticorpos, os mAbs são feitos em laboratório tanto in vivo, quanto in vitro. Este baseia-se na triagem da biblioteca de anticorpos contra um alvo imobilizado. O formato do anticorpo para triagem é Fab ou Fv de cadeia simples. Os desenvolvimentos recentes em tecnologias possibilitaram milhares de clones quanto à especificidade. Os próprios fragmentos de anticorpo podem ser usados como agentes terapêuticos, mas também podem ser convertidos em imunoglobulinas intactas pela clonagem dos genes variáveis. Os genes são transfectados em linhas celulares e, portanto, produzem imunoglobulinas totalmente humanas. Já aquele, é baseado na imunização de um camundongo transgênico. O camundongo foi geneticamente modificado e criado para a expressão de imunoglobulinas humanas. Nesse contexto, há diferentes tipos de mAbs, os quais podem ser: murino, caracterizado por ser 0% humano, ou seja, totalmente dos camundongos, apresentando como sufixo *-omab*; quimérico, caracterizado por ser 65%

humano, apresentando como sufixo *-ximab*; humanizado, caracterizado por ser mais de 90% humano, apresentando como sufixo *-zumab*; e humano, caracterizado por ser 100% humano, apresentando como sufixo *-umab* (BREKKE, 2003).

Os mAbs terapêuticos atuam principalmente através dos seguintes mecanismos: neutralização, bloqueio da interação ligante-receptor através da ligação do anticorpo ao ligante, como citocinas e fatores de crescimento, ou ao respectivo receptor, influenciando a sinalização celular através da interferência direta no crescimento celular ou desencadeando processos de morte celular atuando diretamente como agonistas, funções efetoras mediadas pela porção Fc, como citotoxicidade dependente do complemento (CDC), citotoxicidade celular dependente de anticorpo (CCDA) e fagocitose celular dependente de anticorpo (BREKKE; SANDLIE, 2003).

Dando ênfase às neoplasias hematológicas, alguns mAbs foram aprovados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) para o tratamento dessas doenças. A forma de administração da maioria dessas drogas é por meio de infusão endovenosa. Destacam-se o Rituximabe (mabthera®), o primeiro aprovado pela FDA (1997), quimérico, utilizado em LNH de baixo grau, CD20 linfoma folicular, Leucemia Linfocítica; o Brentuximabe Vedotin (BV), conjugado anticorpo-droga (ADC) quimérico, utilizado em Linfoma de Hodgkin recidivado ou Linfoma Anaplásico de Grandes Células recidivado; o Daratumumabe, humano, utilizado para Mieloma Múltiplo; Nivolumabe, utilizado em Linfoma de Hodgkin refratário; Pembrotuzumabe, humanizado, utilizado para Linfoma de Hodgkin, entre outros (HAN, 2020).

Os mAbs podem causar, em geral, efeitos adversos à aplicação, dentre eles, reações infusionais, com febre e calafrios, reações de hipersensibilidade, com broncoespasmo, hipotensão e angioedema, arritmia cardíaca, síndrome da lise tumoral, fadiga, dor abdominal, anorexia, náusea, vômito, diarreia, mielodepressão, hiper ou hipotensão, hiperglicemia, infecção (com ou sem neutropenia), sintomas respiratórios (dispnéia, rinite, pneumonia) e edema periférico. As reações infusionais ocorrem, geralmente, nos primeiros 30 minutos até 2 horas, em geral, durante a primeira infusão (DEL DEBBIO, 2007).

Nesse contexto, é válido ressaltar a importância do enfermeiro na administração e orientação das drogas imunoterápicas antineoplásicas. De acordo com a Resolução COFEN Nº 0569/2018, as competências privativas do Enfermeiro em quimioterapia antineoplásica, em destaque, são: “Planejar, organizar, supervisionar, executar e avaliar todas as atividades de Enfermagem, em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico antineoplásico, categorizando-o como um serviço de alta complexidade; Elaborar protocolos terapêuticos de Enfermagem na prevenção, tratamento e minimização dos efeitos colaterais; Ministrando quimioterápico antineoplásico, conforme farmacocinética da droga e protocolo terapêutico; Realizar consulta de enfermagem baseada na Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE)” (COFEN, 2018). Nesse caso, essas competências também valem para administração de anticorpos monoclonais, os quais são aplicados por meio de infusão intravenosa. Bonassa & Gato (2012), afirmam que os enfermeiros responsáveis pela administração de imunoterápicos, devem conhecer as manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade, além de estar aptos para avaliar a intensidade dos sinais e sintomas apresentados, conhecer a terapêutica empregada na prevenção e tratamento e apoiar o paciente, transmitindo tranquilidade, e segurança (FREITAS, 2020).

Considera-se, portanto, que a imunoterapia é um tratamento de tendência promissora, visto que tem se destacado no melhor prognóstico da terapêutica oncológica. Dessa forma, a relevância de pesquisar sobre imunoterapia, com ênfase nos anticorpos monoclonais, para neoplasias hematológicas e seus efeitos colaterais justifica-se pela carência de estudos acerca do tema pesquisado. Tendo em vista que o conhecimento das evidências científicas pode embasar a assistência e a pesquisa em enfermagem, buscou-se realizar uma revisão de escopo de estudos sobre o uso de anticorpos monoclonais em neoplasia hematológicas e seus principais efeitos colaterais, com o objetivo de elencar quais as intervenções de enfermagem no manejo desses eventos adversos.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Elaborar uma revisão de escopo sobre os principais anticorpos monoclonais utilizados para doenças onco-hematológicas.

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Analisar quais anticorpos monoclonais são indicados para doenças onco-hematológicas;
- b) Identificar os efeitos colaterais dessas drogas;
- c) Verificar as orientações para a assistência de enfermagem sobre o manejo dos efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais identificados.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma *Scoping Review* ou revisão de escopo, conforme o método de revisão recomendado pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI, 2015). Esse método de revisão pretende mapear de forma rigorosa e transparente os principais conceitos e suas temáticas, fornecendo uma ampla descrição dos estudos revisados. De acordo com a recomendação do JBI deve-se seguir os seguintes passos: 1) identificação da questão e objeto de pesquisa; 2) identificação dos estudos relevantes; 3) seleção de estudo, conforme critérios pré-definidos; 4) mapeamento de dados; 5) sumarização dos resultados; 6) apresentação dos resultados, identificando as implicações para a política, prática ou pesquisa (JBI, 2015).

3.2 Pergunta de pesquisa

Visando a elaboração da pergunta norteadora utilizou-se a estratégia Population, Concept e Context (PCC), sendo a População= Pessoas com neoplasias hematológicas, o Conceito= Anticorpos monoclonais e o Contexto= Efeitos adversos (JBI, 2015).

Dessa forma, a pergunta norteadora da revisão, para o alcance do objetivo proposto é: **“Quais são os principais efeitos colaterais dos anticorpos monoclonais utilizados para neoplasias hematológicas?”**.

3.3 Busca nas bases de dados

Primeiramente, realizou-se uma pré-busca associando o uso de anticorpos monoclonais nas doenças onco-hematológicas, seus efeitos colaterais e quais as intervenções de Enfermagem no manejo desses eventos adversos. Ao realizar essa busca, os resultados foram insatisfatórios. O descritor “nursing care” zerava ou diminuía os

resultados da busca, deixando-os sem relação à pergunta norteadora. Além disso, foram utilizados outros termos substituindo o “nursing care” (Assistência de Enfermagem), como “oncology nursing” (Enfermagem Oncológica) e “nursing” (Enfermagem). Entretanto, o resultado ainda se mostrou insuficiente. Dessa forma, por ser uma revisão de escopo, optou-se por fazer a busca, relacionada às intervenções de Enfermagem nesse contexto, em sites internacionais e nacionais que abrangem a Oncologia, reconhecidos notoriamente pelo saber científico, como *Food and Drug Administration* (FDA) e Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

Realizou-se uma busca nas bases de dados no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde (LILACS), *Scopus*, *Web of Science* (WOS), *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), Biblioteca Cochrane Central, além de busca no Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES), por meio da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), com seleção de acesso proveniente da instituição de ensino superior Universidade Federal do Ceará (UFC).

Como critérios de inclusão, optou-se por incluir estudos publicados em inglês, espanhol ou português, os quais contemplassem a temática e, também, sem delimitação temporal. Como critérios de exclusão estabeleceu-se: Cartas ao editor, Revisão Narrativa, Estudo de Caso. Nessa perspectiva, a busca pelos estudos foi realizada entre agosto e outubro de 2022.

