

O USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

MACIEL, Igor; ARAUJO, Thayana
igormacielsilva@gmail.com

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: O câncer é uma das patologias que mais matam no mundo, sendo a segunda maior causa de morte por doenças no Brasil. Os tratamentos oncológicos tradicionais baseados em quimioterapia e radioterapia, apesar de ainda amplamente empregados, são pouco seletivos e tóxicos aos pacientes, causando inúmeros efeitos colaterais. Neste contexto, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo apresentar os anticorpos monoclonais, que são imunoproteínas com alta seletividade à antígenos específicos, como uma plataforma promissora de tratamento contra o câncer.

Palavras-chave: Oncologia. Tratamento. Anticorpos monoclonais.

Abstract: Cancer is one of the pathologies that kills the most in the world, being the second leading cause of death by disease in Brazil. Traditional oncological treatments based on chemotherapy and radiotherapy, although still widely used, are not selective and are toxic to patients, causing numerous side effects. In this context, the present review aims to present monoclonal antibodies, which are immunoproteins with high selectivity for specific antigens, as a promising platform for treatment against cancer.

Keywords: Oncology. Treatment. Monoclonal Antibodies.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado a segunda maior causa de morte por doenças no Brasil, estando atrás somente das doenças cardiovasculares. Em 2018, a estimativa era que houvesse 18 milhões de casos e 9,6 milhões de óbitos. Uma das grandes preocupações dos pacientes oncológicos são os efeitos colaterais que os quimioterápicos e radioterápicos podem gerar durante o tratamento (MONTE et al, 2022).

A quimioterapia é um dos tratamentos focados na eliminação de células malignas responsáveis pela formação de tumores. Entretanto, por se basear na utilização de medicamentos que atuam de forma sistêmica, afeta indiscriminadamente tanto células cancerígenas quanto saudáveis. Poucas classes de fármacos possuem um índice terapêutico tão estreito possuindo grande capacidade de gerar efeitos adversos como os antineoplásicos, fato este que é justificado pela não especificidade, lesando todas as células do organismo em fase de alta duplicação (NETO et al, 2022).

A radioterapia é um tipo de tratamento que visa a destruição das células cancerígenas, através da aplicação de feixes de radiação de alta intensidade, produzidos por radioisótopos no caso da braquiterapia ou aceleradores lineares no caso da teleterapia. Este tratamento pode ser combinado com outras abordagens terapêuticas, como, por exemplo, a quimioterapia (DALMOLIN et al, 2019).

Anticorpos ou imunoglobulinas são proteínas derivadas das células linfocitárias do tipo B, que realizam o reconhecimento dos antígenos em conjunto com o sistema imune humoral, sendo responsáveis por realizar ligações de alta especificidade e afinidade por moléculas-alvo. Os anticorpos monoclonais (*mAbs*) são imunoproteínas que possuem alta capacidade de ligar-se de forma específica a antígenos tumorais, gerando respostas imunológicas. Essa seletividade é necessária para a ação dos *mAbs* nas células tumorais, gerando efetividade e reduzindo os efeitos colaterais que geram ações tóxicas sobre as células saudáveis (VIEIRA, 2018).

O presente estudo, visa demonstrar os benefícios dos anticorpos monoclonais em comparação aos tratamentos tradicionais, como a quimioterapia e a radioterapia, fornecendo uma possibilidade de tratamento eficiente e menos agressivo aos pacientes oncológicos.

2. O CÂNCER

Câncer é o nome que em geral é dado a um conjunto com mais de 100 doenças, que possuem em comum um crescimento desordenado das células com a tendência de invadir os tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2020).

No ramo da pesquisa clínica, essa doença é considerada a enfermidade que mais se destaca por conta do seu perfil epidemiológico, sendo uma das principais causas de óbitos no mundo. No Brasil, o câncer é a segunda maior causa de morte por doenças, sendo os tumores de mama feminina, próstata, brônquio e pulmão, cólon e reto, colo do útero e estômago, os mais comuns na população brasileira (MACEDO et al, 2018).

