

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Eficácia e segurança do Rituximabe para o tratamento de linfomas B maduros, difusos de grandes células B ou de Burkitt em pediatria

Material produzido pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (Nats) da Unidade de Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde (UGITS), Setor de Gestão da Pesquisa e Inovação Tecnológica em Saúde (SPITS), Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP), Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) HU-BRASIL

Eficácia e segurança do Rituximabe para o tratamento de linfomas B maduros, difusos de grandes células B ou de Burkitt em pediatria

Autores e contribuição

Andréa Silva Dutra Tirones - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Avaliação risco de viés.

Giovani Luiz De Santi - UFTM. Chefe do Setor de Gestão da Pesquisa e da Inovação Tecnológica em Saúde. Membro do Nats/HC-UFTM. Fundamentação teórica.

Isadora Braga Calegari- HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Elaboração da ficha técnica da tecnologia.

Hadryel Ribeiro Silva - Membro do projeto de ensino do NATS/HC-UFTM. Processo de normatização.

Karoline Faria de Oliveira – UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM – Definição pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade, busca de evidências científicas, extração dos dados, avaliação das evidências científicas, avaliação risco de viés e elaboração da versão final do texto.

Luana Pereira Cunha Barbosa- HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Levantamento de preços da tecnologia.

Maria Paula Custódio Silva - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Definição pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade, busca de evidências científicas, extração dos dados, discussão, conclusão e elaboração da versão final do texto.

Rhaisa Fernandes Batista - HC/UFTM. Membro do Nats/HC-UFTM. Avaliação risco de viés.

SUMÁRIO

	DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE.....	5
	RESUMO EXECUTIVO	5
1	APRESENTAÇÃO.....	7
1.1	DEMANDA	7
1.2	FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA AVALIADA.....	7
1.3	DESCRIÇÃO DE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS.....	8
2	INTRODUÇÃO.....	8
2.1	DESCRIÇÃO GERAL	8
2.2	FISIOPATOLOGIA	9
2.3	DIAGNÓSTICO	10
2.4	TRATAMENTO	11
2.5	TECNOLOGIA AVALIADA	12
3	OBJETIVOS DO DOCUMENTO TÉCNICO CIENTÍFICO.....	13
4	MÉTODO.....	14
4.1	PERGUNTA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	14
4.2	FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	15
4.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS, EXTRAÇÃO DOS DADOS E SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	15
4.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	16
4.5	SOBREPOSIÇÃO DE ESTUDOS.....	16
5	RESULTADOS.....	17
5.1	ESTUDOS SELECIONADOS.....	17
5.2	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	18
5.3	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	24
5.4	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES INCLUÍDAS.....	24

5.5	SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS.....	27
6	DISCUSSÃO.....	29
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	30
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
9	PARECER DO NATS/HC-UFTM.....	31
	REFERÊNCIAS.....	32
	APÊNDICE 1	35
	APÊNDICE 2	37

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses de ordem pessoal, comercial, acadêmica, política ou financeira, diretos ou indiretos, em relação a este Parecer Técnico Científico, conforme Declarações de Conflitos de Interesses. Ressalta-se que esta avaliação foi realizada baseada na perspectiva de uma banca avaliadora externa.

RESUMO EXECUTIVO

Demandante: Comissão de Farmácia Terapêutica

Título/pergunta: O uso do rituximabe associado à quimioterapia convencional é eficaz e seguro no tratamento de pacientes pediátricos e adolescentes com linfomas B maduros, difusos de grandes células B (LDGCB) ou de Burkitt?

População-alvo: Pacientes pediátricos e adolescentes (0 a ≤ 21 anos) diagnosticados com linfomas B maduros de alto risco

Tecnologia: Rituximabe intravenoso associado à quimioterapia convencional

Objetivo da tecnologia: Aumentar a eficácia terapêutica, promovendo maior taxa de resposta completa e sobrevida global, por meio da ação direcionada contra o antígeno CD20 expresso nos linfócitos B malignos

Local de utilização da nova tecnologia: Tratamento intra-hospitalar

Comparador: Quimioterapia convencional isolada

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas com ou sem metanálise

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases MEDLINE (via PubMed), Embase e Cochrane Library, em fevereiro de 2026, utilizando descritores controlados para população, intervenção e delineamento. Foram aplicados filtros validados para identificação de revisões sistemáticas e realizada busca manual nas referências. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas, de forma independente por dois revisores, com extração de dados em duplicata. A qualidade metodológica foi avaliada pela ferramenta AMSTAR 2, e a sobreposição de estudos primários foi analisada por meio da ferramenta GROOVE. Ressalta-se que, por se tratar de um overview de revisões, não foi realizada reanálise quantitativa dos dados primários, sendo conduzida síntese narrativa dos achados.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas três revisões sistemáticas com metanálise. As quais indicam que a adição do rituximabe à quimioterapia está associada à melhora dos

desfechos de sobrevida. Em relação à segurança, não foi observado aumento consistente de eventos adversos globais. Entretanto, as evidências apresentam limitações metodológicas relevantes, incluindo baixa qualidade das revisões (AMSTAR 2) e elevada sobreposição de estudos primários (GROOVE), indicando baixa independência entre as evidências.

Conclusão: As evidências disponíveis sugerem um efeito favorável do rituximabe nos desfechos avaliados. No entanto, para a tomada de decisão clínica, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações metodológicas dos estudos incluídos.

1. APRESENTAÇÃO

1.1 DEMANDA

Este Parecer Técnico Científico (PTC) se refere à avaliação da incorporação da tecnologia “Rituximabe” associada à quimioterapia convencional no tratamento de pacientes pediátricos e adolescentes com linfomas B maduros, LDGCB (linfoma difuso de grandes células B) ou de Burkitt, demandada pela Comissão de Farmácia Terapêutica.

Os estudos que compõem este parecer foram obtidos por meio de processo de busca em bases de dados científica, elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital de Clínicas do Triângulo Mineiro (NATS/HC-UFTM), como o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do “Rituximabe”, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

1.2 FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA E ASPECTOS REGULATÓRIOS DA TECNOLOGIA AVALIADA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia avaliada

Item	Descrição
Tipo	Medicamento biológico (anticorpo monoclonal quimérico)
Tecnologia	Rituximabe
Nome comercial	MabThera®, Truxima®, Riximyo®, Ruxience®, Rituximabe Bio-Manguinhos
Apresentação	Solução concentrada para infusão intravenosa (IV)
Detentor do registro Anvisa	Roche (MabThera®); Celltrion Healthcare (Truxima®); Sandoz (Riximyo®); Pfizer (Ruxience®); Fiocruz / Bio-Manguinhos (produção nacional)
Fabricante	Roche; Celltrion Healthcare; Sandoz; Pfizer; Fiocruz
Classe Terapêutica	Antineoplásico / imunomodulador (anticorpo anti-CD20)
Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none">- Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, baixo grau ou folicular, CD20 positivo, recidivado ou resistente à quimioterapia;- Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD20 positivo, em combinação à quimioterapia CHOP;- Pacientes adultos com linfoma não Hodgkin de células B, folicular, CD20 positivo, não tratados previamente, em combinação com quimioterapia;- Pacientes adultos com linfoma folicular, como tratamento de manutenção, após resposta à terapia de indução. Em combinação com quimioterapia é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos (≥ 6 meses a < 18 anos de idade) CD20 positivo com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de Burkitt (BL)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (B-AL) ou linfoma semelhante ao Burkitt (BLL) em estágio avançado e não tratados anteriormente.
Incorporado ao SUS	Sim, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B em adultos

Fonte: Bulário MabThera®.

Quadro 2. Aspectos regulatórios da tecnologia avaliada

Agência / Instituição	Documento (acesso) / Ano	População Alvo
CONITEC / Ministério da Saúde	<u>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma Difuso de Grandes Células B, 2014</u>	Adultos e aplicável a contextos pediátricos conforme avaliação clínica
Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE)	<u>Protocolo de tratamento do Linfoma não Hodgkin na infância e adolescência (LNH2016)</u>	Pacientes entre zero e ≤ a 21 anos com diagnóstico bem definido de LNH de alto grau de malignidade.
Food and Drug Administration (FDA)	<u>RITUXAN® (rituximab) injection, 2021</u>	Crianças ≥6 meses a <18 anos
European Medicines Agency (EMA)	<u>Truxima® (rituximab), 2016</u>	Crianças ≥6 meses a <18 anos
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<u>Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, 2016</u>	> 16 anos
European Society for Paediatric Oncology (SIOPE)	<u>European standard clinical practice recommendations for non-hodgkin lymphoma of childhood and adolescence, 2021</u>	Crianças e adolescentes

Fonte: Os autores, 2026.