Para a seleção dos artigos, primeiramente, foi efetuada uma consulta aos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e ao *Medical Subject Headings* (MeSH), em todas as bases de dados, sendo identificados e utilizados os seguintes descritores e seus sinônimos com a utilização do operador booleano AND (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégia de busca nas bases de dados.

	População (P)	Conceito (C)	Contexto (C)
Extração	Pessoas com neoplasias hematológicas	Anticorpos monoclonais	Efeitos adversos
Conversão	<i>Hematologic Neoplasms</i>	<i>Antibodies, Monoclonal</i>	<i>Adverse effects</i>
Combinação	<i>"Hematologic Neoplasms"; "Hematological Neoplasm"; "Hematological Malignancy"; "Hematopoietic Neoplasms"</i>	<i>"Antibodies, Monoclonal"; "Monoclonal Antibody"</i>	<i>Adverse effects</i>
Construção	<i>("Hematologic Neoplasms" OR "Hematological Neoplasm" OR "Hematological Malignancy" OR "Hematopoietic Neoplasms")</i>	<i>("Antibodies, Monoclonal" OR "Monoclonal Antibody")</i>	<i>Adverse effects</i>
Uso	<i>("Hematologic Neoplasms" OR "Hematological Neoplasm" OR "Hematological Malignancy" OR "Hematopoietic Neoplasms") AND ("Antibodies, Monoclonal" OR "Monoclonal Antibody") AND "Adverse Effects"</i>		

3.4 Extração e organização

Para a extração e organização das informações dos artigos selecionados para a formação do banco de dados, utilizou-se um roteiro organizado pela autora, contemplando os seguintes pontos: título, autores, ano da publicação, objetivo, método, qualidade metodológica e resultados. No que se refere à operacionalização da coleta de dados, as estratégias de busca descritas anteriormente foram testadas em todas as bases de dados, para verificar inconsistências e a exequibilidade.

Para a exclusão das duplicatas, realizou-se conferência por título do artigo, uma vez que muitos poderiam estar com nomes dos autores e títulos diferentes nas bases de dados. Posteriormente à busca, os filtros foram aplicados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Depois, foi feita a leitura de todos os títulos e resumos. Após a aplicação desse primeiro filtro, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra buscando selecionar aqueles que respondiam à pergunta norteadora do estudo.

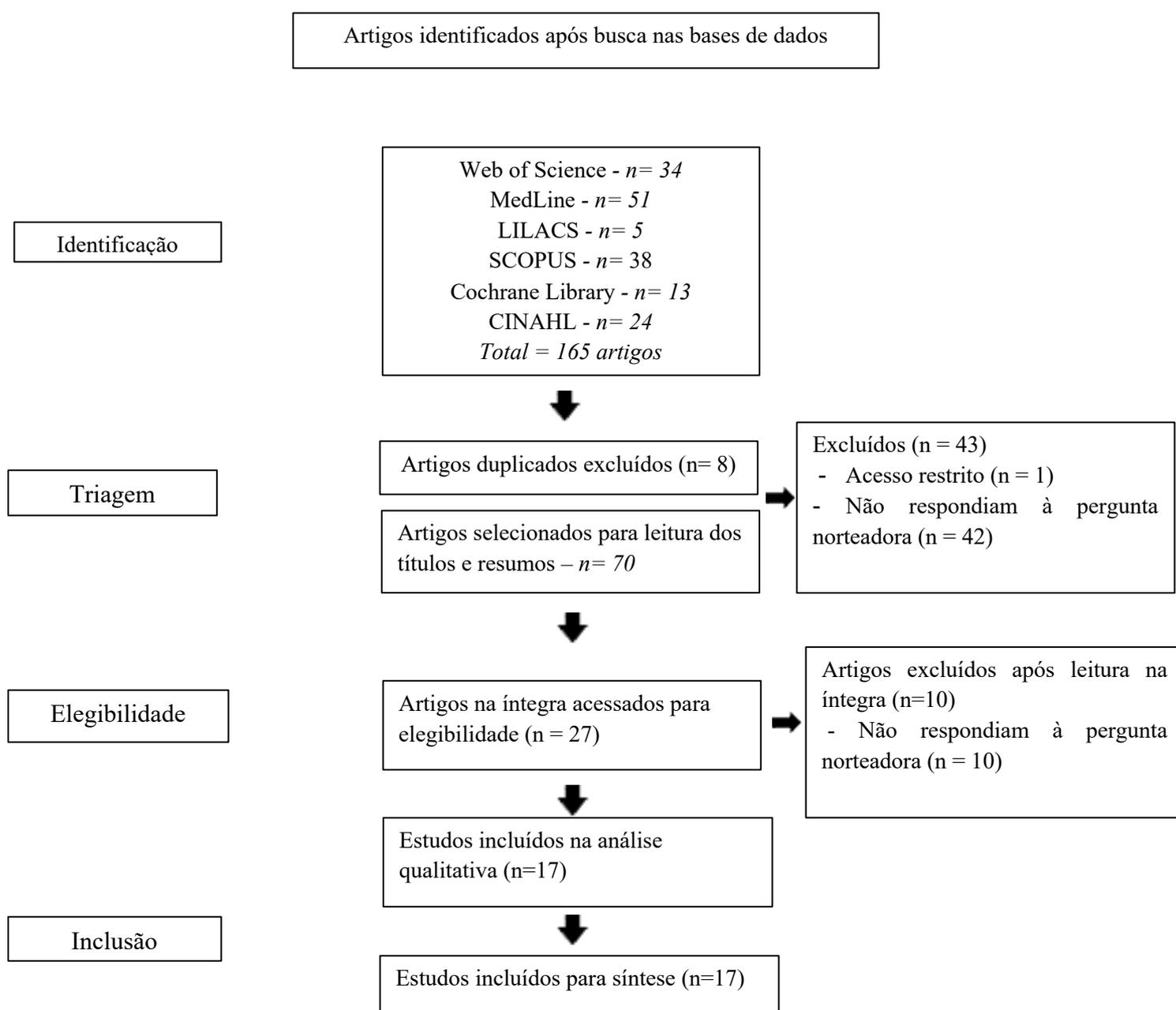
Os estudos foram classificados em 7 níveis de evidência. No nível 1, as evidências são provenientes de revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados ou oriundas de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; nível 2, evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; nível 3, evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; nível 4, evidências provenientes de estudos de coorte e de caso-controle bem delineados; nível 5, evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; nível 6, evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; nível 7, evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas (MELNYK, 2005).

Por fim, realizou-se a seleção dos estudos em fases: primeiramente, excluídos estudos a partir da leitura de títulos, depois de resumos e, por fim, após a leitura dos textos completos. Em caso de discordância ou dúvida, o orientador foi consultado.

Os resultados encontram-se apresentados em duas etapas. Inicialmente, apresenta-se o fluxograma de seleção dos estudos, conforme a recomendação PRISMA-sCR, com o resumo do processo de seleção dos estudos (GALVÃO, 2015). Em seguida, os estudos

estão caracterizados quanto à base de dados, ano de publicação e idioma. Para facilitar a identificação dos estudos ao longo do trabalho, foi atribuído um código para os mesmos (E1, E2, E3...).

A busca em bases de dados foi conduzida segundo o *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (GALVÃO, 2015) e o fluxograma a seguir detalha o processo de seleção de estudos para compor a presente revisão.



Fonte: Dados gerados pela autora

4 RESULTADOS

Os dezessete estudos incluídos foram caracterizados e analisados (Quadro 2) e dentre eles, constaram 1 estudo com nível de evidência 2, 3 estudos com nível de evidência 3, 2 estudos com nível de evidência 4 e 11 estudos com nível de evidência 5. Com relação à distribuição de artigos entre as bases de dados, 35% dos estudos foram da Medline via Pubmed, 6%, da LILACS, 6% da SCOPUS, 6% da CINAHL, 6% da COCHRANE e 41,1% da Web of Science.

Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão por autores, título, bases de dados e nível de evidências. Fortaleza, CE, Brasil, 2021.

