

PROTOCOLO

HC-UFTM/EBSERH

Administração de Metotrexato em Altas Doses e Resgate com Ácido Folínico em Pacientes Adultos

Versão: 1 | 2024



Hospital de Clínicas



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

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

VALIDAÇÃO TÉCNICA

Marcos Vinicius Rocha, Comissão de Protocolos Assistenciais Multiprofissionais
Ivone Aparecida Vieira da Silva, Setor de Cuidados Especializados
Fernando de Freitas Neves, Divisão de Gestão do Cuidado

REGISTRO, VALIDAÇÃO DE FORMA E REVISÃO

Ana Paula Corrêa Gomes, Comissão de Gestão da Qualidade Documental

APROVAÇÃO

Murilo Antonio Rocha, Gerência de Atenção à Saúde

Data da emissão: 30/12/2024

Código do documento: PRT.UHHO.001

ISBN:

*Cópia eletrônica não controlada. Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. © 2024, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados
www.ebserh.gov.br*



Hospital de Clínicas



1 OBJETIVO

Nortear os cuidados previstos na terapia de administração de metotrexato (MTX) em altas doses e o resgate com ácido fólnico para pacientes adultos assistidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC-UFTM), terapia componente de protocolos de quimioterapia curativa de leucemia linfoblástica aguda, linfomas não-Hodgkin de alto grau e profilaxia/terapia de linfoma não-Hodgkin de alto grau em sistema nervoso central.

2 DEFINIÇÃO DE ALTAS DOSES DE MTX

- Altas doses de MTX são consideradas quando a dose total de MTX for $\geq 3 \text{ g/m}^2$.
- a) Ajuste de dose total de MTX se disfunção renal:

Quadro 1. Ajuste de dose de acordo com clearance de creatinina (ClCr) em primeira infusão de MTX

ClCr (ml/min)	Dose prevista
> 80	100%
50-80	50%
< 50	Não administrar

Quadro 2. Ajuste de dose de acordo com ClCr em ciclos subsequentes de infusão de MTX

ClCr (ml/min)	Dose prevista
> 50	100%
< 50	Não administrar

- b) Ajuste de dose total de MTX se disfunção hepática:

Quadro 3. Ajuste de dose de acordo com nível sérico de aspartato aminotransferase (AST) em primeira infusão de MTX

AST	Bilirrubina total	Dose prevista
< 180	< 2,9	100%
> 180 (ou)	2,9-5 (ou)	50%
-	> 5	Não administrar

3 CUIDADOS PRÉ-INFUSIONAIS

- a) Suspensão de sulfa e de anti-inflamatórios dois antes e no dia de infusão de MTX;
- b) Se possível, interromper inibidor bomba de prótons dois antes da infusão de MTX;
- c) Hidratação para a adequada alcalinização urinária e o adequado débito urinário;
- d) Sempre verificar antes do início do tratamento, a disponibilidade de ácido fólnico intravenoso na instituição.

4 HIDRATAÇÃO PARA A ADEQUADA ALCALINIZAÇÃO URINÁRIA

- a) A hidratação pré-infusão de MTX objetiva a obtenção de pH urinário $\geq 7,2$;
- b) A infusão da Solução 1 deve ser iniciada duas horas do horário previsto para início de infusão de MTX;

<p>SOLUÇÃO 1: SG 5% 1 L/m² em 1-2hs Bicarbonato de sódio 8,4% 40 mL/L</p>

- c) Após infusão da solução, garantir de débito urinário seja superior a 70% do volume total infundido. Se o débito urinário for menor, inferior a 70% do previsto, administrar furosemida intravenosa;
- d) Aferição de pH urinário em amostra não estéril de última alíquota de urina. Utilizar aferição de pH urinário analisado por gasômetro;
- e) Não interromper a infusão de Solução 1 até que o pH urinário seja conhecido;
- f) Se falha na obtenção de pH urinário $\geq 7,2$, promover a infusão de Solução 2;

SOLUÇÃO 2:
Soro Ringer Lactato 1L em 1h
Bicarbonato de sódio 8,4% 60 mL/L

- g) Após infusão de Solução 2, nova aferição de pH urinário em amostra não estéril de última alíquota de urina. Utilizar aferição de pH urinário analisado por gasômetro;
- h) Não interromper a infusão de Solução 2 até que o pH urinário seja conhecido;
- i) Iniciar a infusão de MTX se pH urinário $\geq 7,2$. A critério médico, o início da infusão de MTX pode ser iniciada se pH urinário entre 7,0-7,2;
- j) Iniciada a infusão de MTX, iniciar e manter infusão concomitante de Solução 3;

