

PROTOCOLO

HC-UFTM/EBSERH

Administração de Metotrexato em Altas Doses em Pacientes Pediátricos

Versão: 2 | 2025

SUPERINTENDENTE

LUCIANA DE ALMEIDA SILVA TEIXEIRA

GERENTE DE ATENÇÃO À SAÚDE

LUIZ ANTÔNIO PERTILI RODRIGUES DE RESENDE

CHEFE DA DIVISÃO DE GESTÃO DO CUIDADO

FERNANDO DE FREITAS NEVES

CHEFE DO SETOR DE CUIDADOS ESPECIALIZADOS

IVONE APARECIDA VIEIRA DA SILVA

CHEFE DA UNIDADE DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E ONCOLOGIA

LEONARDO RODRIGUES DE OLIVEIRA

ELABORAÇÃO

Rachel Samhan Martins, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

Leonardo Rodrigues de Oliveira, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

ANÁLISE

Leonardo Rodrigues de Oliveira, Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia

VALIDAÇÃO TÉCNICA

Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados

Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente

REGISTRO, VALIDAÇÃO DE FORMA E REVISÃO

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

APROVAÇÃO

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, Gerência de Atenção à Saúde

Data da emissão: 15/4/2025

Vigência: dois anos

Código do documento: PRT.HC-UFTM-UHHO.003

ISBN:

Cópia eletrônica não controlada. Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. O uso deste documento em meio físico pode disseminar informação e/ou procedimento desatualizados © 2025, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados
www.ebserh.gov.br



Hospital de Clínicas



1. OBJETIVO

Este protocolo objetiva nortear os cuidados previstos na terapia de administração de metotrexato (MTX) em altas doses, incluindo o resgate com ácido folínico (LCV), terapia componente de protocolos de quimioterapia curativa de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda e linfomas não-Hodgkin de alto grau, assistidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM).

2. JUSTIFICATIVA

Este protocolo se justifica para dar destreza e uniformidade ao atendimento em todas as suas fases, evitando-se condutas descentralizadas e permitindo diminuição de erros.

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

As informações aqui listadas são aplicáveis para cuidados de pacientes com idade inferior a 14 anos em programação de terapia anticâncer que impliquem na administração de MTX em altas doses, incluindo o resgate com LCV. Altas doses de MTX são definidas quando a dose total é $\geq 2 \text{ g/m}^2$.

4. ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS, RESPONSABILIDADES

Os processos de confecção e revisão das informações contidas neste protocolo são de responsabilidade dos médicos especialistas em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica e Oncologia Pediátrica do HC-UFTM, em associação com equipe de biométricos da Unidade de Análises Clínicas e Anatomia Patológica (UACAP) do HC-UFTM.

5. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

Não se aplica.

6. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

Dosagem sérica de MTX em rotina da UACAP.

7. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

Ajustes de dose:

São ajustes de dose total de MTX previstos nos seguintes cenários:

- a) Disfunção renal (grau 3 – 4): omitir o MTX endovenoso (EV) até grau 0 de toxicidade (resolvida). Introduzir 100% da dose.
- b) Disfunção hepática (grau 3 - 4): omitir o MTX EV até grau 0 – 2 de toxicidade. Iniciar com metade da dose. Escalonar dose para 50%-75% e a seguir 75%-100% nos intervalos previstos, caso não ocorra novamente toxicidade grau 3 - 4.
- c) Mucosite: para estomatite grau 2 de mais de 3 dias de duração, diminuir a dose em 30%. Para estomatite grau 3 – 4 suspender o MTX até resolução; retomar com 50% da dose e, subsequentemente, escalonar para 75%-100% da dose no intervalo de duas semanas, caso a toxicidade grau 3 – 4 não recorra. Nestes casos de persistência ou recorrência da mucosite, considerar sempre a cultura das lesões para identificação de vírus herpes.

Cuidados pré-infusionais:

- a) Antes da prescrição do MTX, os pacientes não devem ter sinais de mucosite, diarreia, disfunção hepática ou renal. A leucometria deve ser $> 1500/\text{mm}^3$ e contagem plaquetária deve ser $> 80000/\text{mm}^3$.
- b) Suspensão de sulfa e anti-inflamatórios dois antes e no dia de infusão de MTX.
- c) Se possível, interromper inibidor bomba de prótons dois antes da infusão de MTX.
- d) Hidratação para adequada alcalinização urinária e adequado débito urinário.
- e) Sempre verificar antes do início do tratamento, a disponibilidade de LCV intravenoso na instituição.

Hidratação para adequada alcalinização urinária:

- a) A hidratação pré-infusão de MTX objetiva a obtenção de potencial hidrogeniônico (pH) urinário ≥ 7 .
- b) A infusão da Solução 1 deve ser iniciada duas horas antes do horário previsto para início de infusão de MTX.