Código do estudo	Autores e Ano	Título original	Título em português	Bases de Dados	Nível de Evidência
E1	Ron R, Isaac B, Ofer S, Aaron P, Pia R.	<i>The late adverse events of rituximab therapy – rare but there!</i>	<i>Os eventos adversos tardios da terapia com rituximabe – raros, mas existem!</i>	WOS	5
E2	Yizhao H, Zhuojun L, Jia L, Weiqi Y, Yuanshi X, Shuhua Y e Jian Yu.	<i>Antibody-Based Immunotherapeutic Strategies for the Treatment of Hematological Malignancies</i>	<i>Estratégias imunoterapêuticas baseadas em anticorpos para o Tratamento de Malignidades Hematológicas</i>	WOS	5

E3	M. Uppenkamp, A. Engert, V. Diehl, D. Bunjes D. Huhn, G. Brittinger.	<i>Monoclonal antibody therapy with CAMPATH-1H in patients with relapsed high- and low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a multicenter phase I/II study</i>	<i>Terapia de anticorpo monoclonal com CAMPATH-1H em pacientes com linfomas não-Hodgkin de alto e baixo grau recidivantes: um estudo multicêntrico de fase I/II</i>	WOS	3
E4	Isabel R e Juan A	<i>Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies</i>	<i>Risco de infecção associado a terapias direcionadas para malignidades hematológicas e de órgãos sólidos</i>	WOS	5
E5	Luis Mario V, Ana Karen V, Rosa del C, Jorge A e Jose A	<i>Advantages of Drug Selective Distribution in Cancer Treatment: Brentuximab Vedotin</i>	<i>Vantagens da Distribuição Seletiva de Medicamentos no Tratamento do Câncer: Brentuximabe Vedotin</i>	WOS	5

E6	Jing Ma, Qian Li, , Zhen Yu, Zeng Cao, Su Liu, Lin Chen, Han Li, Shuang Gao, Tinghui Yan, Yafei Wang and Qiang Liu.	<i>Immunotherapy Strategies Against Multiple Myeloma</i>	<i>Estratégias de imunoterapia contra o mieloma múltiplo</i>	WOS	5
E7	Ioannis K, Elpis M, Eftichia S, Andreas H e Athanasios T	<i>Infectious Complications of Targeted Therapies in Children with Leukemias and Lymphomas</i>	<i>Complicações infeciosas de terapias direcionadas em crianças com leucemias e linfomas</i>	WOS	5
E8	Lurain K, Ramaswami R, Mangusan R, Widell A, Ekwede I, George J, Ambinder R, Cheever M, Gulley JL, Goncalves PH, Wang HW, Uldrick TS, Yarchoan R.	<i>Use of pembrolizumab with or without pomalidomide in HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma</i>	<i>Uso de pembrolizumabe com ou sem pomalidomida em linfoma não Hodgkin associado ao HIV</i>	PUBMED	3
E9	Lori A. e Anas Y.	<i>Antibody-Drug Conjugates in Hematologic Malignancies</i>	<i>Conjugados anticorpo-droga em neoplasias hematológicas</i>	PUBMED	5
E10	Evangelista S, Mariantonietta P, Caterina S, Nicola C.	<i>Rituximab-based treatment, HCV replication, and hepatic flares</i>	<i>Tratamento à base de rituximabe, replicação do VHC e exacerbações hepáticas</i>	PUBMED	5

E11	Gregory GP, Kumar S, Wang D, Mahadevan D, Walker P, Wagner-Johnston N, Escobar C, Bannerji R, Bhutani D, Chang J, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Klein A, Pagel JM, Rybka W, Yee AJ, Mohrbacher A, Huang M, Farooqui M, Marinello P, Quach H.	<i>Pembrolizumab plus dinaciclib in patients with hematologic malignancies: the phase 1b KEYNOTE-155 study</i>	<i>Pembrolizumabe mais dinaciclibe em pacientes com neoplasias hematológicas: estudo de fase 1b KEYNOTE-155</i>	PUBMED	3
E12	Simone L, Aoife C, Archibald G, Giuseppe I e Christopher C.	<i>Infections in patients taking Rituximab for hematologic malignancies: two-year cohort study</i>	<i>Infecções em pacientes tomando Rituximabe por neoplasias hematológicas: estudo de coorte de dois anos</i>	PUBMED	4
E13	Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, Forero A, Rosenblatt JD, Leonard JP, Bernstein SH, Bociek RG, Lorenz JM, Hart BW, Barton J	<i>A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30 hematologic malignancies</i>	<i>Um estudo multidose de fase 1 da imunoterapia SGN-30 em pacientes com neoplasias hematológicas CD30 refratárias ou recorrentes</i>	PUBMED	4
E14	Luana M, Jaderson L e Mailine G.	<i>Do cytomegalovirus infections affect the daratumumab treatment course in multiple myeloma patients? – Literature review</i>	<i>As infecções por citomegalovírus afetam o curso de tratamento com daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo? - Revisão da literatura</i>	LILACS	5

E15	Hellen WU.	<i>Alemtuzumab (Campath-1H, Campath1) for the treatment of lymphoid neoplasms: chronic lymphocytic leukemia and T-cell prolymphocytic leukemia</i>	<i>Alemtuzumabe (Campath-1H, Campath1) para o tratamento de neoplasias linfoides: leucemia linfocítica crônica e leucemia prolinfocítica de células T</i>	SCOPUS	5
E16	Sheila B.	<i>Cytokine-Release Syndrome: Overview and Nursing Implications</i>	<i>Síndrome de liberação de citocinas: Visão geral e implicações de enfermagem</i>	CINAHL	5
E17	Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger M, Fingerle-Rowson G, Ruffibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W	<i>Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma</i>	<i>Obinutuzumabe para o tratamento de primeira linha do linfoma folicular</i>	COCHRANE	2

Quanto à busca na literatura cinzenta, por meio do Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior, os resultados não respondiam à questão norteadora e, portanto, não entraram no estudo.

A leitura e análise dos estudos incluídos permitiu a categorização dos efeitos colaterais de anticorpos monoclonais em neoplasias hematológicas pesquisadas nas últimas décadas (Quadro 3). O presente estudo evidenciou que os anticorpos monoclonais mais pesquisados nos últimos anos foram rituximabe, nivolumabe, ofatumumabe, brentuximab vedotin, daratumumab, alemtuzumabe, pembrolizumabe, inotuzumabe, ozogamicina e obinutuzumabe e em relação aos seus efeitos colaterais do tratamento oncológico.

Quadro 3 - Apresentação dos principais resultados e métodos utilizados nos estudos incluídos na revisão. Fortaleza, CE, Brasil, 2021.

Código do estudo	Objetivos	Método	Resultados	Conclusões
E1	Detalhar os eventos adversos tardios do uso de rituximabe relatados desde seu uso em neoplasias hematológicas e outras doenças.	Revisão de literatura Israel, 2009.	Esses eventos adversos incluem eventos adversos hematológicos, como o desenvolvimento de neutropenia de início tardio, imunológicos, como defeitos de reconstituição imune, infecciosos, como infecções bacterianas, virais (reativação do vírus da Hepatite B), fúngicas, e pulmonares, como a doença pulmonar intersticial. Além disso, são propostas recomendações graduadas baseadas em evidências para o manejo desses efeitos adversos.	O rituximabe é agora considerado uma parte essencial do tratamento de neoplasias linfoproliferativas CD20 positivas e doenças autoimunes e o número de indicações para terapia com este anticorpo está aumentando constantemente com o tempo. Apesar de não ser considerado um agente nocivo, este medicamento está sendo revelado lentamente nos últimos anos, com relatos de efeitos colaterais raros e principalmente tardios relacionados a medicamentos.
E2	Resumir as vantagens das imunoterapias baseadas em anticorpos sobre os tratamentos convencionais das neoplasias hematológicas	Revisão de literatura; China, 2020.	As aplicações das imunoterapias baseadas em anticorpos no tratamento da HM se resumem em vacinas contra o câncer, terapias de vírus oncolíticos, terapias celulares CAR-T e, em evidência, anticorpos monoclonais (mAbs), como o rituximabe, que é utilizado em NH de baixo grau e linfoma folicular CD20, induziu efeitos colaterais (EC), como fadiga, neutropenia e dor nas costas; o ofantumumabe, LLC virgens e recidivantes/refratárias (R/R,) induziu EC, como infecções, tosse, diarreia, anemia, fadiga, febre, neutropenia, dispnéia, náusea e erupção cutânea; o brentuximab vedotin,	As imunoterapias baseadas em anticorpos demonstram uma melhor eficiência terapêutica no tratamento de pacientes com HM, o que é demonstrado por vários estudos pré-clínicos e clínicos. No entanto, é necessário obter uma visão mais profunda do desenho racional dos ensaios clínicos das terapias existentes e adotar as combinações de tratamentos para aumentar a eficiência e reduzir os efeitos colaterais das imunoterapias baseadas em anticorpos.