Estima-se que em 2020, mais de 626 mil pessoas tenham sido acometidas por algum tipo de câncer primário, e que mais de 225 mil pessoas vieram a óbito. As tabelas abaixo (tabela 1 à tabela 4) apresentam dados da incidência e mortalidade em homens e mulheres retirados dos registros de câncer e do Sistema de Informações sobre Mortalidade do INCA (Instituto Nacional do Câncer) em 2020.

Tabela 1: Incidência de casos em homens

Localização Primária	Casos Novos	%
Próstata	65.840	29,2
Cólon e Reto	20.540	9,1
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9
Estômago	13.360	5,9
Cavidade Oral	11.200	5,0
Esôfago	8.690	3,9
Bexiga	7.590	3,4
Laringe	6.470	2,9
Leucemias	5.920	2,6
Sistema Nervoso Central	5.870	2,6
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	225.980	100,0
Todas as Neoplasias	309.750	

Fonte: INCA, 2020

Tabela 2: Incidência de casos em mulheres

Localização Primária	Casos Novos	%
Mama feminina	66.280	29,7
Cólon e Reto	20.470	9,2
Colo do útero	16.710	7,5
Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6
Glândula Tireoide	11.950	5,4
Estômago	7.870	3,5
Ovário	6.650	3,0
Corpo do útero	6.540	2,9
Linfoma não-Hodgkin	5.450	2,4
Sistema Nervoso Central	5.230	2,3
Todas as Neoplasias, exceto pele não melanoma	223.110	100,0
Todas as Neoplasias	316.280	

Fonte: INCA, 2020

Tabela 3: Mortalidade em homens

Localização Primária	Óbitos	%
Traqueia, Brônquios e Pulmões	16.009	13,6
Próstata	15.841	13,5
Cólon e Reto	9.889	8,4
Estômago	8.772	7,5
Esôfago	6.465	5,5
Fígado e Vias biliares intra-hepáticas	6.093	5,2
Pâncreas	5.882	5,0
Sistema Nervoso Central	4.787	4,1
Cavidade oral	4.767	4,1
Laringe	3.896	3,3
Todas as neoplasias	117.512	100,0

Fonte: INCA, 2020

Tabela 4: Mortalidade em mulheres

Localização Primária	Óbitos	%
Mama	17.825	16,5
Traqueia, Brônquios e Pulmões	12.609	11,6
Cólon e Reto	10.356	9,6
Colo do útero	6.627	6,1
Pâncreas	6.011	5,5
Estômago	5.078	4,7

Fígado e Vias biliares intra-hepáticas	4.670	4,3
Sistema Nervoso Central	4.567	4,2
Ovário	3.921	3,6
Leucemias	3.035	2,8
Todas as neoplasias	108.318	100,0

Fonte: INCA, 2020

O câncer é uma doença multifatorial e por não distinguir sexo ou idade, pode se apresentar a qualquer momento sendo de forma abrupta ou insidiosa, com diferentes apresentações. É visível o avanço no que se diz respeito às pesquisas da biologia tumoral, terapias, diagnósticos e prevenção, fornecendo um melhor prognóstico de diversos tumores (PEREIRA et al, 2020).

3. TRATAMENTOS TRADICIONAIS

3.1 Quimioterapia

A quimioterapia é um tratamento antineoplásico baseado na utilização de substâncias químicas, que podem ser combinadas ou isoladas, para impedir o processo de divisão e crescimento celular, destruindo assim, as células cancerígenas. A quimioterapia é uma das mais importantes formas de combate ao câncer, sendo cada vez mais empregada tanto em fins paliativos quanto curativos (SIGNOR et al, 2019).

O tratamento quimioterápico classificado como curativo é aquele destinado a eliminação completa do tumor, já o paliativo é aplicado visando a melhoria da qualidade de vida do paciente quando não há a possibilidade de cura. Existem também as classificações adjuvante e neoadjuvantes, onde o tratamento adjuvante é utilizado após a cirurgia, visando eliminar as células residuais e as possíveis metástases. A terapia neoadjuvante é utilizada com o complemento de outros tratamentos oncológicos visando a redução parcial do tumor antes da realização da cirurgia (ABREU et al, 2019).