1.3 DESCRIÇÃO DE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS AVALIADAS

Quadro 3. Quadro de preços de medicamentos.

Medicamento	Concentração	Fabricante	Preço Máximo Venda Governo (PMVG) (R\$)
Rituximabe	100 mg / 10 mL	Roche	1100
Rituximabe	500 mg / 50 mL	Roche	5500
Rituximabe	100 mg / 10 mL	Celltrion	1100
Rituximabe	500 mg / 50 mL	Pfizer	5500
Rituximabe	500 mg / 50 mL	Sandoz	5500

Fonte: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 2026.

2. INTRODUÇÃO

2.1 DESCRIÇÃO GERAL

Os linfomas B maduros pediátricos constituem um grupo de neoplasias hematológicas agressivas derivadas de linfócitos B em estágios avançados de diferenciação, tendo como principais subtipos o linfoma de Burkitt e o LDGCB. Essas neoplasias caracterizam-se por elevado índice proliferativo, rápido crescimento tumoral e alta carga tumoral ao diagnóstico, especialmente nos pacientes classificados como de alto risco. Diferentemente dos linfomas indolentes do adulto, na população pediátrica, apresentam comportamento clínico agressivo e demandam diagnóstico precoce e tratamento intensivo para evitar mortalidade (Minard-Colin et al., 2020).

Do ponto de vista epidemiológico, os linfomas não Hodgkin representam aproximadamente 7-10% das neoplasias malignas na infância e adolescência, sendo os linfomas B maduros responsáveis por cerca de 60% dos casos pediátricos. A incidência global estimada varia entre 6 e 10 casos por milhão de crianças ao ano, com variações regionais influenciadas por fatores socioeconômicos, infecciosos e genéticos. O linfoma de Burkitt é mais frequente em crianças mais jovens, enquanto o LDGCB ocorre predominantemente em adolescentes, com maior proporção de casos avançados em países de renda média e baixa (Cairo et al., 2016).

No contexto brasileiro, dados provenientes de protocolos cooperativos da Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE) indicam que os linfomas não Hodgkin de células B maduras, especialmente os de Burkitt e os LDGCB, estão entre os subtipos mais frequentes na infância e adolescência. Uma parcela relevante dos pacientes é diagnosticada em estádios avançados, frequentemente com doença abdominal extensa e elevada carga tumoral, podendo apresentar comprometimento de medula óssea ou do sistema nervoso central. Essas características definem grupos de maior risco prognóstico e estão associadas a maior complexidade terapêutica e a piores desfechos clínicos (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, 2016).

A relevância clínica desses linfomas reside no contraste entre a agressividade biológica e o elevado potencial de cura quando tratados adequadamente. Apesar da elevada agressividade biológica, os linfomas B maduros pediátricos apresentam alto potencial de cura quando tratados em protocolos intensivos baseados em estratificação de risco. Todavia, os pacientes classificados como de alto risco mantêm maior probabilidade de recaída, toxicidade e necessidade de terapias de resgate, o que amplia o impacto assistencial, social e econômico da doença (Jourdain et al., 2015).

2.2 FISIOPATOLOGIA

Os linfomas B maduros pediátricos de alto risco originam-se de linfócitos B do centro germinativo ou pós-centro germinativo, com desregulação profunda dos mecanismos celulares que controlam proliferação, diferenciação e apoptose. A ativação constitutiva das vias de sinalização associadas ao receptor da célula B, incluindo NF- κ B, PI3K/AKT/mTOR e MAPK, promove sobrevivência celular independente de estímulos fisiológicos, favorecendo crescimento tumoral acelerado e disseminação sistêmica precoce (Alaggio et al., 2022).

No linfoma de Burkitt, o evento molecular central é a translocação envolvendo o gene MYC, mais frequentemente t(8;14)(q24;q32), resultando em superexpressão dessa proteína oncogênica.

O MYC atua como regulador transcricional global, promovendo entrada contínua no ciclo celular, aumento da biogênese ribossomal e reprogramação metabólica intensa. Esse mecanismo explica o índice proliferativo extremamente elevado e a alta susceptibilidade à síndrome de lise tumoral, particularmente em pacientes pediátricos de alto risco (Schmitz et al., 2014).

O LDGCB pediátrico apresenta fisiopatologia mais heterogênea. Embora compartilhe semelhanças com o LDGCB do adulto, há diferenças relevantes, como maior predominância do subtipo de origem no centro germinativo. Nos casos de alto risco, são mais frequentes rearranjos envolvendo MYC associados a BCL2 e/ou BCL6, configurando os chamados linfomas “double hit” ou “triple hit”, entidades associadas a maior agressividade clínica, resistência terapêutica e pior prognóstico (Oschlies, 2021).

Fatores imunológicos e ambientais também desempenham papel importante. Estados de imunossupressão congênita ou adquirida, como imunodeficiências primárias, infecção pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus) ou uso prolongado de imunossupressores, aumentam significativamente o risco desses linfomas. A infecção pelo vírus Epstein-Barr está fortemente associada ao linfoma de Burkitt endêmico e a uma proporção dos casos esporádicos e de LDGCB pediátricos, contribuindo para a transformação maligna por meio da ativação crônica do linfócito B e inibição de vias apoptóticas (Shannon-Lowe et al., 2019).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico deve basear-se na integração de dados clínicos, histopatológicos, imunofenotípicos e moleculares. A biópsia excisional ou incisional de tecido representativo constitui o método preferencial, por permitir adequada avaliação morfológica e a realização dos estudos complementares necessários. Métodos citológicos isolados não devem ser utilizados como base diagnóstica definitiva, salvo em situações excepcionais (Swerdlow et al., 2017).

A avaliação histopatológica com imunohistoquímica é indispensável para confirmação da linhagem B madura, incluindo marcadores como CD20, CD79a e PAX5. No linfoma de Burkitt, são característicos CD10 e BCL6 positivos, BCL2 ausente ou pouco expresso e índice proliferativo Ki-67 muito elevado. A demonstração da expressão de CD20 é essencial, uma vez que sustenta a elegibilidade biológica para o uso do rituximabe (Alaggio et al., 2022).

A identificação de rearranjos do gene MYC, especialmente por meio de hibridização in situ por fluorescência (FISH), constitui elemento diagnóstico fundamental no linfoma de Burkitt e auxilia na caracterização molecular de linfomas agressivos de células B, incluindo o linfoma difuso de

grandes células B. Esses achados permitem distinguir subtipos biológicos distintos e orientar a estratificação prognóstica e terapêutica (Alaggio et al., 2022).

O estadiamento deve seguir o Sistema Internacional de Estadiamento Revisado para Linfoma Não Hodgkin Pediátrico, com avaliação obrigatória de medula óssea e líquido cefalorraquidiano, além de exames de imagem e marcadores laboratoriais de carga tumoral, como a lactato desidrogenase. Os principais diagnósticos diferenciais incluem leucemia linfoblástica aguda de linhagem B madura, outros linfomas agressivos pediátricos e tumores sólidos indiferenciados, sendo a correta distinção essencial para evitar erros terapêuticos com impacto direto na sobrevida (Cairo et al., 2012).

2.4 TRATAMENTO

O tratamento dos linfomas B maduros pediátricos de alto risco baseia-se em quimioterapia intensiva de curta duração, estratificada por risco, derivada dos protocolos cooperativos LMB e BFM. Os medicamentos padronizados incluem ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona ou dexametasona, metotrexato em altas doses, citarabina e etoposídeo, associados à quimioterapia intratecal para profilaxia ou tratamento do acometimento do sistema nervoso central. Esses esquemas constituem a base histórica do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS) (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, 2016).

Entre as tecnologias incorporadas mais recentemente, destaca-se a adição do rituximabe ao protocolo de quimioterapia intensiva. Essa combinação tornou-se o padrão de primeira linha, à luz das evidências clínicas contemporâneas, para casos pediátricos de linfomas B maduros CD20 positivos de alto risco. Outras terapias novas, como células CAR-T anti-CD19 e inibidores de vias de sinalização intracelular, permanecem restritas a cenários de recaída ou refratariedade e não fazem parte do tratamento padronizado de primeira linha no sistema público (Minard-Colin et al., 2020).

O rituximabe atua por múltiplos mecanismos imunológicos, incluindo citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpos e indução de apoptose das células B malignas. A associação desse anticorpo monoclonal à quimioterapia intensiva demonstrou melhora significativa da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global em pacientes pediátricos com linfomas B maduros de alto risco quando comparada à quimioterapia isolada (Minard-Colin et al., 2020; Maloney, 2012).