			<p>usado no tratamento de LH recidivado, induziu EC, incluindo neuropatia sensorial periférica, neutropenia, fadiga, náusea, diarreia, febre, infecção respiratória superior e vômitos; o daratumumab, usado no tratamento de MM, induziu EC, como congestão nasal, tosse, rinite alérgica, irritação na garganta e dispneia; o nivolumab, usado no tratamento para pacientes com LH R/R, induziu EC, como fadiga, reação à infusão, artralgia e erupção cutânea.</p>	
E3	<p>Avaliar a segurança e a eficácia do anticorpo humanizado em pacientes com linfomas não Hodgkin pré-tratados quando administrado CAMPATH-1H por infusão intravenosa.</p>	<p>Estudo multicêntrico de fase I/II com 18 pacientes, com média de idade de 61 anos, em quatro centros clínicos. Dois ensaios foram realizados no estudo, 2 pacientes com determinação da dose (estudo A) e 16 pacientes com dose constante (estudo B). Alemanha, 2001.</p>	<p>A resposta clínica à terapia com CAMPATH-1H foi observada em 8 (44%) dos 18 pacientes previamente tratados com quimioterapia e radioterapia para linfomas não-Hodgkin (NHL). Os pacientes que responderam sofriam de leucemia linfocítica crônica (LLC), imunocitoma (IC) ou linfoma centroblástico-centrocítico (CB-CC). A resposta foi restrita à melhora da doença (ID: 2 pacientes) ou melhora limitada da doença (LDI: 6 pacientes). Em relação aos efeitos colaterais, infecções ocorreram em até 56% dos pacientes, em destaque por herpes vírus, principalmente nos primeiros 2 meses após a terapia. Além disso, apresentaram efeitos colaterais agudos relacionados à infusão, como febre e calafrios. Alguns pacientes foram retirados do estudo devido a efeitos adversos graves, como broncoespasmos, e outros evoluíram a óbito.</p>	<p>CAMPATH-1H é uma opção terapêutica interessante para pacientes pré-tratados com LNH linfocítico de pequenas células, especialmente LLC e IC. Estudos posteriores, especialmente em combinação com quimioterapia, mostrarão o potencial benefício do CAMPATH-1H no tratamento de linfomas. O tratamento profilático dos efeitos colaterais é fortemente recomendado para pacientes tratados com CAMPATH-1H como agente único ou em combinação com quimioterapia.</p>

E4	<p>Analisar, do ponto de vista de doenças infecciosas, o perfil de segurança de medicamentos direcionados orais e parenterais usados para tratar órgãos sólidos e malignidades hematológicas e estabelecer recomendações específicas.</p>	<p>Revisão de Literatura. Uma pesquisa na PubMed foi realizada para identificar estudos sobre agentes atualmente usados para tratar órgãos sólidos e malignidades hematológicas que relataram eventos infecciosos. A busca concentrou-se em revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, diretrizes e relatos de casos. Estudo realizado na Espanha em 2020.</p>	<p>Em relação aos anticorpos monoclonais anti-CD20, como o rituximabe, pacientes com linfoma tratados houve um aumento das infecções, em destaque a reativação do VHB; a triagem para infecção latente é recomendada. Além disso, parece haver uma resposta reduzida à imunização durante o tratamento com anti-CD20, portanto, qualquer vacinação deve ser adiada até pelo menos 6 meses após o término do tratamento. Em relação anti-CD30, o brentuximabe vedotin, episódios febris relacionados à neutropenia são raros. As taxas de infecção são maiores para herpes vírus. Em relação anti-CD52, alentuzumabe, sérios defeitos imunológicos persistem até 9 meses após o término do tratamento. Foi correlacionado com um maior risco de reativação das hepatites virais B e C e infecções oportunistas, como HPV, CMV, Herpes.</p>	<p>O advento das terapias direcionadas mudou o panorama de muitas malignidades hematológicas e de órgãos sólidos. Novos tratamentos muitas vezes resultam em mudanças significativas no prognóstico. A extensão dos eventos adversos ainda não é conhecida. Triagem para infecções latentes e profilaxia individualizada podem ser aconselháveis. Devido à limitada experiência clínica disponível, essas recomendações podem evoluir em um futuro próximo.</p>

E5	Elaborar uma revisão de literatura sobre os mAbs, abordando o desenvolvimento destes fármacos inovadores até à sua utilização clínica, mostrando os resultados obtidos em diferentes ensaios, bem como os seus efeitos adversos e monitorização como parte da farmacovigilância.	Revisão de literatura. México, 2017.	Em relação ao Rituximabe, se usado em combinação com CHOP, é a droga que demonstrou melhorar a sobrevivência de uma subpopulação de pacientes com linfoma difuso de grandes células. Já o Brentuximab Vedotin (BV) é um anticorpo monoclonal anti-CD30 quimérico. Em um estudo, foi utilizado para tratamento de linfoma de Hodgkin (LH) (93%) e de linfoma de células T (7%). Os eventos adversos mais comuns, grau 1 ou 2 em gravidade, foram fadiga (36%), pirexia (33%) e diarreia, náusea, neutropenia e neuropatia periférica (22% cada). Em outro estudo, com 102 pacientes com LH, os eventos adversos mais comuns foram neuropatia sensorial periférica, náusea, fadiga, neutropenia e diarreia.	O tratamento dirigido por anticorpos tem demonstrado benefícios terapêuticos que têm permitido melhorar a eficácia do tratamento antineoplásico. Muitos benefícios clínicos trouxeram essas terapias, entre eles uma distribuição particular e uma seletividade de efeitos muito alta que aumenta a eficácia e a segurança dos tratamentos. Esses avanços proporcionam o desenvolvimento de novos medicamentos ou intervenções. Os avanços mais recentes são proteínas biotecnológicas como proteínas quiméricas.

E6	Elaborar uma revisão de literatura avaliando as abordagens imunoterapêuticas para o mieloma múltiplo	Revisão de Literatura. China, 2017.	<p>A imunoterapia representa uma nova abordagem terapêutica com poucos efeitos adversos e boa capacidade de direcionamento, incluindo imunoterapia celular, imunoterapia humoral, radioimunoterapia e imunomodulação. Em destaque, a imunoterapia humoral utiliza anticorpos monoclonais, tais como Daratumumabe, o qual os resultados de ensaios clínicos não mostram aumento da toxicidade. Além disso, os efeitos adversos mais relevantes são aqueles associados à infusão da droga, a maioria deles observados na primeira administração com intensidade grau 1- II.</p>	<p>O mieloma múltiplo continua a ser uma doença incurável e é fatal para a maioria dos pacientes em estágios avançados. A exploração de novas terapêuticas deve ser buscada. A imunoterapia é promissora e pode ser eficaz na erradicação do pool de células-tronco malignas. Assim, a imunoterapia para MM tem os mesmos desafios que todo o campo da imunoterapia tem enfrentado, mas essas novas técnicas podem nos permitir desenvolver uma cura para MM em um futuro próximo.</p>
----	--	-------------------------------------	---	--

<p>E7</p>	<p>Resumir e atualizar o conhecimento atual sobre as complicações infecciosas após terapias molecularmente direcionadas e imunoterapia no contexto do tratamento de leucemias e linfomas infantis.</p>	<p>Revisão de literatura. Suíça, 2022</p>	<p>As terapias direcionadas, em ênfase, foram anticorpos monoclonais (mAbS). Em relação aos mAbS, houve destaque de complicações infecciosas. O rituximabe pode promover a reativação do vírus da hepatite B (HBV), a profilaxia antiviral deve ser oferecida em todas as crianças HBsAg (+) durante a terapia, e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) pelo poliomavírus humano 2. Infecções graves são esperadas em 4% dos pacientes submetidos à monoterapia com rituximabe e esse percentual aumenta com a quimioterapia concomitante (30-50%). O diagnóstico oncológico confere um alto risco de desenvolver infecções de grau 3. O gentuzumabe tem risco de infecção grave (sepse e bacteremia) em 28,4–32,8% com monoterapia e em 42,2–76,3% quando é combinado. O pembrolizumabe tem risco de neutropenia grau 3, enterocolite infecciosa e linfopenia de grau 3. Para complicações imunológicas, os pacientes devem receber 20 mg de prednisona diariamente por 1 mês, como profilaxia contra o poliomavírus humano.</p>	<p>Todos esses estudos relataram taxas de sobrevida mais altas para crianças administradas com terapias direcionadas, portanto, as diferenças nas taxas de infecção não parecem comprometer a eficácia do tratamento. Os profissionais aptos devem ser cautelosos com infecções graves após o uso de terapias-alvo, especialmente quando usadas em combinação com quimioterapia.</p>
<p>E8</p>	<p>Avaliar, por meio do ensaio clínico, o pembrolizumabe em pessoas que vivem com HIV (PVHIV) e câncer que incluiu vários pacientes com LNH. Revisar a experiência com essa terapia de resgate para LNH associado ao</p>	<p>Estudo retrospectivo de 10 pacientes identificados com LNH recidivante associados ao HIV tratados com pembrolizumab±pomalidomide no HIV and AIDS Malignancy Branch, Center for Cancer Research, entre junho de 2016 e outubro</p>	<p>A taxa de resposta geral foi de 50% em todos os pacientes; quatro pacientes tiveram uma resposta parcial e um teve resposta completa. Em relação aos efeitos adversos na monoterapia, 2 pacientes desenvolveram hipotireoidismo grau 2, 1</p>	<p>Este estudo fornece mais evidências de que os inibidores de checkpoint, como pembrolizumabe, são seguros em PVHIV e podem ser eficazes mesmo em pacientes com relativamente baixas contagens de células T CD4+. O</p>