As substâncias quimioterápicas não são seletivas, deste modo, agem de maneira uniforme sobre as células benignas e malignas, gerando efeitos adversos. Alguns exemplos de efeitos adversos considerados mais comuns são a alopecia, a diarreia, vômitos, náuseas, obstipação, mucosites e efeitos renais, cardíacos e pulmonares. Os efeitos adversos estão diretamente ligados ao tipo de droga utilizada, condição clínica em que o paciente se encontra e o tempo de infusão (SIGNOR et al, 2019).

Os efeitos adversos relacionados aos quimioterápicos agem de forma dominante sobre as células que dividem rapidamente. Estes mesmos efeitos possivelmente atingem outros órgãos de forma tardia ou imediata, crônica ou aguda, podendo ser irreversíveis ou cumulativas, mesmo com a aplicação de doses terapêuticas do medicamento (SIGNOR et al, 2019).

3.2 Radioterapia

A radioterapia é um tratamento baseado na utilização de radiação ionizante, atuando especificamente sobre o DNA e gerando morte celular. É considerado o tratamento oncológico mais utilizado para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço (BORGES et al, 2018).

Entre os métodos terapêuticos direcionados ao câncer, a radioterapia é uma modalidade que apresenta uma crescente e pode ser utilizada de forma isolada ou em conjunto com a

quimioterapia, de forma paliativa, neoadjuvante ou adjuvante. Cerca da metade dos pacientes demandam este tipo de tratamento no Brasil. Este recurso possui alta demanda, em contrapartida, possui um custo elevado, visto que equipamentos, profissionais qualificados e manutenção possuem alto custo (PEREIRA et al, 2020).

Dentre os métodos radioterápicos mais utilizados, destacam-se a teleterapia e a braquiterapia. A teleterapia é baseada na aplicação da radiação ionizante a distância, enquanto a braquiterapia consiste na aplicação da radiação ionizante próxima ao tecido doente do paciente (SIQUEIRA et al, 2018).

No momento da escolha da terapia a ser utilizada é muito importante se levar em conta o estado do paciente, a localização do tumor e o seu tamanho, além da aplicação e habilidade na condução da técnica que será empregada (PEREIRA et al, 2020).

Os efeitos colaterais associados ao tratamento radioterápico são: xerostomia (ressecamento da boca pelo baixo fluxo salivar), disgeusia (alteração no paladar do paciente), mucosite (inflamação que pode gerar úlceras e feridas na garganta e boca), trínismo (incômodo ao realizar movimentos com a boca), osteoradionecrose (exposição de um osso que foi radiado e se desgastou), entre outros. Estes efeitos colaterais podem abalar o tratamento oncológico além de gerar uma influência negativa na qualidade de vida dos pacientes submetidos ao tratamento (BORGES et al., 2018).

4. ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais são imunoproteínas que possuem a capacidade de reconhecimento e ligação à antígenos específicos, desencadeando repostas imunológicas direcionadas e gerando menos efeitos tóxicos do que a quimioterapia quando aplicados ao tratamento oncológico. Esse método terapêutico foi desenvolvido devido ao avanço das técnicas de biologia molecular e celular (MACEDO et al, 2018).

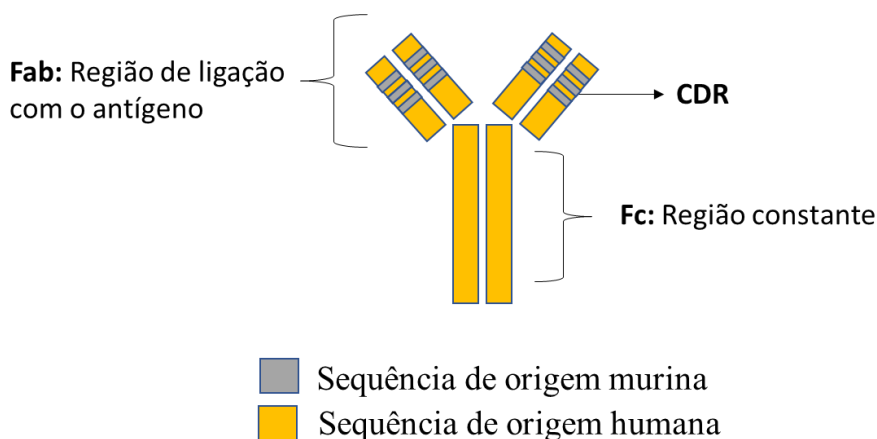
Essas imunoproteínas que possuem um complexo mecanismo de ação, são imunoglobulinas originadas de um mesmo clone de linfócito B. A preservação do tecido saudável se dá por conta da reação à antígenos específicos de determinadas células, demonstrando o quão inovador este tratamento é no ataque seletivo de células tumorais (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Figura 1: Estrutura de um anticorpo monoclonal humanizado (90% humano)