SOLUÇÃO 3:
SGF 3-4 L/m² em 24hs
Bicarbonato de sódio 8,4% 40 mL/L
KCl 19,1% 8 mL/L

- k) Manter hidratação com Solução 3 em paralelo à infusão de MTX até que a dosagem sérica de MTX seja $\leq 0.1\mu\text{mol/L}$.
- l) Controle de seriado de peso para evitar sobrecarga hídrica. Se necessário, recorrer à administração de furosemida intravenosa ou ajuste de infusão de Solução 3;
- m) Aferição diária de pH urinário para a garantia de manutenção de alcalinização urinária.

5 TERAPIA FOTODINÂMICA

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

6 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 subsequentes em solução salina 500mL;
- c) Não estender a infusão de MTX além de 24 horas, se houver atrasos na administração da dose total. Desprezar solução remanescente de MTX se infusão não se encerar em 24 horas.

7 MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL

- a) Realizar diariamente os exames de creatinina, sódio e potássio séricos durante resgate com ácido folínico;
- b) Realizar regularmente a dosagem de bilirrubinas e transaminases durante o resgate com ácido folínico;

- c) Realizar a dosagem sérica de MTX diariamente a partir da 48ª hora de início de infusão de MTX até dosagem $\leq 0.1\mu\text{mol/L}$.

8 RESGATE COM ÁCIDO FOLÍNICO

- a) Iniciar o resgate com ácido folínico na 36ª hora após o início da infusão de MTX;
b) Manter as infusões intravenosas seriadas de ácido folínico de acordo com Quadro 4.

Quadro 4. Posologia de MTX de acordo com nível sérico

Time after starting MTX	MTX plasma concentration (micromol/litre)				
	<0.1	0.1-2	2-20	20-100	>100
48h	None ^a	15mg/m ² q6h ^b	15mg/m ² q6h	10mg/m ² q3h	100mg/m ² q3h
72h	None	15mg/m ² q6h	10mg/m ² q3h	100mg/m ² q3h	1g/m ² q3h
96h	None	15mg/m ² q6h	10mg/m ² q3h	100mg/m ² q3h	1g/m ² q3h
120h ^c	None	15mg/m ² q6h	10mg/m ² q3h	100mg/m ² q3h	1g/m ² q3h

Fonte: Guideline for the administration of Intravenous High-Dose Methotrexate Regimen for administration of high-dose methotrexate – UKAAL 14 Protocol - v5.0 20.07.12 (Appendix 15). 2012.

- c) Promover a diluição de dose de ácido folínico em solução salina de acordo com Quadro 5.

Quadro 5. Cuidados para reposição de ácido folínico

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

As profilaxias primárias anti-infecciosas previstas para os principais cânceres hematológicos e cenários de terapia são delineadas na Quadro 6 a seguir.

Quadro 6. Cuidados para reposição de ácido folínico

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

9 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Este protocolo aplica-se a todos os pacientes com idade superior a 14 anos que requeiram terapia com MTX em altas doses no HC-UFTM.

10 ATRIBUIÇÕES, COMPETÊNCIAS E RESPONSABILIDADES

Este protocolo norteia a atividade de médicos na prescrição e cuidados de pacientes adultos que requeiram terapia de altas de MTX no HC-UFTM.

11 MONITORAMENTO

Não se aplica.

12 REFERÊNCIAS

1. Guideline for the administration of Intravenous High-Dose Methotrexate Regimen for administration of high-dose methotrexate – UKAAL 14 Protocol - v5.0 20.07.12 (Appendix 15). 2012.
2. High Dose Methotrexate for Leukaemia and Lymphoma. Cancer Center NHS Foundation. version nº 1.0. 2021.

13 HISTÓRICO DE ELABORAÇÃO/REVISÃO

Versão	Data	Descrição da atualização
1	30/12/2024	Elaboração da 1ª versão do Protocolo (PRT)

14 RESPONSÁVEIS PELO DOCUMENTO

Elaboração da versão atual – data: 8/10/2024

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

Validação técnica – data: 16/10/2024

Marcos Vinicius Rocha, membro validados da Comissão de Protocolos Assistenciais Multiprofissionais (CPAM)

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

Fernando de Freitas Neves, chefe da Divisão de Gestão do Cuidado

Registro, validação de forma e revisão – data: 30/12/2024

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

Aprovação – data: 6/12/2024

Murilo Antonio Rocha, gerente de atenção à saúde substituto