	HIV.	de 2019. 6 pacientes receberam apenas pembrolizumabe e 4 pembrolizumab+pomalidomide.	paciente apresentou hepatite grau 3, 1 paciente desenvolveu síndrome de Guillain-Barré grau 3 e 4 desses desenvolveram eventos adversos relacionados à imunidade (irAEs). Na terapia combinada, nenhum paciente apresentou um irAEs, 2 pacientes desenvolveram neutropenia de grau 3.	tratamento do LNH associado ao HIV com pembrolizumabe com ou sem pomalidomida provocou respostas em vários subtipos de LNH associado ao HIV.
E9	Discutir os conjugados anticorpo-droga (ADCs) selecionados em vários estágios de desenvolvimento para uso em malignidades hematológicas, incluindo linfoma, mieloma múltiplo (MM) e leucemia	Revisão de literatura. Estados Unidos, 2013.	Nos linfomas, ADCs mais utilizados são o anti-CD19, com estudos que mostram os efeitos adversos (EA) hepatotoxicidade e mielossupressão graus 1 a 2; o anti-CD22, como o inotuzumabe ozogamicina, mostra citopenias, náusea, fadiga e aumento das enzimas hepáticas; e anti-CD30, como o brentuximabe vedotina, mostrando neuropatia periférica, citopenias e fadiga. No MM, ADCs mais utilizados são o anti-CD56, como o lorvotuzumabe mertansina, mostrando fadiga, insuficiência renal e ausência de reflexos tendinosos profundos; Na Leucemia, ADCs mais utilizados são o anti-CD33, como o gemtuzumab ozogamicina, mostrando mielossupressão e hepatotoxicidade; o anti-CD22, como o inotuzumabe ozogamicina, mostrando febre, hipotensão e hepatotoxicidade.	Com novos desenvolvimentos na tecnologia de antígenos, efetores e ligantes, a especificidade e a eficácia dos ADCs continuarão a melhorar, criando agentes valiosos tanto para monoterapia quanto para terapia combinada em neoplasias hematológicas.

E10	Revisar estudos sobre reativação do HCV e exacerbações hepáticas devido à quimioterapia baseada em rituximabe (R-CHOP).	Revisão de literatura. Itália, 2012	R-CHOP pode induzir um aumento na replicação do HCV e, conseqüente, exacerbação hepática em pacientes onco-hematológicos. Em destaque, alguns estudos mostram essa relação. O primeiro com 7 dos 8 pacientes, 87,5%; o segundo com 36 dos 131 pacientes, 27%; o terceiro com 2 dos 3 pacientes, 66%; e o quarto 4 pacientes, 100%. Pode ser explicado por: rituximabe devido ao comprometimento da produção de anticorpo, e corticosteróides devido ao aumento da entrada do HCV nos hepatócitos, como conseqüência de uma superexpressão de receptores específicos na superfície dessas células.	Informações fragmentadas de relatos de casos, pequenos estudos e investigações retrospectivas sugerem, em geral, que a quimioterapia baseada em rituximabe favorece a replicação viral em pacientes com infecção por HCV e doenças onco-hematológicas.
E11	Avaliar a segurança e eficácia de pembrolizumabe mais dinaciclibe em pacientes com leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária (rrCLL), linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e mieloma múltiplo (MM).	Estudo multicêntrico, aberto e não randomizado de fase 1b. O estudo incluiu 2 fases: uma fase de avaliação da dose para determinar as toxicidades limitantes da dose e uma fase de detecção de sinal. 72 pacientes foram inscritos e receberam pelo menos 1 dose do tratamento do estudo (CLL= 17; DLBCL= 38; MM= 17). Estados Unidos, 2022.	70 pacientes (97,2%) apresentaram pelo menos 1 efeito adverso (EA) de qualquer grau e 54 pacientes (75%) apresentaram EAs de grau 3 a 5. Os EAs de qualquer grau mais comuns na população total foram fadiga (40,3%), náusea (36,1%), anemia (27,8%), constipação (27,8%), diarreia (22,2%), diminuição das plaquetas contagem (22,2%) e tosse (20,8%). Pembrolizumabe mais dinaciclibe apresentou um perfil de segurança administrável.	No estudo atual, a terapia de combinação não demonstrou eficácia em rrMM, mas mostrou eficácia modesta em rrCLL e rrDLBCL. Além disso, apesar da incidência relativamente alta de EAs de grau 3 ou mais, a descontinuação devido a EAs foi pouco frequente. Esses achados defendem uma abordagem cuidadosa e abrangente para explorar o pembrolizumabe mais dinaciclibe em combinação com outros agentes.

<p>E12</p>	<p>Definir os fatores de risco para infecções e a interação potencial com o tempo desde a terapia, em pacientes submetidos a regimes contendo Rituximabe (R).</p>	<p>Coorte histórica de múltiplos eventos de falha, incluindo 113 pacientes que receberam um regime contendo R no London Royal Free Hospital entre maio de 2007 e abril de 2009.</p>	<p>Entre os 113 pacientes inscritos, 39 (34,51%) tiveram infecção(ões) viral(is), 49 (43,36%) tiveram infecção(ões) bacteriana(s) e 63 pacientes (55,75%) apresentaram uma ou mais infecções. Um total de 181 infecções foram registradas, dessas, 43 ocorreram enquanto os pacientes ainda estavam em terapia com R e 138 ocorreram após o término. Os sítios de infecção foram: infecção do trato respiratório (ITR), infecção da corrente sanguínea (BSI), infecção do trato urinário (ITU), infecção da pele e tecidos moles (SSTI), infecção do trato gastrointestinal (GI) ou reativação viral (SI específico não considerado). BSI foram as mais comuns (n = 59; 32,60%), seguidas por ITR (n = 43; 23,76%), reativação de infecção viral latente (n = 34; 18,78%); ITU (N = 25, 13,81%), SSTI (n = 13; 7,18%) e outras infecções. Após o processo de seleção gradual e a avaliação da interação potencial, apenas contagens de linfócitos no nadir, doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), status sorológico para HIV e tipo de malignidade foram incluídos como variáveis independentes no modelo final, ou seja, como fatores de risco.</p>	<p>O estudo mostra evidências preliminares indicando que várias características dos pacientes, ou seja, status de HIV, tipo agressivo de linfoma, GVHD e baixa contagem de linfócitos no nadir podem aumentar o risco de infecção durante a terapia com R. Além disso, o efeito desses fatores de risco é significativamente modificado pelo tempo durante a terapia. Essas definições melhorariam muito a prevenção e o manejo clínico das infecções.</p>
-------------------	---	---	---	--