Fab: Fragmento de ligação do antígeno, se ligará ao antígeno especificamente

Fc: Fragmento cristalizável, responsável por ativar o sistema imunológico

CDR: Região determinante de complementariedade



Fonte: Adaptado de SILVA; LAMBERT, 2011

4.1 Processo de produção

O processo de produção dos anticorpos monoclonais advém da produção de células linfocitárias, baseado em culturas de células mamíferas que passam pelo processo de glicosilação, que consiste na produção de glicoproteínas e glicolipídeos por conta da adição de açúcar à proteínas e lipídeos. Durante a produção de um anticorpo monoclonal é essencial a purificação de seu antígeno independente do seu anticorpo, processo este que ocorre através de cromatografia. O antígeno acompanhado de substâncias que ativam o sistema imunológico é introduzido geralmente em um camundongo para que ele desenvolva uma imunidade, após alguns dias, ocorre a retirada do sangue do animal para que através de um processo de centrifugação, ocorra a separação do plasma sanguíneo que contém os anticorpos (OLIVEIRA; SILVA, 2019).

4.2 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação altamente específico dos *mAbs* é efetivo através da sua alta capacidade de reconhecimento e ligação a seus alvos, possibilitando a alteração das funções e ações dessas moléculas que possuem relevante atividade na carcinogênese (processo de formação do câncer), bloqueando fatores ou receptores importantes para as células (VIEIRA, 2018).

Os *mAbs* são compostos por uma porção Fab, que possui alta afinidade pelos antígenos específicos, e a porção Fc, responsável pela citotoxicidade celular mediada por anticorpo

(ADCC) onde os macrófagos, células NK (Natural Killer) e neutrófilos que são portadores dos receptores Fc geram o complexo antígeno-anticorpo. Eles realizam a liberação de citoxinas (perforinas, granulinas e granzimas) que causam a morte celular. Existe também, o mecanismo baseado na citotoxicidade mediada por complemento (CMC), onde uma célula do sistema imune realiza a lise de uma célula alvo em que os anticorpos se ligaram (VIEIRA, 2018).

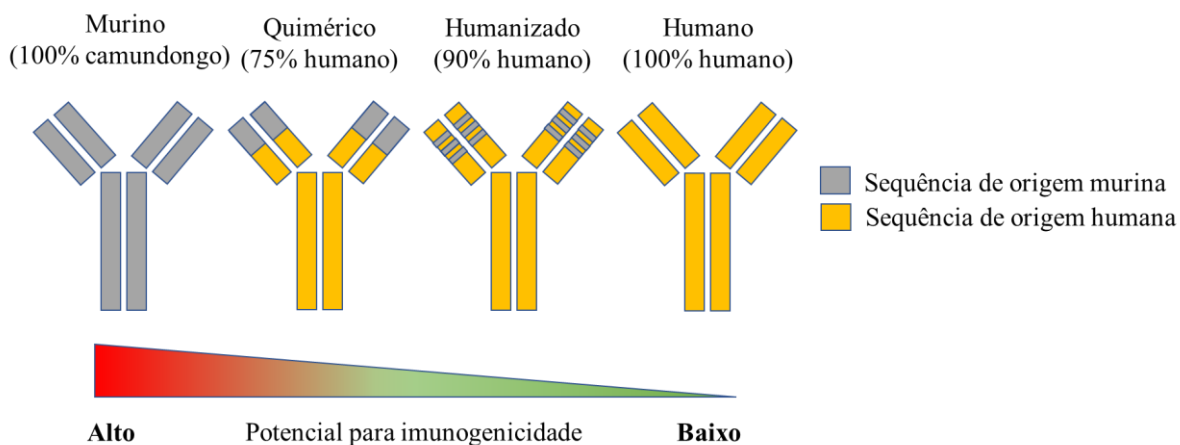
4.3 Mecanismos ainda mais eficientes: Anticorpos monoclonais humanizados e humanos