As principais toxicidades do tratamento decorrem predominantemente da quimioterapia intensiva, incluindo mielossupressão, infecções graves, mucosite, cardiotoxicidade associada às

antraciclinas e neurotoxicidade relacionada à vincristina. No caso do rituximabe, destacam-se reações infusionais e hipogamaglobulinemia, além de possível incremento de eventos infecciosos em associação à quimioterapia, o que exige monitorização clínica e laboratorial adequada (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, 2016).

2.5 TECNOLOGIA AVALIADA

O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado contra o antígeno CD20, expresso de forma consistente na superfície dos linfócitos B maduros normais e neoplásicos, incluindo o linfoma de Burkitt e o LDGCB. Seu desenvolvimento representou um marco no tratamento dos linfomas B, inicialmente em adultos, e posteriormente em crianças e adolescentes, ao permitir uma abordagem terapêutica alvo-dirigida que complementa a quimioterapia citotóxica convencional. O racional biológico para seu uso em pediatria baseia-se na alta expressão do CD20 nessas neoplasias e na dependência das células tumorais de sinais de sobrevivência mediados por linfócitos B maduros (Minard-Colin et al., 2020).

O mecanismo de ação do rituximabe é multifatorial e inclui citotoxicidade dependente de complemento, citotoxicidade celular mediada por anticorpos e indução direta de apoptose das células B CD20 positivas. Esses mecanismos resultam em depleção profunda e sustentada das células B circulantes e tumorais, potencializando o efeito citotóxico da quimioterapia. Diferentemente dos quimioterápicos clássicos, o rituximabe atua de forma seletiva, o que explica a ausência de mielotoxicidade direta e sua boa integração aos esquemas intensivos utilizados em oncologia pediátrica (Cairo et al., 2016; Maloney, 2012).

A principal evidência clínica que sustenta a incorporação do rituximabe em linfomas B maduros pediátricos de alto risco deriva do ensaio clínico randomizado internacional Inter-B-NHL Ritux 2010, que demonstrou melhora significativa da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global com a adição do rituximabe à quimioterapia intensiva. Análises subsequentes do mesmo estudo confirmaram perfil de segurança aceitável, com toxicidade imunológica manejável mediante monitorização clínica adequada (Alexander et al., 2023; Minard-Colin et al., 2020).

Do ponto de vista da segurança, as evidências disponíveis indicam que o rituximabe apresenta perfil de tolerabilidade aceitável quando utilizado em associação à quimioterapia em pacientes pediátricos com linfomas B maduros, especialmente quando administrado em centros especializados. Em metanálise recente conduzida por Li et al. (2023) que incluiu dez estudos clínicos envolvendo 886 crianças e adolescentes, a adição do rituximabe aos esquemas quimioterápicos

convencionais não se associou a aumento estatisticamente significativo da incidência global de eventos adversos em comparação com a quimioterapia isolada (OR=1,28; IC95%: 0,85–1,92). As reações adversas mais frequentemente descritas incluem reações infusionais, geralmente leves a moderadas, além de citopenias e eventos infecciosos relacionados à imunossupressão combinada. A hipogamaglobulinemia transitória também pode ocorrer em decorrência da depleção de células B normais. De modo geral, esses eventos são considerados manejáveis mediante monitorização clínica adequada, profilaxia antimicrobiana quando indicada e uso criterioso de imunoglobulina intravenosa em situações selecionadas (Li et al., 2023).

O rituximabe representa uma intervenção com benefício clínico adicional relevante no tratamento dos linfomas B maduros pediátricos de alto risco, nos quais a recaída está associada a prognóstico desfavorável e frequentemente requer terapias de resgate intensivas, incluindo quimioterapia de alta intensidade e transplante de células-tronco hematopoiéticas. Evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados demonstram que a adição do rituximabe à quimioterapia reduz significativamente recaídas e melhora a sobrevida nessa população. Embora o custo direto do medicamento seja elevado, a redução de eventos clínicos adversos e de terapias subsequentes de alta complexidade pode contribuir para mitigar parte do impacto econômico global do tratamento, particularmente em uma população relativamente pequena como a pediátrica (Cairo et al., 2016; Castro et al., 2025; Minard-Colin et al., 2020).

Em termos regulatórios (Quadro 2), o rituximabe possui aprovação por agências internacionais para o tratamento de linfomas B CD20 positivos, incluindo indicações em populações pediátricas. No Brasil, embora existam protocolos assistenciais, a incorporação existente é para população adulta (Conitec, 2023). Estudos nacionais indicam que o acesso ao medicamento permanece heterogêneo entre centros de oncologia pediátrica, sendo frequentemente dependente de financiamento institucional, apoio filantrópico ou judicialização (Minard-Colin et al., 2020; Castro et al., 2025).

3 OBJETIVOS DO DOCUMENTO TÉCNICO-CIENTÍFICO

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a eficácia e segurança do uso do rituximabe associado à quimioterapia convencional no tratamento de pacientes pediátricos e adolescentes com linfomas B maduros, LDGCB ou de Burkitt.

4 MÉTODO

Trata-se de um Parecer Técnico Científico (PTC) elaborado com base em revisão do tipo *Overview of Reviews*, conforme metodologia preconizada pela Cochrane (Cochrane Handbook, 2026).

4.1 PERGUNTA DE PESQUISA E CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

A pergunta de pesquisa proposta foi: o uso do rituximabe associado à quimioterapia convencional é eficaz e seguro no tratamento de pacientes pediátricos e adolescentes com linfomas B maduros, LDGCB ou de Burkitt? (Quadro 1). Destaca-se que um médico hematologista do HC-UFTM (stakeholder) foi consultado para auxílio na definição dos termos relacionados aos desfechos e comparadores.

Quadro 4. Elaboração da pergunta com base no acrônimo PICOS.

População (P)	Pacientes pediátricos e adolescentes (0 a ≤21 anos) com linfomas B maduros, LDGCB ou de Burkitt
Intervenção (I)	Rituximabe intravenoso associado à quimioterapia convencional
Comparação (C)	Quimioterapia convencional, sem rituximabe
Outcome (O) - Desfecho	Desfechos Primários: - Sobrevida livre de eventos - Sobrevida global - Eventos adversos graves Desfechos Secundários: - Taxa de resposta completa após indução - Eventos adversos total
Study design (S) - Delineamento de estudos elegíveis	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise

Fonte: Os autores, 2026.

Foram elegíveis revisões sistemáticas com ou sem metanálise que abordaram a população do estudo. Não houve restrição do tamanho da amostra do estudo, do idioma, do tempo de seguimento ou data de publicação. Foram excluídos estudos primários, revisão de escopo, integrativa ou narrativa, séries de casos ou relatos de casos e estudos em animais.

4.2 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As buscas foram realizadas no mês de fevereiro de 2026 nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Cochrane Library. Foram utilizados os descritores da Medical Subject Headings para as bases de dados PubMed e Cochrane Library e os

descritores Emtree terms para a base de dados EMBASE. A combinação da estratégia de busca utilizou os descritores controlados "Child", "Lymphoma, Non-Hodgkin" e "Rituximab", referentes à população e a intervenção, por meio de operadores booleanos. Além disso, foi combinado um filtro validado para o delineamento de estudo de interesse nas bases de dados PubMed para revisão sistemática (Avau; Van Remmortel; De Buck, 2021). Buscas manuais foram realizadas em todas as listas de referências dos estudos elegíveis. A validação das estratégias de buscas foi realizada por meio da busca manual nas listas de referências dos ensaios clínicos registrados na plataforma Clinical Trials (Clinical Trials, 2026) e nos estudos elegíveis. As estratégias de busca detalhadas de cada base estão demonstradas no Apêndice 1.

4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS, EXTRAÇÃO DOS DADOS E SÍNTESE DOS RESULTADOS

No software Rayyan® foi realizada a remoção de duplicatas e a elegibilidade inicial por título e resumo, fase 1, e a avaliação dos estudos selecionados na íntegra, fase 2. Ambas as fases foram analisadas por dois avaliadores (membros do Nats/HC-UFTM), de forma independente. Na falta de consenso das avaliações, um terceiro avaliador foi inserido no processo para resolução dos conflitos. Inicialmente, os revisores realizaram a triagem dos estudos, por meio da leitura dos títulos e resumos. Nos casos em que o título foi sugestivo para inclusão, o artigo foi incluído para a segunda etapa de leitura, na qual foram revisados os textos completos. A mesma conduta foi adotada em caso de incerteza, quando o resumo ou o título não forneceram todas as informações necessárias para o preenchimento dos critérios de inclusão. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados para elegibilidade, sendo os excluídos realizados mediante justificativa para exclusão. A extração de dados foi realizada por meio de um formulário eletrônico próprio, construído no programa Microsoft Excel®. Dois pares de revisores realizaram a extração de dados, de forma independente, e as discordâncias foram resolvidas por consenso. As variáveis extraídas dos estudos incluídos foram organizadas e estratificadas, da seguinte maneira: características gerais; características de baseline; resultados dos desfechos primários e secundários. Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: autor, ano, base de registro, objetivo, local, idioma de publicação, estudos incluídos, bases de dados, critérios de inclusão e exclusão, desfechos avaliados, viés e qualidade, dados de subgrupo, número de participantes, sexo masculino, idade (anos), classificação do linfoma, tempo de seguimento e avaliação, grupo intervenção e doses de rituximabe. Ressalta-se que, por se tratar de uma revisão do tipo overview de revisões sistemáticas, não foi realizada nova metanálise. Os resultados

apresentados correspondem às estimativas reportadas nas revisões incluídas, sendo realizada síntese narrativa dos achados. Não foi possível aplicar GRADE diretamente devido ao delineamento de overview.