E13	Explorar o perfil de segurança e estabelecer a dose máxima tolerada (MTD) do anticorpo SNG-30 (anti-CD30), 24 pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) refratário ou recidivante ou CD30 ⁺ e linfoma não-Hodgkin (LNH).	Estudo multicêntrico com 24 pacientes tratados em 8 centros nos Estados Unidos entre agosto de 2002 e outubro de 2003. Coortes de 6 pacientes foram designadas sequencialmente para receber SGN-30 intravenoso em 4 níveis de dose: 2, 4, 8 e 12 mg/kg administrado semanalmente por 6 semanas consecutivas.	A MTD não foi atingida. Os eventos adversos mais comuns relacionados à administração de SGN-30 foram náusea, fadiga e anorexia, ocorrendo em 13% dos pacientes. Esses eventos foram geralmente de gravidade leve a moderada e responderam aos tratamentos sintomáticos padrão. Eles são semelhantes às reações à infusão observadas durante tratamentos com outros anticorpos monoclonais (por exemplo, rituximabe).	Este estudo de fase 1 confirmou a segurança e a tolerabilidade do SGN-30.
E14	Investigar as evidências científicas sobre o impacto das infecções por citomegalovírus no curso de tratamento com daratumumabe (Dara) em pacientes com mieloma múltiplo (MM) extensivamente pré-tratados.	Revisão integrativa da literatura em diferentes bases de dados, abrangendo um período de 5 anos. No total, foram encontrados 436 artigos. Após avaliação dos artigos quanto aos critérios de inclusão e exclusão citados, elegeram-se 4 publicações para leitura na íntegra e desenvolvimento do artigo de discussão. Brasil, 2020.	A amostra final resultou em quatro publicações. No primeiro estudo, após duas infusões do Dara, foram observados episódios de febre e, depois de exames, a presença do CMV, o qual foi estabilizado com terapia antiviral. No segundo, de 23 pacientes, 9 tiveram infecções virais e/ou bacterianas e, desses, 3 com reativação do CMV e episódios de febre e infecção do trato respiratório superior. Alguns pacientes descontinuaram o tratamento durante a terapia antiviral. No terceiro, dos 13 pacientes, 5 tiveram reativação do CMV, os quais receberam terapia antiviral, mas não interromperam o tratamento com Dara. No quarto, o Dara foi associado a outras drogas, 3 pacientes desenvolveram infecção grave por CMV. Apresentaram diarreia, febre e neutropenia. Todos interromperam a terapia anti-MM.	Portanto, é importante trabalhar em conjunto com a equipe multiprofissional em terapia antineoplásica, para observar sinais precoces de infecção por CMV em pacientes recebendo Dara, a fim de iniciar rapidamente o tratamento para controlar a infecção e evitar a interrupção ou descontinuação do tratamento anti-MM.

<p>E15</p>	<p>Fornecer uma revisão abrangente da farmacologia clínica e toxicologia do anticorpo monoclonal alentuzumabe (Campath-1H), com referência particular ao seu uso em sua indicação aprovada, leucemia linfocítica crônica de células B, bem como a indicação não aprovada, leucemia prolinfocítica de células T.</p>	<p>Revisão de literatura. Estados Unidos, 2001.</p>	<p>A taxa de resposta geral para pacientes com leucemia linfocítica crônica variou de 33% a 70%. Para pacientes com leucemia prolinfocítica de células T, a taxa de resposta geral variou de 76% a 31%. Os eventos adversos mais comumente relatados de Campath-1H são efeitos relacionados à infusão, toxicidades hematológicas e infecções. Os efeitos adversos relacionados à infusão incluem calafrios (90%), febre (83%), náusea (47-54%), vômitos (33-41%), erupção cutânea (30-40%), fadiga (20-35%), dispnéia (17-26%) e hipotensão (15-32%). As toxicidades hematológicas incluem linfopenia, neutropenia grave (64-70%), anemia grave (38-47%) e trombocitopenia grave (50%), e infecções (43%).</p>	<p>Portanto, o Campath-1H é usado como uma terapia de resgate para prolongar a sobrevida, mas não como uma opção de tratamento curativo. Talvez mais investigações devam ser conduzidas para explorar possíveis papéis do Campath-1H no tratamento dessas doenças. As opções possíveis podem incluir a identificação do subconjunto da população de pacientes com B-CLL e T-PLL com maior probabilidade de responder a Campath-1H</p>
<p>E16</p>	<p>Descrever a síndrome de liberação de citocinas (SLC) em pacientes recebendo mABs e fornecer aos enfermeiros oncológicos as informações necessárias para identificar e proteger os pacientes em risco de reações potencialmente.</p>	<p>Revisão de literatura. Estados Unidos, 2001.</p>	<p>A SLC foi observada com o uso de vários mABs, mais comum com rituximabe, muitas vezes é referida como reação à infusão e está mais comumente associada a anticorpos usados para tratar pacientes com malignidades hematológicas, como leucemia e linfoma. Os sintomas típicos da SLC incluem febre, náusea, calafrios, hipotensão, taquicardia, astenia, dor de cabeça, erupção cutânea, coceira na garganta, inchaço da língua e garganta e dispnéia, que geralmente são de gravidade leve a moderada. Os efeitos colaterais (EC) geralmente ocorrem nas primeiras 2 horas após o início da infusão e</p>	<p>A síndrome de liberação de citocinas é uma reação comum do hospedeiro a muitos mABs. A sua gestão representa um novo desafio para os enfermeiros oncológicos. Uma compreensão dos princípios relacionados à liberação de citocinas pode ajudar os enfermeiros a identificar pacientes com risco de sintomas graves para minimizar o potencial de complicações com risco de vida.</p>

			<p>geralmente são controlados facilmente com a interrupção temporária da infusão, além de parecerem ser mais graves em pacientes que não receberam quimioterapia anterior. Antes de administrar qualquer mAB, os enfermeiros devem estar familiarizados com seu perfil de toxicidade, incluindo o potencial de efeitos colaterais agudos e tardios relacionados à infusão. Observar os pacientes de perto e monitorar os sinais vitais com frequência quanto a quaisquer indicações de SLC, especialmente durante a primeira hora.</p>	
E17	<p>Comparar a quimioterapia baseada em rituximabe (R) com a quimioterapia baseada em obinutuzumabe (O) em pacientes com linfoma folicular em estágio avançado não tratado anteriormente.</p>	<p>Estudo randomizado. Um total de 1.202 pacientes com linfoma folicular foi randomizado (601 pacientes em cada grupo). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber infusões intravenosas de O na dose de 1.000 mg ou R na dose de 375 mg por metro quadrado de superfície corporal, dependendo do esquema de quimioterapia. Inglaterra, 2017.</p>	<p>557 no grupo de O e 551 no grupo de R completaram a terapia de indução; 361 pacientes no grupo O e 341 no grupo R completaram a terapia de manutenção. Um total de 84 pacientes retirou-se do estudo durante a terapia de indução. Os eventos adversos mais comuns de qualquer grau em todo o estudo foram reações relacionadas à infusão (em 59,0% dos pacientes no grupo O e 48,9% no grupo R), náusea (em 46,9% e 46,6%, respectivamente) e neutropenia (em 48,6% e 43,6%). Os eventos adversos de grau 3 a 5 foram mais frequentes no grupo O do que no grupo R (74,6% vs. 67,8%) Os eventos relacionados à infusão ocorreram tipicamente durante a primeira infusão, com uma queda acentuada na frequência do ciclo 2 em diante.</p>	<p>A imunoquimioterapia baseada em obinutuzumabe e a terapia de manutenção resultaram em sobrevida livre de progressão mais longa do que a terapia baseada em rituximabe. Eventos adversos de alto grau foram mais comuns com quimioterapia baseada em obinutuzumabe.</p>

Para sintetizar os principais efeitos colaterais das drogas destacadas e quais são intervenções no manejo desses eventos adversos, os dados foram categorizados de forma objetiva e simplificada (Quadro 4). As intervenções estão de acordo com instituições nacionais e internacionais qualificadas, enfatizando a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e a *Food and Drug Administration* (FDA).

Quadro 4 - Apresentação das principais intervenções de Enfermagem no manejo de efeitos colaterais de anticorpos monoclonais. Fortaleza, CE, Brasil, 2022.

		Intervenções no manejo dos efeitos colaterais	
Anticorpo monoclonal	Principais efeitos colaterais	CONITEC	FDA
Rituximabe (Anti-CD20)	Febre; Prurido; Neutropenia; Reativação do HBV; Infecções.	Antes da infusão de rituximabe, deve ser feita pré medicação, consistindo de analgésico/antipirético (por exemplo, paracetamol) e anti-histamínico (por exemplo, difenidramina).	Infecções: suspender o R e instituir anti-infecciosos apropriados; Reativação do HBV: Fazer a triagem de todos os pacientes quanto à infecção por HBV antes do início do tratamento.
Daratumumabe (Anti-CD38)	Reações à infusão; Tosse; Dispneia; Infecções.	Interrupção de tratamento devido a evento adverso;	Pré-medicação com corticosteróide, antitérmicos e anti-histamínicos; Interromper a infusão para reações à infusão de qualquer gravidade. (Assim que os sintomas forem resolvidos, retornar a infusão na metade da velocidade em que a reação ocorreu).