Os *mAbs* desenvolvidos inicialmente eram murinos (produzidos de camundongos) e apresentavam baixa eficácia terapêutica por conta da resposta imunológica do organismo. Esta resposta imunológica está relacionada à sua origem animal (VIEIRA, 2018).

A busca pela minimização da imunogenicidade de *mAbs murinos* tem se demonstrado no desenvolvimento de ensaios clínicos e durante o registro de medicamentos. Foi notada a tendência no aumento dos ensaios clínicos de *mAbs* humanos e humanizados. O desenvolvimento dos anticorpos humanos demonstrou uma grande evolução e um aumento no número de anticorpos aprovados pelas agências reguladoras de todo o mundo, sendo a oncologia uma das principais áreas de aplicação desta terapia. Os avanços na produção em larga escala destes *mAbs*, onde os anticorpos murinos foram substituídos pelas quiméricos, humanizados e humanos, possibilitou tratamentos mais seguros aos pacientes com a redução das respostas imunológicas geradas (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Os principais tipos de anticorpos monoclonais são: murinos, quiméricos, humanizados e humanos. O primeiro a ser desenvolvido foi o murino, caracterizado por ser obtido diretamente de camundongos, um problema no que se diz respeito à terapia. A utilização deste anticorpo gerava a produção de anticorpos humanos anti-murino (HAMA), que neutralizava os anticorpos de camundongos com a geração de reações alérgicas. Visando tornar os *mAbs* o mais semelhantes dos anticorpos humanos, os outros três tipos de anticorpos sofreram alterações em seu desenvolvimento visando reduzir o número de eventos adversos. Os anticorpos quiméricos são compostos apenas pela região variável originada de anticorpos de camundongo e a região constante de anticorpos humanos. Já os anticorpos humanizados, são aqueles que possuem regiões hipervariáveis de anticorpos de camundongo tendo sua estrutura complementada por anticorpo humano. Os anticorpos humanos são 100% compostos por sequências de aminoácidos derivadas de anticorpos humanos. Anticorpos quiméricos possuem uma estrutura 70% humana e os humanizados entre 85% e 90% (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Figura 2: Tipos de anticorpos monoclonais ordenados por seu potencial imunogênico



Fonte: Adaptado de Morais, 2013.

4.5 Biossimilares

A legislação europeia foi responsável pela introdução dos medicamentos biossimilares em 2005, com a queda das primeiras patentes dos medicamentos referência. Enquanto determinados medicamentos biológicos possuem patente válida, é impossível a produção de seu biossimilar, fornecendo exclusividade ao fabricante em questão. A produção do biossimilar é liberada no momento que a patente do medicamento referência expirar (CARVALHO; ANDRADE; BARBOSA, 2021).

Os medicamentos biológicos possuem alta sensibilidade relacionada a mudanças realizadas no processo de fabricação, portanto, mesmo pequenas mudanças no processo podem gerar desvios potencializando sua variabilidade (CARVALHO; ANDRADE; BARBOSA, 2021).

Os medicamentos biossimilares oncológicos, em especial os anticorpos monoclonais utilizados em tumores sólidos, fornecem uma contribuição para a manutenção do sistema de saúde público, por conta das inovações terapêuticas de grande impacto no tratamento oncológico. Dentre suas principais vantagens, destacam-se a possibilidade da aplicação de um tratamento que possui comparável eficácia, segurança e qualidade com um menor custo em comparação ao medicamento referência, gerando equilíbrio e sustentabilidade em conjunto com a inovação (CARVALHO; ANDRADE; BARBOSA, 2021).