4.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos de revisão sistemática incluídos foram avaliados quanto à qualidade metodológica utilizando a ferramenta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2), desenvolvida para avaliar revisões sistemáticas que incluem estudos randomizados e/ou não randomizados de intervenções em saúde (Shea et al., 2017). A ferramenta contempla 16 domínios metodológicos, incluindo itens considerados críticos para a validade das revisões, tais como registro prévio de protocolo, abrangência da estratégia de busca, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, adequação dos métodos de meta-análise e consideração do risco de viés na interpretação dos resultados.

A avaliação foi conduzida de forma independente por dois revisores, com análise de cada item da ferramenta e classificação das respostas conforme as categorias propostas (sim, parcialmente sim ou não). Eventuais divergências foram discutidas entre os avaliadores até o estabelecimento de consenso. As limitações metodológicas identificadas em cada domínio da ferramenta foram descritas nos resultados, permitindo a classificação global da confiança nas revisões sistemáticas avaliadas, conforme as diretrizes do AMSTAR 2.

4.5 SOBREPOSIÇÃO DE ESTUDOS

A sobreposição de estudos primários entre as revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por meio da ferramenta *Graphical Representation of Overviews for Evidence* (GROOVE). Essa ferramenta permite identificar e representar graficamente a redundância de estudos primários entre revisões, auxiliando na interpretação da independência das evidências. A matriz de sobreposição foi construída a partir da identificação dos estudos primários incluídos em cada revisão sistemática (Cochrane Handbook, 2026).

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDOS SELECIONADOS

Inicialmente, foram identificadas 55 publicações. Após a exclusão de nove duplicatas e triagem pela leitura preliminar de títulos e resumos, apenas cinco publicações foram selecionadas para leitura do texto completo. Ao final, foram incluídas três revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de elegibilidade. O fluxograma de seleção dos estudos elegíveis está apresentado na Figura 1. A lista de estudos excluídos após a leitura do texto completo com suas respectivas justificativas está disponibilizada no Apêndice 2.

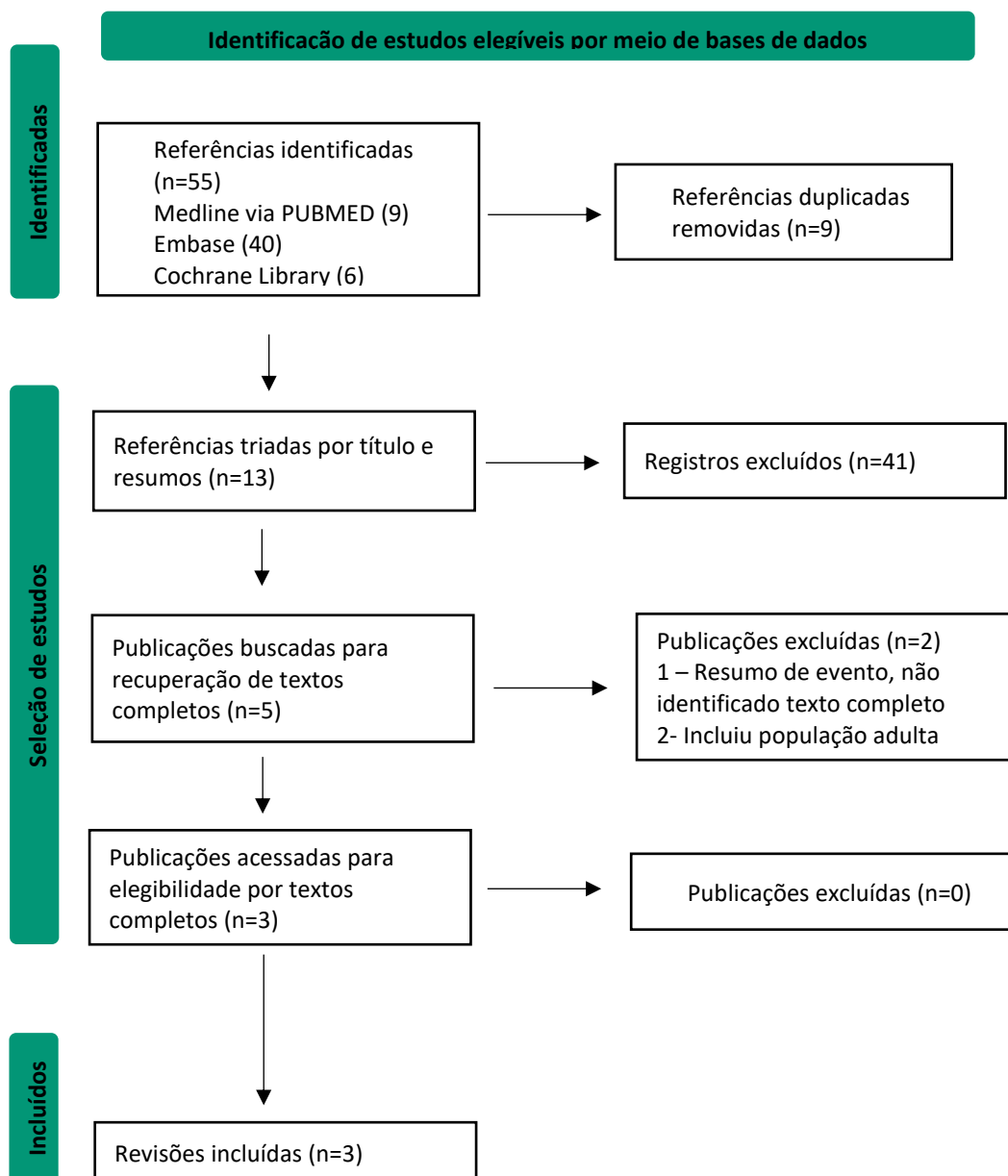


Figura 1. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos, com base no PRISMA. Adaptação Page et al. (2020).
Fonte: Os autores, 2026.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os estudos incluídos na busca proposta são três revisões sistemáticas, publicadas entre 2023 e 2025, sendo duas publicações em inglês e uma em Chinês (Castro et al., 2025; Zhu; Diao; Chen, 2025; Li et al., 2023). Também foi encontrado um registro de revisão sistemática em desenvolvimento, com publicação prevista para 2027 (Appenzeller-Herzog, et al., 2026). As revisões objetivavam avaliar a eficácia e segurança do uso do rituximabe associado à quimioterapia para linfomas não Hodgkin de células B maduras de alto risco.

A análise gráfica da sobreposição, por meio do diagrama de Venn (Figura 2), evidenciou a presença de um núcleo central de estudos primários compartilhados entre as três revisões incluídas. Adicionalmente, observou-se sobreposição em pares de revisões, com maior compartilhamento entre Castro et al. (2025) e Li et al. (2023), e entre Castro et al. (2025) e Zhu; Diao; Chen (2025), corroborando os achados de sobreposição muito alta identificados pela análise do GROOVE.

Apesar da redundância observada, cada revisão também incluiu estudos exclusivos, indicando heterogeneidade nas estratégias metodológicas. Esses achados sugerem a existência de um conjunto central de evidências amplamente utilizado, associado a variações na seleção de estudos, o que pode impactar a independência das evidências e a interpretação dos resultados.