Soro Glicosado (SG) 5% 1L/m ² em 1-2h Bicarbonato de sódio 8,4% 40 mL/L
--

Figura 1: Solução 1

- c) Após infusão da solução, garantir de débito urinário seja superior a 70% do volume total infundido. Caso a diurese não seja satisfatória, repetir a hidratação com 1 L/m² com bicarbonato de sódio na concentração de 40 mEq/L em 2 h, podendo-se administrar furosemida na dose de 0,5 mg/kg para adequação de diurese.
- d) Aferição de pH urinário em amostra não estéril de última alíquota de urina. Utilizar aferição de pH urinário por gasômetro.
- e) Não interromper a infusão de Solução 1 até que o pH urinário seja conhecido.
- f) Se o pH urinário estiver abaixo de 7,0 aumentar o bicarbonato de sódio em 12,5 mEq/L.
- g) Após a infusão de nova alcalinização, nova aferição de pH urinário em amostra não estéril de última alíquota de urina. Utilizar aferição de pH urinário por gasômetro.
- h) Iniciar a infusão de MTX se pH urinário ≥ 7 .
- i) Iniciada a infusão de MTX, iniciar e manter infusão concomitante de Solução 2;

Soro Glicofisiológico (SGF) 3-4L/m ² em 24h Bicarbonato de sódio 8,4% 40mL/L Cloreto de potássio 19,1% 8mL/L

Figura 2: Solução 2

- j) Manter a hidratação com Solução 3 em paralelo à infusão de MTX até que a dosagem sérica de MTX seja $\leq 0.1 \mu\text{mol/L}$.
- k) Controle de seriado de peso para evitar sobrecarga hídrica. Se necessário, recorrer à administração de furosemida intravenosa.
- l) Manter aferição de pH urinário a cada micção do paciente.

Terapia fotodinâmica:

- a) Garantir durante toda a internação a administração de terapia fotodinâmica pelo Serviço de Odontologia.

Administração de MTX:

- a) Dez por cento (10%) da dose total de MTX deve ser administrada em solução salina (100-250 mL) em 30 minutos.
- b) Os demais 90% da dose total devem-se administrados nas 23,5 horas subseqüentes em solução salina 500 mL.
- c) Não estender a infusão de MTX além de 24 horas, se houver atrasos na administração da dose total. Desprezar remanescente de MTX se infusão não se encerrar em 24 horas.

Monitorização laboratorial:

- a) Realizar diariamente os exames de creatinina, sódio e potássio séricos durante o resgate com LCV.
- b) Realizar regularmente a dosagem de bilirrubinas e transaminases durante o resgate com LCV.
- c) Realizar a dosagem sérica de MTX diariamente a partir da 42ª hora de início de infusão de MTX até dosagem $\leq 0.1 \mu\text{mol/L}$.

Resgate com ácido fólico:

- a) Iniciar o resgate com LCV na 36ª hora após o início da infusão de MTX, na dose de 15mg/m^2 6/6h.
- b) Manter infusões intravenosas seriadas de LCV de acordo com Quadros 1 e 2, após resultado da dosagem de MTX da hora 42 e 68, respectivamente.

Quadro 1: Posologia de MTX na hora 42

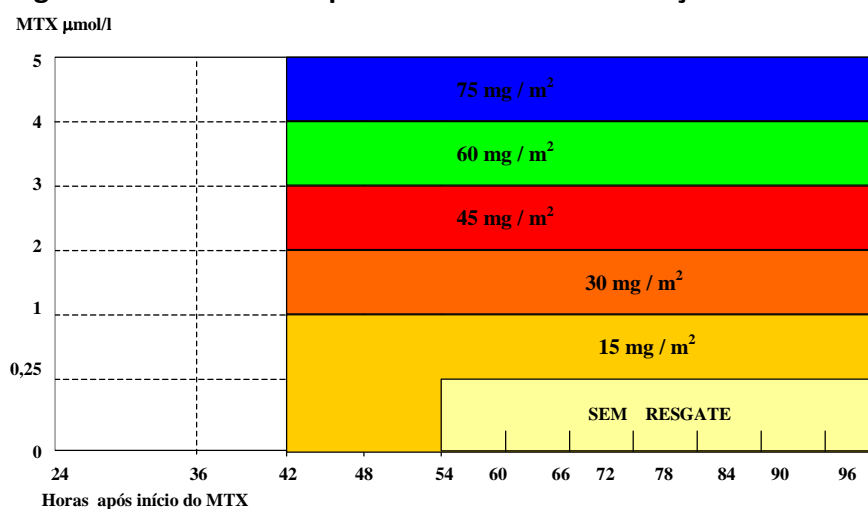
Dosagem sérica de MTX (hora 42)	Dose de LCV
0,25 a 1,0 $\mu\text{mol/L}$	15 mg/m^2 VO (via oral) 6/6 h
1,0 a 2,0 $\mu\text{mol/L}$	30 mg/m^2 VO 6/6 h
2,01 a 3,0 $\mu\text{mol/L}$	45 mg/m^2 VO 6/6 h
3,01 a 4,0 $\mu\text{mol/L}$	60 mg/m^2 VO 6/6 h
4,01 a 5,0 $\mu\text{mol/L}$	75 mg/m^2 VO 6/6 h
> 5,0 $\mu\text{mol/L}$	Cálculo de dose de LCV = concentração ($\mu\text{mol/L}$) x Peso do paciente. Deverá ser administrada por via EV 6/6h