4.6 O Mercado Farmacêutico

Embora seja um tratamento recente se comparado com os medicamentos fabricados via síntese química, os *mAbs* se mostraram bastante efetivos no tratamento de patologias malignas hematológicas e de tumores sólidos (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Os investimentos direcionados a este meio não pararam de crescer, triplicando os números de estudos clínicos em 2000 em comparação com década anterior. É evidente a importância dos *mAbs* observando a rápida absorção dos anticorpos monoclonais lançados. Em 2012, a venda de produtos biológicos chegou a USD 63 bilhões, gerando um aumento de 18,2% comparado

com as vendas do ano anterior e 36,8% se comparado com 2008, onde o mercado girava por volta de USD 46 bilhões (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

Neste mercado americano, os *mAbs* foram a classe mais vendida naquele ano (2012), movimentando USD 24,6 bilhões de dólares, com a Roche liderando entre as empresas produtoras de medicamentos biológicos, possuindo 11 anticorpos monoclonais no mercado. O setor oncológico foi responsável por impulsionar as vendas. As estimativas indicavam que até o ano de 2020, os medicamentos voltados ao tratamento oncológicos movimentariam por volta de USD 100 bilhões em mercados farmacêuticos tanto desenvolvidos quanto emergentes (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

A tabela abaixo apresenta anticorpos monoclonais aprovados e desenvolvidos para tratamento oncológico.

Tabela 5: Anticorpos monoclonais aprovados de acordo com o antígeno-alvo, nome comercial, tipo, ano de registro e indicação clínica

Antígeno-alvo	Anticorpo monoclonal	Nome comercial	Tipo	Ano de registro	Indicação clínica
PD1	Nivolumabe	Opdivo®	Humano	2016	Melanoma; pulmão; células renais
CTLA-4	Ipilimumabe	Yervoy®	Humano	2012	Melanoma
CD30	Brentuximabe vedotina	Adcetris®	Quimérico	2014	Linfoma de Hodgkin CD30+; linfoma anaplásico de grandes células sistêmicas
FCEV	Bevacizumabe	Avastin®	Humanizado	2005	Colorretal; pulmão; mama; células renais; ovário, tuba uterina e peritoneal; colo do útero
	Ramucirumabe	Cyramza®	Humano	2016	Gástrico
EGFR	Cetuximabe	Erbix®	Quimérico	2006	Colorretal; cabeça e pescoço
	Nimotuzumabe	Cimaher®	Humanizado	2009	Gliomas (população pediátrica)
	Panitumumabe	Vectibix®	Humano	2010	Colorretal
CD20	Rituximabe	Mabthers®	Quimérico	1998	Linfoma não-Hodgkin; leucemia linfocítica crônica; artrite reumatoide e vasculites
	Obinutuzumabe	Gazyva®	Humanizado	2015	Leucemia linfocítica crônica
	Ofatumumabe	Arzerra®	Humano	2015	Leucemia linfocítica crônica
HER2	Pertuzumabe	Perjeta®	Humanizado	2013	Mama

	Trastuzumabe	Herceptin®	Humanizado	1999	Mama; gástrico
	Trastuzumabe entansina	Kadcyla®	Humanizado	2014	Mama

Fonte: adaptado de (VIDAL; FIGUEIREDO; PEPE, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em linha gerais, o presente artigo buscou evidenciar a importância da tecnologia no tratamento oncológico, mais precisamente, a descoberta e aperfeiçoamento dos anticorpos monoclonais.

Os tratamentos mais comuns atualmente (quimioterapia e radioterapia) são justamente os que mais possuem efeitos colaterais por afetarem tanto células saudáveis quanto as tumorais por conta de sua baixa seletividade. Dentre os efeitos colaterais, os mais comuns estão: mucosite, osteorradionecrose, xerostomia, diarreia, vômito e depressão da medula óssea. Esses efeitos colaterais, muitas vezes, interferem no resultado e eficácia dos tratamentos, visto que afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes.

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais se tornou um grande aliado dos pacientes oncológicos. A sua alta seletividade gera resultados efetivos devido ao combate direcionado às células cancerígenas e a melhora na qualidade de vida dos pacientes. Além de todos os benefícios que os anticorpos monoclonais podem fornecer como plataforma de combate ao câncer, esta terapia é considerada uma grande aliada dos demais tratamentos oncológicos, fortalecendo ainda mais o combate desta patologia em conjunto à quimioterapia e radioterapia.