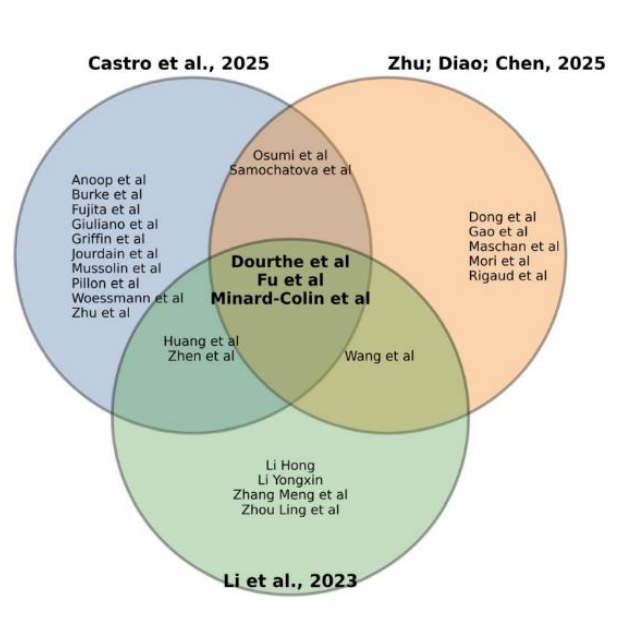
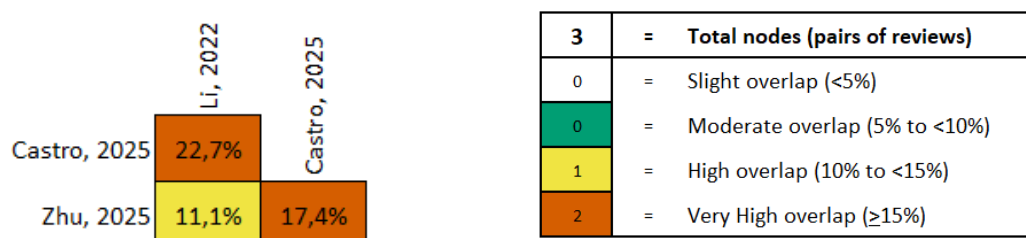


Figura 2. Interseção comparativa entre as revisões incluídas.

Fonte: Os autores, 2026.

A análise de sobreposição entre revisões sistemáticas, realizada por meio da ferramenta GROOVE, identificou três pares de comparações. Observou-se predominância de sobreposição elevada, sendo dois pares classificados como sobreposição muito alta (CCA $\geq 15\%$) e um par como sobreposição alta (CCA entre 10% e $<15\%$). Os maiores valores de sobreposição foram observados entre as revisões de Castro, 2025 e Li, 2022 (CCA = 22,7%), e entre Castro, 2025 e Zhu, 2025 (CCA = 17,4%). Esses achados indicam significativa redundância de estudos primários entre as revisões incluídas, sugerindo baixa independência das evidências e potencial impacto na interpretação dos resultados



(Figura 3).

Figura 3. Sobreposição entre revisões sistemáticas, realizada por meio da ferramenta GROOVE.

Fonte: Os autores, 2026.

As características principais das revisões incluídas estão apresentadas no Quadro 5, também foram analisadas segundo as bases de dados consultadas, critérios de inclusão, critérios de exclusão, desfechos avaliados e avaliação do risco de viés (Quadro 6).

Todas as publicações tiveram como foco a avaliação dos desfechos sobrevida global, a sobrevida livre de eventos, taxa de remissão e eventos adversos. Além disso, dentro dos critérios de inclusão estavam ensaios clínicos randomizados ou não, coortes prospectivas ou retrospectivas e estudos caso controle. A faixa etária avaliada em cada revisão variou entre zero e 21 anos (Castro et al., 2025; Zhu; Diao; Chen, et al., 2025); e 0 a 18 anos (Li et al., 2023).

Quanto à posologia, os estudos incluídos apresentavam divergências quanto às doses do rituximabe (a depender do estágio do tratamento do paciente), podendo variar em esquemas de 1 a 8 sessões; quanto ao protocolo de terapia convencional utilizada (Quadro 7).

Quadro 5. Características principais das revisões incluídas.

Autor / Ano	Base de Registro	Objetivo	Local	Idioma da Publicação	Estudos Incluídos
Castro et al., 2025	PROSPERO CRD42021292912	Avaliar as evidências que apoiam o uso de rituximabe em crianças/adolescentes com linfoma não Hodgkin de células B de alto grau.	Brasil	Inglês	17 estudos - 1 ECCR - 16 não randomizados (11 retrospectivos e 5 prospectivos)
Zhu; Diao; Chen, 2025	INPLASY 202520-120	Avaliar sistematicamente a eficácia e a segurança do rituximabe em combinação com quimioterapia para o tratamento de linfoma não Hodgkin (LNH) de células B maduras em pacientes pediátricos e adolescentes.	China	Inglês	11 estudos - 1 ECCR - 10 não randomizados (5 retrospectivos, 4 prospectivos e 1 braço único)
Li et al., 2023	PROSPERO CRD42022340172	Analisar a eficácia do rituximabe combinado com quimioterapia isolada no tratamento do linfoma de Burkitt em crianças.	China	Chinês	10 estudos - 1 ECCR - 9 não randomizados (8 retrospectivos, 1 prospectivo)

Fonte: Os autores, 2026.

Quadro 6. Características gerais das revisões incluídas, segundo as bases de dados consultadas, critérios de inclusão, critérios de exclusão, desfechos avaliados e avaliação do risco de viés.

Autor / Ano	Bases de Dados	Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão	Desfechos Avaliados	Viés e Qualidade
Castro et al., 2025	PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, EBSCO (Academic Search Premier + MEDLINE), LILACS	Idade: 0 e 21 anos Linfomas não Hodgkin maduros e agressivos da linhagem B, com expressão de CD20 incluindo linfoma de Burkitt ou semelhante a Burkitt, linfoma difuso de grandes células B ou linfoma não Hodgkin de células B, não especificado de outra forma (NOS) em estágios avançados (III e IV) ou refratários ou linfoma primário mediastinal de células B (LPMB) em qualquer estágio, que utilizaram rituximabe combinado com quimioterapia convencional.	Não avaliaram a sobrevida; Linfomas indolentes ou pacientes imunocomprometidos; Rituximabe intratecal ou menos de quatro doses administradas por via parenteral (exceto, neste caso, pacientes em tratamento de segunda linha ou posterior); Linfomas primários do sistema nervoso central; Estudos sem metodologia adequadamente descrita, relato de caso e revisão; Estudos nos quais foram detectados vieses que pudessem comprometer a extração de dados; Idiomas que não fossem inglês, português, espanhol ou francês.	Sobrevida global Sobrevida livre de eventos Eventos Adversos (Toxicidade adicional)	RoB 2 ROBINS I
Zhu; Diao;	PubMed, Embase, Cochrane Library,	Idade: 0 e 15 anos diagnosticados com LNH de células B maduras. Descrever claramente os métodos diagnósticos, incluindo exame	-	Sobrevida livre de eventos Sobrevida global	RoB-2 Newcastle-Ottawa

Chen, 2025	and Web of Science	<p>histológico, imuno-histoquímica ou testes genéticos moleculares.</p> <p>Ensaio clínico randomizado controlado (ECR), estudos de coorte e estudos de caso-controle.</p> <p>Publicados em inglês e revisados por pares.</p> <p>Especificar os tipos de medicamentos, doses e duração.</p>		<p>Taxa de resposta completa</p> <p>Eventos adversos (neutropenia, trombocitopenia, toxicidade gastrointestinal e outros)</p> <p>Reconstituição imunológica</p> <p>Taxa de recorrência</p>	GRADE*
Li et al., 2023	Embase, CBM, Web of Science, Cochrane Library, PubMed, Wanfang, CNKI, Weipu.	<p>Idade: 0 e 18 anos</p> <p>Estudos de intervenção com e sem grupo controle que avaliaram Rituximabe combinado com quimioterapia.</p> <p>Artigos completos em qualquer idioma.</p> <p>Neoplasia hematológica infantil, um subtipo de linfoma não Hodgkin (linfoma de Burkitt)</p>	<p>Comentários, resumos, experimentos com animais, estudos preliminares incompletos e literatura sem resultados de testes.</p> <p>Pacientes que apresentaram remissão completa antes do tratamento com rituximabe foram excluídos.</p>	<p>Sobrevida global</p> <p>Sobrevida livre de progressão</p> <p>Taxa de resposta completa</p> <p>Taxa de resposta parcial</p> <p>Taxa de recorrência progressiva</p>	<p>RoB-2</p> <p>Newcastle-Ottawa</p>

Fonte: Os autores, 2026. Legenda: *Grade, apesar de fazer referência, não apresentou resultados.

Quadro 7. Características gerais das revisões sistemáticas incluídas, segundo autor/ano, subgrupos analisados, número de participantes, distribuição por sexo, faixa etária, classificação do linfoma, tempo de seguimento, proporção de pacientes no grupo intervenção e esquemas de administração do rituximabe.