Alentuzumabe (Anti-CD52)	Reações à infusão; Infecções, em destaque as oportunistas, como herpesvírus; Toxicidade hematológica.	Orientações referentes ao uso na Esclerose Múltipla.	Pré-medicação com corticosteróide; administrar agentes antivirais para profilaxia herpética; Alertar os pacientes de que reações graves à infusão também podem ocorrer após o período de monitoramento de 2 horas.
Pembrolizumabe (Anti-PD1)	Reações à infusão; Fadiga; diarreia.	Recomenda-se a interrupção caso haja desenvolvimento de toxicidade inaceitável.	Se exigir interrupção ou descontinuação, administrar corticoterapia sistêmica.
Brentuximabe vedotin (Anti-CD30)	Neutropenia; Neuropatia periférica.	Monitorar quanto à ocorrência de todas essas complicações, com possível suspensão ou descontinuação do tratamento.	Monitorar os pacientes quanto à neuropatia; Se neutropenia de Grau 3 ou 4 se desenvolver, considerar atrasos na dose, reduções, descontinuação.

5 DISCUSSÃO

Os anticorpos monoclonais, relacionados ao tratamento onco-hematológico, em destaque nessa pesquisa foram Rituximabe, Alentuzumabe (CAMPATH-1H), Daratumumabe, Pembrolizumabe e Brentuximabe Vedotin.

Em relação ao Rituximabe (R), é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20, liga-se ao receptor e pode causar citotoxicidade e indução à apoptose celular (E1). Estudos mostraram que o R é utilizado para tratamento de Linfoma Não Hodgkin (LNH), principalmente de células B. Apresentou alguns tipos de efeitos adversos, como neutropenia de início tardio, aumento de suscetibilidade às infecções, principalmente as virais, como reativação do vírus da Hepatite B, além de broncoespasmo (E1, E4). Ainda em relação às infecções, um estudo de coorte envolvendo 113 pacientes, foram registradas

181 infecções, dando ênfase nas infecções de corrente sanguínea, do trato respiratório superior e da reativação viral. Em busca de razões etiológicas para infecções, traçou-se um perfil de características evidenciando tais fatores de risco: contagens de linfócitos no nadir, doença crônica do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), status sorológico para HIV e tipo de malignidade (E12). Além disso, o uso de R associado à quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), aumenta a reativação do vírus da Hepatite C (HCV) e, conseqüentemente, a exacerbação hepática, devido ao comprometimento da produção de anticorpo e ao aumento da entrada do HCV nos hepatócitos, como conseqüente superexpressão de receptores específicos. Nas pesquisas, sempre mais de 50% dos pacientes com a terapia R-CHOP apresentavam reativação do HCV (E10). Em tratamento para linfoma nos pacientes pediátricos, o uso de R pode aumentar em 3,5 vezes o risco de infecção, principalmente a promoção da reativação do vírus da hepatite B (HBV). Além disso, é importante que a profilaxia antiviral seja oferecida nas crianças HBsAg-positivas durante a terapia (E7). Outro estudo mostra às reações de infusão na terapia com R, caracterizada por febre, náusea, calafrios, hipotensão, taquicardia, astenia, dor de cabeça, erupção cutânea, coceira na garganta, inchaço da língua e garganta e dispnéia. Ademais, enfatiza as implicações para a assistência de Enfermagem, mostrando que os enfermeiros devem estar familiarizados com perfil de toxicidade, incluindo o potencial de efeitos colaterais agudos e tardios relacionados à infusão do R. Também, observar os pacientes de perto e monitorar os sinais vitais com frequência quanto a indicações de reações à infusão, especialmente durante a primeira hora (E16, E17).

Em relação ao Alemtuzumabe ou CAMPATH-1H (CP-1H), é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52, liga-se ao receptor e lisa as células-alvo por ativação do complemento e citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC). Estudos mostram que o CP-1H é utilizado para tratamento de pacientes com linfomas não-Hodgkin (NHL) linfocíticos de pequenas células B e T (E3). Em um estudo multicêntrico de fase I/II com 18 pacientes, foram relatados alguns efeitos adversos agudos relacionados à infusão, como calafrios e febre, 56% dos pacientes apresentaram infecções, em destaque as oportunistas, como HPV, CMV e herpesvírus (este com 7 pacientes). O tratamento profilático dos efeitos colaterais, como uso de glicocorticoides, anti-histamínicos e antitérmicos, e a triagem para para infecções latentes são fortemente recomendados para

pacientes tratados com CP-1H sozinho ou em combinação (E3 e E4). Outro estudo mostrou a toxicidade hematológica do CP-1H, destacando anemia, linfopenia, neutropenia e trombocitopenia (E15).

Em relação ao Daratumumabe (Dara), é um anticorpo monoclonal humano anti-CD38, liga-se ao receptor e induz a lise celular por ativação do complemento e ADCC. Estudos mostram que o Dara é utilizado para tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) (E2 e E6). Apresentou alguns efeitos adversos, como reações de infusão, congestão nasal, tosse, rinite, irritação na garganta e dispneia (E2). Um outro estudo associou o uso de Dara com a reativação do Citomegalovírus (CMV) em pacientes com MM. Todos artigos selecionados mostraram uma porcentagem de pacientes com esse tratamento e a reativação do CMV. Durante a infusão de Dara, pacientes apresentaram efeitos adversos, como febre, e, com isso, a terapia foi interrompida e exames laboratoriais foram realizados. O resultado mostrou a presença de CMV e, portanto, foi iniciada a terapia antiviral (E14).

Em relação ao Pembrolizumabe (P), é um anticorpo monoclonal humanizado anti-PD1, bloqueia o PD-1, restaurando a atividade das células T CD8 antitumorais, aumenta o ADCC e leva à secreção de citocinas, as quais atraem células apresentadoras de antígenos. Estudos mostram que o P é utilizado para tratamento de Linfoma de Hodgkin (LH) e Não Hodgkin (LNH) (E7 e E11). Em um estudo, alguns pacientes com LH manifestaram efeitos adversos como pneumonite e síndrome nefrótica (E2). Em pacientes pediátricos com LH, em relação a complicações infecciosas, foram manifestados linfopenia e neutropenia grau 3, enterocolite infecciosa, correspondendo a cerca de 4% da amostra do estudo (E7). Um estudo retrospectivo de 10 pacientes identificados com LNH recidivante com HIV foram tratados com P associado ou não ao pomalidomide. Na associação, os efeitos adversos foram neutropenia grau III. Na monoterapia, manifestaram-se hipotireoidismo, hepatite e eventos adversos relacionados à imunidade. Além disso, vale ressaltar que o tratamento com P, associado ou não, é eficaz, mesmo em pacientes com relativamente baixas contagens de células T CD4, no caso, as pessoas que vivem com HIV (E8). Na terapia para leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária (rrCLL), linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) e mieloma múltiplo (MM), um estudo

multicêntrico, utilizando P mais dinaciclibe, reuniu 72 pacientes, desses, 97,2% apresentou efeitos adversos, como fadiga, náusea, anemia, constipação, diarreia, plaquetopenia e tosse. Apesar desses efeitos, a descontinuação devido a eles foi pouco frequente. No resultado, esse tratamento não mostrou eficácia para o MM (E11).

Em relação ao Brentuximabe Vedotin (BV), é um conjugado anticorpo-droga (ADC) quimérico anti-CD30, o qual é internalizado junto à molécula citotóxica, liberando enzimas proteolíticas intracelular. Estudos mostram que o BV é utilizado principalmente no tratamento de Linfoma de Hodgkin (LH) (E2 e E5). Estudos mostram que eventos adversos mais comuns, grau 1 ou 2 em gravidade, foram fadiga, pirexia, diarreia, náusea, neutropenia, neuropatia periférica (E5 e E9).

Para a administração de anticorpos monoclonais, é imprescindível que os enfermeiros conheçam cientificamente o perfil de toxicidade, como os efeitos colaterais agudos e tardios relacionados à infusão, além da necessidade de pré-medicações específicas. Isso facilita a tomada de decisões baseada em evidências técnico-científicas, o que auxilia na condução das possíveis intervenções de enfermagem nesse contexto. Com isso, torna-se fundamental o monitoramento contínuo dos pacientes durante a infusão imunoterápica, buscando ativamente as possíveis reações adversas de cada medicamento. Ademais, é importante reconhecer as características individuais dos pacientes que podem promover maior risco de efeitos colaterais. Essas informações estão contidas em protocolos que têm tanto os esquemas de administração, quanto as informações de prescrição do fabricante aprovadas pela Food and Drug Administration dos EUA, além dos Relatórios de Recomendação da CONITEC. Dessa forma, o intuito é minimizar o potencial de complicações e proporcionar uma maior qualidade de vida relacionada ao tratamento, à segurança e ao conforto do paciente e da família (BRESLIN, 2007).