Deste modo, é possível concluir que os anticorpos monoclonais são aliados imprescindíveis ao tratamento oncológico, combinando eficácia e qualidade de vida, e evidenciando a existência de um tratamento oncológico não agressivo.

REFERÊNCIAS

BORGES, Bianca Segantini; VALE, Daniela Assis do; AOKI, Renata; TRIVINO, Tarcila; FERNANDES, Karin Sá. Atendimento odontológico de paciente submetido à radioterapia em região de cabeça e pescoço: relato de caso clínico. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, [s. l.], 2018. DOI https://doi.org/10.26843/ro_unicidv3032018p332-40. Disponível em:

<https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/738>. Acesso em: 24 set. 2022.

BRUM, Fagner; FERON, Matheus Rizzatti; PULGA, Carolina Marroni; DIMPERIO, Jessica Garcia; DALMOLIN, Andressa; PEDROLO, Bruna Garcia; GÓES, Evamberto Garcia de; SIMÃO, Éder Maiquel. A RADIOTERAPIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA: UMA REVISÃO DA LITERATURA DOS PRINCIPAIS AVANÇOS E MÉTODOS DE TRATAMENTO. **Disciplinarum Scientia**, [s. l.], 25 out. 2019. DOI <http://doi.org/10.37779/dscent.v21n1-003>. Disponível em:

<https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumNT/article/view/2995>. Acesso em: 21 set. 2022.

BRUNETO, Ricardo Vinícius; ARRUDA, Gabriela Nunes; FERNANDES, Kaline Terra; PACCA, Felipe Colombelli; VEIGA, Tamara. Anticorpos monoclonais no tratamento

oncológico: revisão de literatura para o atendimento ao paciente e manejo das reações infusionais. **Arch. Health Sci**, [s. l.], 13 dez. 2019. DOI 10.17696/2318-3691.26.2.0000.0000. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1361967>. Acesso em: 7 set. 2022.

CANGUSSÚ, Laira Ferraz Siliprandi; RIBEIRO, Luiza Guimarães; CASTRO, Milena De Sousa; CARNEIRO, Sasha Alves; NETO, Juliana Soares De Faria. PRINCIPAIS MOTIVOS DE INTERNAÇÃO DOS PACIENTES ONCOLÓGICOS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA NO HOSPITAL ESCOLA ÁLVARO ALVIM NO MUNICÍPIO DE CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ. **MULTIPLoS@CESSOS**, [s. l.], Mar. 2022. DOI <http://dx.doi.org/10.51721/2526-4036/v7n1a14>. Disponível em: <http://www.multiplosacessos.com/multaccess/index.php/multaccess/article/view/265/195>. Acesso em: 20 set. 2022.

CARVALHO, Alcione Silva de; ANDRADE, Leonardo Guimarães; BARBOSA, Stéfany de Souza. O USO DE MEDICAMENTOS BISSIMILARES PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s. l.], 2021. DOI <https://doi.org/10.51891/rease.v7i10.2649>. Disponível em: <https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/2649>. Acesso em: 22 set. 2022.

DA SILVA, Luana Criciele Aguiar; SIGNOR, Amanda Caroline; PILATI, Andressa Caroline Luft; DALFOLLO, Bárbara Rech; OLIVEIRA, Daniela Ramos. Abordagem Educativa ao Paciente Oncológico: Estratégias para Orientação acerca do Tratamento Quimioterápico. **INCA**, [s. l.], 9 jun. 2019. DOI <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2019v65n1.305>. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/305>. Acesso em: 20 set. 2022.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2020. [acesso em: 25 de junho de 2022]. Disponível em URL: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

KUDO, Carina Rocha Souza; GARCIA, Daniel Moreno; DIAS, Debora Queila Brandão. Impacto de medicamentos biossimilares utilizados na imunoterapia contra o câncer de mama no Brasil. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, [s. l.], 11 mar. 2020. DOI <https://doi.org/10.31415/bjns.v3i1.80>. Disponível em: <https://www.bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/80>. Acesso em: 20 set. 2022.