Autor / Ano	Subgrupo	Número de Participantes	Sexo Masculino	Idade (anos)	Classificação do Linfoma	Tempo de Seguimento / avaliação	Grupo intervenção	Doses Rituximabe
Castro et al., 2025	Terapia de primeira linha com linfoma de Burkitt, linfoma semelhante ao Burkitt, linfoma difuso de grandes células B, linfoma não Hodgkin de células B maduras, não especificado de outra forma	775	631 (81,42%)	0 a 17	264 estágio III (34,06%) 511 estágio IV (65,94%)	1 a 165,6 meses / 3 a 5 anos	437 (57,88%)	523 doses (2 estudos com 4 doses)
	Terapia de primeira linha com linfoma primário de mediastino de células B	138	62 (44,93%)	7 a 21	1 Estágio I (0,7%) 59 Estágio II (42,75%) 37 Estágio III (26,81%) 39 Estágio IV (28,26%)	2,7 a 109,2 meses / 3 a 5 anos	117 (84,78%)	6 a 8 doses
	Segunda linha ou Superior (Refratária)	241	91 (37,76%)	1 a 20	-	1 a 204 meses / 4 a 10 anos	143 (59,34%)	1 a 6 doses
Zhu; Diao; Chen, 2025	Não informado	1522	953 (62,61%)	1 a 15	Não informado	Não informado	1225 (80,49%)	Não informado

Li et al., 2023	Não informado	886	625 (70,54%)	0 a 18	Não informado	Média de 29 a 76,2 meses	523 (59,03%)	Não informado
--------------------	---------------	-----	--------------	--------	---------------	--------------------------	--------------	---------------

Fonte: Os autores, 2026.

5.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todas as revisões avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos. O ensaio clínico presente em ambas as revisões foi analisado por meio da ferramenta Cochrane de avaliação de risco de viés (RoB 2). Já os estudos não randomizados foram avaliados pelas ferramentas ROBINS-I (Castro et al., 2025) e Newcastle–Ottawa (Zhu; Diao; Chen, 2025; Li et al., 2023).

Na revisão de Zhu, Diao e Chen (2025), os autores identificaram baixo risco de viés na maioria dos domínios, com risco moderado em alguns itens específicos. De modo geral, os estudos foram classificados como de baixo risco ou com “algumas preocupações”, sendo considerados adequados para inclusão na meta-análise, com base na consistência dos resultados e na robustez das análises de sensibilidade.

Em contrapartida, Castro et al. (2025) classificou o ensaio clínico randomizado como de baixo risco de viés; entretanto, entre os estudos não randomizados, 11 foram considerados de alto risco e cinco de risco moderado. As principais justificativas para essa classificação incluíram a presença de fatores de confusão, desvios das intervenções pretendidas e limitações na apresentação dos resultados.

Por fim, Li et al. (2023) classificaram todos os estudos como de baixo risco de viés, com escores na escala Newcastle–Ottawa variando entre 5 e 8 pontos.

5.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DAS REVISÕES

A avaliação pela AMSTAR 2 classificou todas as revisões como de confiança criticamente baixa. Apesar de apresentarem adequação em alguns aspectos metodológicos, foram identificadas limitações relevantes em domínios críticos, como ausência de lista de estudos excluídos, falhas na estratégia de busca e ausência de informações sobre financiamento. Essas fragilidades comprometem a confiabilidade dos achados e devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Quadro 8. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas segundo a ferramenta AMSTAR 2.

AMSTAR 2: Ferramenta de avaliação crítica para revisões sistemáticas que incluam estudos randomizados ou não randomizados de intervenções em saúde, ou ambos	Li 2023	Castro 2025	Zhu 2025
1. A pergunta de pesquisa e os critérios de inclusão da revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2. <i>(Domínio Crítico)</i> O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos da revisão foram definidos antes de sua realização e justifica qualquer desvio significativo do protocolo?	Sim	Sim	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua escolha dos desenhos de estudo incluídos?	Sim	Sim	Sim
4. <i>(Domínio Crítico)</i> Os autores utilizaram uma estratégia abrangente de busca na literatura?	Sim	Parcialmente Sim	Parcialmente Sim
5. A seleção dos estudos foi feita em duplicata?	Sim	Sim	Sim
6. A extração de dados foi feita em duplicata?	Sim	Sim	Sim
7. <i>(Domínio Crítico)</i> Os autores forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não	Não	Não
8. Os estudos incluídos foram descritos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim
9_ECRs. <i>(Domínio Crítico)</i> Os autores utilizaram técnica satisfatória para avaliação do risco de viés dos estudos incluídos?	Sim	Sim	Sim
9_Não randomizados. <i>(Domínio Crítico)</i> Os autores utilizaram técnica satisfatória para avaliação do risco de viés dos estudos incluídos?	Parcialmente Sim	Sim	Parcialmente Sim
10. Os autores relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos?	Não	Não	Não
11. <i>(Domínio Crítico)</i> Se foi realizada metanálise, os métodos estatísticos utilizados foram apropriados?	Não	Não	Não
12. Se houve meta-análise, os autores avaliaram o impacto potencial do risco de viés nos resultados?	Sim	Sim	Sim
13. <i>(Domínio Crítico)</i> Os autores consideraram o Risco de viés ao interpretar/discutir os resultados?	Sim	Sim	Sim
14. Houve explicação e discussão satisfatória sobre qualquer heterogeneidade observada?	Sim	Sim	Sim
15. <i>(Domínio Crítico)</i> Os autores investigaram viés de publicação e discutiram seu impacto?	Sim	Sim	Sim

16. Os autores relataram potenciais conflitos de interesse, incluindo financiamento da revisão?	Sim	Sim	Não
Classificação da confiança geral nos resultados da revisão	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

Classificação da confiança geral nos resultados da revisão pela ferramenta AMSTAR 2

Alta – Zero ou uma falha não crítica: A revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que respondem à pergunta de interesse.

Moderada – Mais de uma falha não crítica*: A revisão sistemática apresenta mais de uma falha, mas nenhuma falha crítica. Ainda pode fornecer um resumo preciso dos resultados dos estudos disponíveis incluídos na revisão.

Baixa – Uma falha crítica, com ou sem falhas não críticas: A revisão apresenta uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a pergunta de interesse.

Fonte: Os autores, 2026.

5.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS NAS REVISÕES INCLUÍDAS

Todas as revisões relataram que o rituximabe esteve associado a melhor sobrevida livre de eventos. Em alguns subgrupos analisados, não foi possível realizar metanálises, uma vez que apenas um dos estudos incluídos apresentava dois braços de tratamento (Castro et al., 2025). Além disso, quando determinadas variáveis não foram reportadas, não foi possível descrever os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de eventos, eventos adversos e taxa de remissão.

Os resultados referentes aos principais desfechos estão apresentados no quadro 9. Ressalta-se que correspondem às estimativas reportadas nas revisões incluídas, não foi realizada nova metanálise.

Quadro 9. Principais desfechos avaliados das revisões.

Autor / Ano	Subgrupo	Sobrevida global	Sobrevida livre de eventos	Eventos Adversos (Toxicidade adicional)	Taxa de Remissão
Castro et al., 2025	Terapia de primeira linha com linfoma de Burkitt, linfoma semelhante ao Burkitt, linfoma difuso de grandes células B, linfoma não Hodgkin de células B maduras, não especificado de outra forma	-	RR 0,37 IC 95% 0,22 - 0,61 p < 0,01	OR 0,44 IC 95% 0,26 - 0,76 p=0,003 Morte: OR 0,44 IC 95% 0,21 - 0,89 p=0,02	-
	Terapia de primeira linha com linfoma primário de mediastino de células B	-	-	-	-
	Segunda Linha ou Superior (Refratária)	-	-	Morte: OR 0,25 IC 95% 0,09 - 0,75 p=0,01	-
Zhu; Diao; Chen, 2025	-	HR = 0,38 IC 95%: 0,34-0,42; p < 0,05	HR = 0,40, IC 95%: 0,36-0,45; p < 0,05	OR = 0,27, IC 95%: 0,14-0,52, p < 0,05	OR = 2.72, IC 95%: 1,76-4,21 p < 0.05
Li et al., 2023	-	HR = 0,29 IC 95%: 0,14-0,61; p=0,001	HR = 0,38 IC 95%: 0,25-0,59; p < 0,001	OR 1,28 IC 95% 0,85 - 1,92 p=0,24 Morte: OR 0,31 IC 95% 0,17 - 0,57 p<0,001	OR= 3,72, IC 95%:1,89-7,33 p<0,001

Fonte: Os autores, 2026.

6. DISCUSSÃO

As revisões sistemáticas identificadas apresentam evidências de que a associação do rituximabe a terapias convencionais está relacionada a melhores desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

As principais toxicidades associadas ao uso de rituximabe foram infecções, neutropenia, trombocitopenia e alterações da função hepática. O tratamento promoveu redução significativa das células B periféricas, mas não houve impacto relevante nos níveis de IgG, indicando efeito limitado sobre a imunidade humoral (Zhu; Diao; Chen, 2025).