7 CONCLUSÃO

Portanto, a imunoterapia, por ser um tratamento mais direcionado e efetivo, vem ganhando destaque nas terapias oncológicas, principalmente relacionadas ao uso de anticorpos monoclonais nas neoplasias hematológicas. Apesar disso, é notório que efeitos colaterais estão presentes nessa nova modalidade terapêutica e, com isso, é de suma

importância o conhecimento científico de cada um. Espera-se que o compilado de informações relacionadas aos principais eventos adversos e o seu manejo possa auxiliar a prática dos enfermeiros, potencializando seu processo de sistematização da assistência, com o intuito de garantir aos pacientes um cuidado mais centrado e direcionado, baseado em conhecimentos científicos. Dessa forma, é significativo que se busque ampliar as discussões e aprofundar estudos nessa área de atuação mais moderna.

REFERÊNCIAS

- ASIRY, Saeed et al. A maquinaria de disseminação de células cancerígenas como um nicho imunossupressor: um novo obstáculo para a era da imunoterapia do câncer. **Fronteiras em imunologia**, v. 12, p. 654877, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.654877/full>. Acesso em: 26 de Out. de 2022.
- SALLES, Gilles e cols. Rituximab em neoplasias hematológicas de células B: uma revisão de 20 anos de experiência clínica. **Avanços na terapia**, v. 34, n. 10, pág. 2232-2273, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-017-0612-x>. Acesso em: 26 de Out. de 2022.
- HAN, Yizhao et al. Estratégias imunoterapêuticas baseadas em anticorpos para o tratamento de neoplasias hematológicas. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519992/>. Acesso em: 26 de Out. de 2022.
- BREKKE, O. H., & SANDLIE, I. (2003). Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nature reviews. Drug discovery*, 2(1), 52–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12509759/>. Acesso em: 26 de Out. de 2022
- JOANNA BRIGGS INSTITUTE (JBI). Methodology for JBI Scoping Reviews - Joanna Briggs 2015. [Internet]. Australia: JBI; c2015. Disponível em: <https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Scoping-.pdf>
- MELNYK, Bernadette Mazurek; FINEOUT-OVERHOLD, Ellen. **Prática baseada em evidências em enfermagem e saúde: um guia para as melhores práticas**. Lippincott Williams & Wilkins, 2022.
- GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015. Disponível em:

https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/ress/v24nr/2237-9622-ress-24-02-00335.pdf. Acesso em: 15 de Nov. de 2022.

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM (COFEN). RESOLUÇÃO COFEN Nº 569/2018. 2018. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-0569-2018_60766.html. Acesso em: 15 nov. 2022.

BRESLIN, Sheila. Síndrome de liberação de citocinas: visão geral e implicações para a enfermagem. **Número 1/Fevereiro 2007**, v. 11, n. 1, pág. 37-41, 1969. Disponível em: <https://www.ons.org/cjon/11/1/supplement/cytokine-release-syndrome-overview-and-nursing-implications>. Acesso em: 20 de Nov. de 2022.

GOVERNO FEDERAL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação. Relatório RTX linfoma folicular – 55 FINAL. . Disponível em: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio RTX linfomafolicular 55-FINAL.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Incorporados/Relat%C3%B3rio_RTX_linfomafolicular_55-FINAL.pdf). Acesso em: 20 de Nov. de 2022.

GOVERNO FEDERAL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação. Relatório 702 – Daratumumabe Mieloma Múltiplo. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_702_daratumumabe_mieloma_multiplo.pdf. Acesso em: 20 de Nov. de 2022

GOVERNO FEDERAL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação. Relatório 541 – Terapia Alvo. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_541_terapiaalvo_melanoma_final_2020.pdf. Acesso em: 20 de Nov. de 2022.

GOVERNO FEDERAL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação. Relatório brentuximabe para linfoma de Hodgkin. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_brentuximabe_linfoma-hodgkin_cp75_2018.pdf. Acesso em: 20 de Nov. de 2022.

ESTADOS UNIDOS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (ed.). **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**. 2021. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s5467lbl.pdf. Acesso em: 20 Nov. 2022.

ESTADOS UNIDOS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. (org.). **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**. 2016. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761036s004lbl.pdf. Acesso em: 20 nov. 2022.

ESTADOS UNIDOS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**. 2017. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s5158lbl.pdf. Acesso em: 20 nov. 2022.

ESTADOS UNIDOS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. . **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**. 2021. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf. Acesso em: 20 nov. 2022.

ESTADOS UNIDOS. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. . **HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**. 2014. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125388_s056s078lbl.pdf. Acesso em: 20 nov. 2022.

LURAIN, Kathryn e cols. Uso de pembrolizumabe com ou sem pomalidomida no linfoma não Hodgkin associado ao HIV. **Journal for immunotherapy of cancer** , v. 9, n. 2, 2021.

LESLIE, Lori A.; YOUNES, Ana. Conjugados anticorpo-droga em neoplasias hematológicas. **Livro Educacional da Sociedade Americana de Oncologia Clínica** , v. 33, n. 1, pág. e108-e113, 2013.

SAGNELLI, Evangelista e cols. Tratamento à base de rituximabe, replicação do VHC e exacerbações hepáticas. **Clinical and Developmental Immunology** , v. 2012, 2012.

GREGORY, Gareth P. et al. Pembrolizumabe mais dinaciclibe em pacientes com neoplasias hematológicas: o estudo KEYNOTE-155 de fase 1b. **Avanços de sangue** , v. 6, n. 4, pág. 1232-1242, 2022.

LANINI, Simone et al. Infecções em pacientes tomando Rituximab para malignidades hematológicas: estudo de coorte de dois anos. **BMC Infectious Diseases** , v. 13, n. 1, pág. 1-8, 2013.

BARTLETT, Nancy L. et al. Um estudo multidoso de fase 1 da imunoterapia SGN-30 em pacientes com neoplasias hematológicas CD30+ refratárias ou recorrentes. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology** , v. 111, n. 4, pág. 1848-1854, 2008.

FERREIRA, Luana Mota; CEREZER, Jaderson Lima; GEHRCKE, Mailine. As infecções por citomegalovírus afetam o tratamento com daratumumabe em pacientes com mieloma múltiplo? - Revisão da literatura. **Hematologia, Transfusão e Terapia Celular** , v. 43, p. 185-190, 2021.

RAM, Ron et al. Os eventos adversos tardios da terapia com rituximabe – raros, mas presentes!. **Leucemia e linfoma** , v. 50, n. 7, pág. 1083-1095, 2009.

HAN, Yizhao et al. Estratégias imunoterapêuticas baseadas em anticorpos para o tratamento de neoplasias hematológicas. **BioMed Research International** , v. 2020, 2020.

VILLELA-MARTINEZ, Luis Mario et al. Vantagens da distribuição seletiva de medicamentos no tratamento do câncer: Brentuximabe Vedotin. *Jornal Internacional de Farmacologia*,13:785-807. 2017.

UPPENKAMP, M. et al. Terapia de anticorpo monoclonal com CAMPATH-1H em pacientes com linfomas não-Hodgkin de alto e baixo grau recidivantes: um estudo multicêntrico de fase I/II. **Anais de hematologia** , v. 81, n. 1, pág. 26-32, 2002.

RUIZ-CAMPS, Isabel; AGUILAR-COMPANY, Juan. Risco de infecção associado a terapias direcionadas para malignidades hematológicas e de órgãos sólidos. **Avanços Terapêuticos em Doenças Infecciosas** , v. 8, p. 2049936121989548,2021.

KYRIAKIDIS, Ioannis et al. Complicações infecciosas de terapias direcionadas em crianças com leucemias e linfomas. **Cânceres** , v. 14, n. 20, pág. 5022, 2022.

WU, Helen T. Alemtuzumab (Campath-1H, Campath1) para o tratamento de neoplasias linfoides: leucemia linfocítica crônica e leucemia prolinfocítica de células T. **Journal of Oncology Pharmacy Practice** , v. 7, n. 4, pág. 133-140, 2001.

MARCUS, Robert e outros. Obinutuzumab para o tratamento de primeira linha do linfoma folicular. **New England Journal of Medicine** , v. 377, n. 14, pág. 1331-1344, 2017.