MONTE, Alexia Pompeu *et al.* O impacto da terapia com anticorpos monoclonais humanizados para inovação técnica do tratamento oncológico. *Brazilian Journal of Health Review*, [s. l.], 20 jan. 2022. DOI [DOI:10.34119/bjhrv5n1-134](https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-134). Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/43092>. Acesso em: 6 set. 2022.

MORAIS, A. Citotoxicidade mediada pelos anticorpos monoclonais terapêuticos. V Curso de Verão Pesquisa em Oncologia, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Amanda_Morais_citotoxicidade_mediada_anticoorpos_monoclonais.pdf. Acesso em: 20 set. 2022.

OLIVEIRA, Veridiana Oliveira; SILVA, Orlando Vitor. BIOTECNOLOGIA PARA A PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS: FARMACOVIGILÂNCIA, REGULAMENTAÇÃO E MERCADO NO BRASIL. **Revista acadêmica Oswaldo Cruz**, [s. l.], 2019. Disponível em: http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_19_Veridiana_Oliveira.pdf. Acesso em: 23 set. 2022.

PEREIRA, Antonio Augusto Claudio; PASSARIN, Nayara de Paula; COIMBRA, Jordana Henriques; PACHECO, Gabriela Grasso; RANGEL, Marcel Pereira. Avaliação da Qualidade de Vida e Prevalência de Sintomas Depressivos em Pacientes Oncológicos Submetidos à Radioterapia. **INCA**, [s. l.], 2020. DOI <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.775>. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/775>. Acesso em: 24 set. 2022.

SILVA, Ana Carolina Almeida; LAMBERT, Ana Paula Franco. ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPÊUTICA DA PSORÍASE. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s. l.], 2011. DOI <https://doi.org/10.5216/ref.v8i4.16618>. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/16618>. Acesso em: 22 set. 2022.

SIQUEIRA, Elizimara Ferreira; SILVA, Gabriela Schutz da; JULIANA BALBINOT REIS GIRONDI, Juliana Balbinot Reis Girondi; PAESE, Fernanda; RADÜNZ, Vera; ROSA, Luciana Martins da. ESTENOSE VAGINAL PÓS-BRAQUITERAPIA: CONHECIMENTO DOS ENFERMEIROS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE. **Revista oficial do conselho federal de enfermagem**, [s. l.], 2018. DOI <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2018.v9.n4.1637>. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/1637>. Acesso em: 21 set. 2022.

SOUZA, Flávia dos Santos Lugão de; ABRE, Ana Carolina Souza; PIO, Darlem Aparecida; SANGLARD, Heloise Mota de Paiva Vieira; SANTOS, Naira Agostini Rodrigues dos. Cuidados de enfermagem ao paciente oncológico em tratamento quimioterápico ambulatorial. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], 7 out. 2019. DOI <https://doi.org/10.25248/reas.e838.2019>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/838>. Acesso em: 20 set. 2022.

TORRES, Luciana Vilar; DUARTE, Luara de Sousa Monteiro; COUTINHO, Milena Bezerra; GAMBARRA, Fernanda Fontes; WANDERLEY, Thaísa Leite Rolim; MACEDO, Cibério Landim. A PROMISSÃO DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS COMO FERRAMENTA NA FARMACOTERAPIA DO CÂNCER. **REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA ONLINE**, [s. l.], 30 ago. 2018. DOI <https://doi.org/10.35572/rsc.v7i2.96>. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/96/92>. Acesso em: 7 set. 2022.

VIDAL, Thaís Jeronimo; FIGUEIREDO, Tatiana Aragão; PEPE, Vera Lúcia Edais. O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de câncer. **Cad. Saúde Pública**, [s. l.], 2018. DOI <https://doi.org/10.1590/0102-311X00010918>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/mV6x9vtrJXzfYKYYd9zvCQx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 4 set. 2022.

VIEIRA, ULIANE PEREIRA. USO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA TERAPIA DO CÂNCER. **ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/imunohematologia/33-Usodeanticorposmonoclonais.pdf>. Acesso em: 22 set. 2022.