Embora a adição de rituximabe tenha aumentado a incidência de alguns eventos adversos, não houve diferença significativa nas taxas de recorrência entre os grupos, sugerindo que seus benefícios em sobrevida e remissão podem superar os riscos associados (Zhu; Diao; Chen, 2025).

Apesar dos resultados favoráveis ao uso do rituximabe, limitações dos estudos primários incluídos devem ser consideradas ao se utilizar esses achados como base para a tomada de decisão clínica.

Aspecto relevante identificado na revisão de Castro e colaboradores (2025) refere-se à dificuldade de condução de ensaios clínicos prospectivos randomizados em pacientes com linfomas pediátricos, em razão da menor prevalência da doença nessa população em comparação aos adultos. Ademais, a ausência de padronização das faixas etárias nos estudos primários dificulta a extração e a comparação dos dados. Em alguns casos, estudos precisaram ser excluídos por não permitirem a separação dos dados da população de interesse (pacientes com até 21 anos).

Outra possível fragilidade está relacionada à heterogeneidade dos protocolos terapêuticos utilizados para a mesma condição, muitos dos quais apresentam modificações em relação às versões originais que nem sempre são devidamente descritas. Soma-se a isso a falta de estratificação de risco dos pacientes na maioria dos ensaios, o que também pode comprometer a interpretação dos resultados. As revisões de Castro et al., 2025; Zhu; Diao; Chen, 2025; e Li et al., 2023 apresentaram essa limitação.

Adicionalmente, parte dos estudos analisados possui delineamento retrospectivo, o que pode influenciar os resultados, especialmente considerando a evolução dos protocolos terapêuticos ao longo do tempo. Essa observação descrita por Castro e colaboradores (2025) em sua revisão considera que intervenções mais recentes podem aparentar maior eficácia em comparação a tratamentos mais antigos, favorecendo determinados grupos.

Também foram identificadas limitações na condução das próprias revisões. No estudo de Castro et al. (2025), por exemplo, a exclusão de estudos com base no idioma e na presença de viés pode ter restringido a inclusão de evidências potencialmente relevantes. Além disso, houve relatos de alteração diagnóstica em alguns pacientes após o início das análises, o que pode impactar a consistência dos dados.

Por fim, observou-se a ausência de avaliação estruturada da qualidade da evidência, incluindo aspectos como consistência, aplicabilidade e precisão dos resultados, na maioria das revisões, com exceção de Zhu et al. (2025). Ainda assim, nessa revisão, os resultados dessa avaliação não foram apresentados de forma detalhada.

Limitação considerada por Zhu e colaboradores (2025) em sua revisão está relacionada a limitação da população dos estudos, considerando que a maioria dos estudos incluídos originou-se de populações ocidentais, o que pode introduzir viés de seleção. Variações em antecedentes genéticos, exposições ambientais e acesso a cuidados de saúde podem influenciar a resposta ao tratamento.

Além disso, alguns estudos primários possuíam períodos de acompanhamento limitados, sem dados sobre desfechos a longo prazo, como toxicidades tardias, neoplasias secundárias e qualidade de vida na idade adulta. Isso limita a avaliação abrangente dos riscos e benefícios do tratamento. Terceiro, a heterogeneidade nos protocolos de quimioterapia e na dosagem de rituximabe entre os estudos pode ter afetado a generalização dos resultados.

Fragilidade geral observada diz respeito à realização de metanálises combinando estudos com diferentes delineamentos metodológicos, o que pode ter influenciado a estimativa do efeito global das análises realizadas.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Observa-se como limitação relevante a inclusão, nas metanálises, de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, como ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais, o que pode introduzir heterogeneidade adicional e influenciar a estimativa do efeito global, considerando os distintos níveis de controle de vieses entre esses delineamentos. Além disso, a avaliação dos eventos adversos apresenta limitações importantes, uma vez que sua mensuração é dificultada pelo fato de o rituximabe ser utilizado em associação à quimioterapia convencional, e não como terapia isolada. Nesse contexto, torna-se desafiadora a atribuição direta dos eventos adversos exclusivamente ao rituximabe, uma vez que esses podem estar relacionados ao regime terapêutico

combinado. Dessa forma, a interpretação do perfil de segurança da tecnologia deve ser realizada com cautela, especialmente no que se refere à magnitude dos riscos e à confiabilidade das estimativas apresentadas. A elevada sobreposição associada à baixa qualidade metodológica das revisões reforça a necessidade de cautela na interpretação dos resultados.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do rituximabe deve ocorrer de maneira criteriosa, preferencialmente em contextos clínicos bem definidos e alinhados a protocolos assistenciais estabelecidos, com monitoramento contínuo dos desfechos clínicos e de segurança. Destaca-se que a maior parte dos pacientes incluídos nos estudos analisados apresentava doença em estágios avançados (III e IV), caracterizando uma população de alto risco, na qual o benefício terapêutico tende a ser mais relevante. Além disso, a indicação do rituximabe está condicionada à expressão do antígeno CD20 nas células tumorais, uma vez que seu mecanismo de ação depende diretamente desse alvo biológico, sendo, portanto, restrito a linfomas de células B CD20 positivos. Essas características devem ser consideradas na seleção dos pacientes e na interpretação dos resultados clínicos.

Recomenda-se estudos adicionais para melhor elucidação do perfil de efetividade e segurança do rituximabe na população pediátrica, bem como custo-efetividade.

9. PARECER DO NATS/HC-UFTM

As evidências disponíveis sugerem um efeito favorável do rituximabe nos desfechos avaliados. No entanto, para a tomada de decisão clínica, esses achados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações metodológicas dos estudos incluídos.

REFERÊNCIAS

- ALAGGIO, R. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: lymphoid neoplasms. **Leukemia**, v. 36, p. 1720–1748, 2022.
- ALEXANDER, S. et al. Rituximab impact on immune status in children with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: results of a prespecified, secondary analysis of the Inter-B-NHL Ritux 2010 trial. **Lancet Haematology**, v. 10, n. 6, p. e445–e457, 2023.
- APPENZELLER-HERZOG, C. et al. Cumulative doses of chemotherapy and rituximab for pediatric mature B-cell non-Hodgkin lymphoma/leukemia: a systematic review. **PROSPERO**, 2026.
- AVAU, B. et al. Translation and validation of PubMed and Embase search filters for identification of systematic reviews, intervention studies, and observational studies in the field of first aid. **Journal of the Medical Library Association**, v. 109, n. 4, p. 599–608, 2021.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED):** preços de medicamentos. 2026.
- CAIRO, M. S.; PINKERTON, R. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: state of the science. **British Journal of Haematology**, v. 173, n. 4, p. 507–530, 2016.
- CAIRO, M. S. et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site are associated with increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, p. 387–393, 2012.
- CASTRO, A. A. C. et al. Use of rituximab in mature, high-grade and advanced-stage pediatric B-lineage non-Hodgkin lymphomas: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 13, 2025.
- CLINICAL TRIALS. **National Library of Medicine**. 2026.
- COCHRANE. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 2024.
- CONITEC. **Rituximabe para linfomas B agressivos:** relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- JOURDAIN, A. et al. Outcome and prognostic factors for relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia. **Haematologica**, v. 100, n. 9, p. e361–e364, 2015.
- LI, B. Y. et al. Efficacy and safety of rituximab in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. **Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 25, n. 1, p. 51–59, 2023.
- MALONEY, D. G. Anti-CD20 antibody therapy for B-cell lymphomas. **New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 2008–2016, 2012.
- MINARD-COLIN, V. et al. Rituximab for high-risk, mature B-cell non-Hodgkin lymphoma in children. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 2207–2219, 2020.
- OSCHLIES, I. et al. MYC/BCL2/BCL6 rearrangements in pediatric B-cell lymphomas. **Leukemia**, v. 35, p. 531–540, 2021.
- PAGE, M. J. et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Pan-Americana de Saúde Pública**, v. 46, e112, 2022.

ROCHE. **MabThera® (rituximabe)**: solução para diluição para infusão. São Paulo: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

RODRIGUES, C. G. et al. Effectiveness of rituximab plus chemotherapy in pediatric Burkitt lymphoma: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Oncology**, 2025.

SCHMITZ, R. et al. Oncogenic mechanisms in Burkitt lymphoma. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 4, 2014.

SCHULZ, H. et al. Chemotherapy plus rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2007.

SHANNON-LOWE, C.; RICKINSON, A. The global landscape of EBV-associated tumors. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 2019.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews. **BMJ**, v. 358, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA. **Protocolo de tratamento do linfoma não Hodgkin na infância e adolescência (LNH 2016)**. São Paulo, 2016.

SWERDLOW, S. H. et al. **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. Lyon: IARC, 2017.

ZHU, X. et al. Rituximab plus chemotherapy for pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Translational Research**, v. 17, n. 7, p. 4867–4878, 2025.