Quadro 2: Posologia de MTX na hora 68

Dosagem sérica de MTX (hora 68)	Dose de LCV
0,2 a 0,5 $\mu\text{mol/L}$	15 mg/m^2 VO 12/12 h
0,51 a 1,0 $\mu\text{mol/L}$	15 mg/m^2 VO 6/6 h
1,01 a 2,0 $\mu\text{mol/L}$	30 mg/m^2 EV 6/6 h
2,01 a 5,0 $\mu\text{mol/L}$	50 mg/m^2 EV 6/6 h
5,01 a 10,0 $\mu\text{mol/L}$	100 mg/m^2 EV 6/6 h

Caso o nível do MTX de $0,1 \mu\text{mol/L}$ não tenha sido alcançado na próxima determinação, seguir Diagrama 1.

Diagrama 1: Dose de LCV para alcance de concentração sérica de MTX < 0,1 µmol/L



Fonte 1: Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda da Criança e do Adolescente; GBTLI-LLA 2009.

c) Promover a diluição de dose de ácido folínico em solução salina (tabela 1).

Tabela 1: Cuidados na Reposição de ácido folínico

Apresentação	Frascos-ampola com 50mg/5ml e 300mg/30ml
Reconstituição	SG 5% ou SF 0,9% (administrar após reconstituição)
Velocidade máxima de administração	15 a 120 minutos (<160mg/minuto) / (risco de hipercalcemia)

8. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

A administração de MTX em altas doses, pela necessidade de monitorização de efeitos adversos tóxicos, requer a monitorização de níveis séricos e administração de antídoto específico deve ser feita durante internação hospitalar.

9. CRITÉRIOS DE MUDANÇA TERAPÊUTICA

Não se aplica.

10. CRITÉRIOS DE ALTA OU TRANSFERÊNCIA

Não se aplica.

11. FLUXOGRAMAS

Não se aplica.

12. MONITORAMENTO

O seguimento pós-alta hospitalar será em consultas ambulatoriais programadas por médico assistente.

13. REFERÊNCIAS

Protocolo de Tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda da Criança e do Adolescente; GBTLI-LLA 2009.

14. HISTÓRICO DE REVISÃO

Versão	Data	Descrição da atualização
1	30/1/2023	Elaboração da 1ª versão do Protocolo (PRT)
2	15/4/2025	Revisão do documento e inserção em novo modelo

15. RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

Elaboração da versão atual (versão 2) – data: 3/2/2025

Rachel Samhan Martins, médica oncologista pediátrica

Leonardo Rodrigues de Oliveira, médico, chefe da Unidade de Hematologia, Hemoterapia e Oncologia (UHHO)

Análise – data: 3/2/2025

Leonardo Rodrigues de Oliveira, chefe da UHHO

Validação técnica – data: 26/2/2025 a 25/3/2025

Ivone Aparecida Vieira da Silva, chefe do Setor de Cuidados Especializados (STESP)

Fernando de Freitas Neves, chefe da Divisão de Gestão do Cuidado (DGC)

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, chefe da Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente

Aprovação – data: 18/3/2025

Luiz Antonio Pertili Rodrigues de Resende, gerente de atenção à saúde

Registro, validação de forma e revisão – data: 15/4/2025

Ana Paula Corrêa Gomes, coordenadora da Comissão de Gestão da Qualidade Documental

Elaboração da versão 1 – data: 30/1/2023

Rachel Samhan Martins, médica oncologista pediátrica

Leonardo Rodrigues de Oliveira, médico, chefe da UHHO

Validação

Ivone Aparecida Vieira da Silva, chefe do STESP

Raquel Bessa Ribeiro Rosalino, chefe do Setor de Gestão da Qualidade substituta

Ivone Helena Rocha, chefe da DGC

Registro, análise e revisão

Ana Paula Corrêa Gomes, chefe da Unidade de Planejamento, Gestão de Riscos e Controles Internos

Aprovação

Patrícia Naves Resende, gerente de atenção à saúde substituta