APÊNDICE 1

Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados e cruzamentos das palavras-chave com o número de artigos científicos encontrados.

Quadro 10. Estratégia de busca utilizada nas distintas bases de dados.

Base de dados	Estratégia	Total
PubMed/Medline	<p>((((("Child"[Mesh]) OR (Children)) OR ("Adolescent"[Mesh] OR Adolescents OR Adolescence OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Female Adolescent OR Female Adolescents OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Male Adolescent OR Male Adolescents OR Youth OR Youths OR teen OR Teen)) AND (("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR ("Lymphoma, Non Hodgkin" OR "Diffuse Small Cleaved-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Small Cleaved Cell Lymphoma" OR "Lymphoma, Non-Hodgkin's" OR "Lymphoma, Non Hodgkin's" OR "Lymphoma, Non-Hodgkins" OR "Lymphoma, Non Hodgkins" OR "Non-Hodgkins Lymphoma" OR "Non-Hodgkin's Lymphoma" OR "Non Hodgkin's Lymphoma" OR "Non-Hodgkin Lymphoma" OR "Non Hodgkin Lymphoma" OR "Lymphoma, Nonhodgkin's" OR "Lymphoma, Nonhodgkin" OR "Nonhodgkin's Lymphoma" OR "Small Cleaved-Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Small Cleaved Cell Lymphoma, Diffuse" OR "Lymphoma, Nonhodgkins" OR "Nonhodgkins Lymphoma" OR "Lymphoma, Undifferentiated" OR "Undifferentiated Lymphoma" OR "Undifferentiated Lymphomas" OR "Lymphoma, Pleomorphic" OR "Pleomorphic Lymphoma" OR "Pleomorphic Lymphomas" OR "Lymphoma, High-Grade" OR "High-Grade Lymphoma" OR "High-Grade Lymphomas" OR "Lymphoma, High Grade" OR "Lymphoma, Intermediate-Grade" OR "Intermediate-Grade Lymphoma" OR "Intermediate-Grade Lymphomas" OR "Lymphoma, Intermediate Grade" OR "Lymphoma, Low-Grade" OR "Low-Grade Lymphoma" OR "Low-Grade Lymphomas" OR "Lymphoma, Low Grade" OR "Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Lymphoma" OR "Diffuse Lymphomas" OR "Lymphosarcoma" OR "Lymphosarcomas" OR "Lymphatic Sarcoma" OR "Lymphatic Sarcomas" OR "Sarcoma, Lymphatic" OR "Lymphoma, Small Noncleaved-Cell" OR "Lymphoma, Small Noncleaved Cell" OR "Small Noncleaved-Cell Lymphoma" OR "Small Noncleaved Cell Lymphoma" OR "Small Noncleaved-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Small Non-Cleaved-Cell" OR "Lymphoma, Small Non Cleaved Cell" OR "Small Non-Cleaved-Cell Lymphomas" OR "Small Non-Cleaved-Cell Lymphoma" OR "Small Non Cleaved Cell Lymphoma" OR "Diffuse Undifferentiated Lymphoma" OR "Diffuse Undifferentiated Lymphomas" OR "Lymphoma, Diffuse Undifferentiated" OR "Undifferentiated Lymphoma, Diffuse" OR "Diffuse Mixed-Cell Lymphoma" OR "Diffuse Mixed Cell Lymphoma" OR "Diffuse Mixed-Cell Lymphomas" OR "Lymphoma, Diffuse Mixed-Cell" OR "Diffuse Mixed Small and Large Cell Lymphoma" OR "Reticulum-Cell Sarcoma" OR "Reticulum-Cell Sarcomas" OR "Reticulum Cell Sarcoma" OR "Reticulum Cell Sarcomas" OR "Reticulosarcoma" OR "Reticulosarcomas" OR "Sarcoma, Reticulum-Cell" OR "Sarcoma, Reticulum Cell" OR "Lymphoma, Mixed-Cell" OR "Lymphoma, Mixed Cell" OR "Lymphoma, Mixed" OR "Mixed Lymphoma" OR "Mixed Lymphomas" OR "Lymphoma, Mixed Lymphocytic-Histiocytic" OR "Lymphoma, Mixed Lymphocytic Histiocytic" OR "Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma" OR "Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas" OR "Mixed-Cell Lymphoma" OR "Mixed Cell Lymphoma" OR "Mixed-Cell Lymphomas")))) AND (("Rituximab"[Mesh]) OR (CD20 Antibody, Rituximab OR Rituximab CD20 Antibody OR IDEC-C2B8 Antibody OR IDEC C2B8 Antibody OR IDEC-C2B8 OR IDEC C2B8 OR Mabthera OR GP2013)) AND (((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR</p>	9

	bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	
Embase	<p>#14 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#14</p> <p>#11 AND #13</p> <p>#13</p> <p>'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'meta analy*':ti,ab,kw OR 'metaanaly*':ti,ab,kw OR 'systematic* near/3 review*':ti,ab,kw</p> <p>#12</p> <p>#11 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#11</p> <p>#8 AND #9 AND #10</p> <p>#10</p> <p>'rituximab'/exp OR 'abp 798' OR 'abp798' OR 'acellbia' OR 'bcd 020' OR 'bcd020' OR 'bi 695500' OR 'bi695500' OR 'blitzima' OR 'cimabior' OR 'cmab 304' OR 'cmab304' OR 'ct p10' OR 'ctp10' OR 'f 007' OR 'f007' OR 'gb 241' OR 'gb241' OR 'gp 2013' OR 'gp2013' OR 'h 02' OR 'h02' OR 'halprya' OR 'hlx 01' OR 'hlx01' OR 'ibi 301' OR 'ibi301' OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR 'idec102' OR 'idecc2b8' OR 'ituxredi' OR 'jhl 1101' OR 'jhl1101' OR 'kikuzubam' OR 'mabthera' OR 'mk 8808' OR 'mk8808' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'pbo 326' OR 'pbo326' OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR 'pf05280586' OR 'pf5280586' OR 'r 105' OR 'r105' OR 'redditux' OR 'reditux' OR 'retuxira' OR 'rg 105' OR 'rg105' OR 'rgb 03' OR 'rgb03' OR 'riabni' OR 'ristova' OR 'ritemvia' OR 'ritucad' OR 'ritumax' OR 'rituxan' OR 'rituximab abbs' OR 'rituximab arrx' OR 'rituximab pvvr' OR 'rituximab-abbs' OR 'rituximab-arrx' OR 'rituximab-pvvr' OR 'rituxin' OR 'rituzena' OR 'rixathon' OR 'riximyo' OR 'ro 452294' OR 'ro452294' OR 'rtxm 83' OR 'rtxm83' OR 'ruxience' OR 'sait 101' OR 'sait101' OR 'sibp 02' OR 'sibp02' OR 'tidecron' OR 'tl 011' OR 'tl011' OR 'tqb 2303' OR 'tqb2303' OR 'truxima' OR 'tuxella' OR 'zytux' OR 'rituximab'_1</p> <p>#9</p> <p>'non-hodgkin lymphoma'/exp OR 'lymphoma, non-hodgkin' OR 'non hodgkin lymphoma' OR 'non hodgkin malignant lymphoma' OR 'non hodgkin`s lymphoma' OR 'non hodgkin`s malignant lymphoma' OR 'non hodgkins lymphoma' OR 'non hodgkins malignant lymphoma' OR 'non-hodgkin malignant lymphoma' OR 'non-hodgkin`s lymphoma' OR 'non-hodgkin`s malignant lymphoma' OR 'non-hodgkins lymphoma' OR 'non-hodgkins malignant lymphoma' OR 'nonhodgkin lymphoma' OR 'nonhodgkin`s lymphoma' OR 'nonhodgkins lymphoma' OR 'nonhodgkins lymphoma' OR 'non-hodgkin lymphoma'</p> <p>#8</p> <p>#6 OR #7</p> <p>#7</p> <p>'adolescent'/exp OR 'teenager' OR 'adolescent'</p> <p>#6</p> <p>'child'/exp OR 'children' OR 'child'</p>	40

Cochrane	#1 MeSH descriptor: [CHILD] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Lymphoma, Non-Hodgkin] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees #1 OR #2 #5 AND #3 AND #4	6

Fonte: Os autores, 2026.

APÊNDICE 2

Quadro 11. Motivo das exclusões dos artigos após a leitura na íntegra.

MOTIVO EXCLUSÃO	ANO	TÍTULO
População adulta	2010	Chemotherapy plus Rituximab versus chemotherapy alone for B-cell non-Hodgkin's lymphoma (Review)
Resumo evento	2025	Effectiveness of rituximab plus chemotherapy in pediatric Burkitt lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Fonte: Os autores, 2026.