



INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA - IMIP

PROGRAMA DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIBIC - IMIP/CNPq - 2020/2021

**METOTREXATO EM ALTAS DOSES NO TRATAMENTO DE
CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA:
MONITORIZAÇÃO DE NÍVEL SÉRICO E FATORES
ASSOCIADOS À TOXICIDADE**

Artigo científico submetido como parte dos requisitos da conclusão do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq/IMIP) no ano de 2020/2021

Autora: Larissa Vasconcelos Alencar Coelho

Orientadores: Mecneide Mendes Lins e Maria Júlia Gonçalves de Mello

Colaboradores: Alécia Nicole Medeiros Coelho, Caio Teodoro Ramos Cabral Angelim

Frazão, Guilherme Luís Santos Souza, Guilherme Torres Lisboa Furtado

RECIFE – PE

Autores

Larissa Vasconcelos Alencar Coelho

Acadêmica do 10º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Tel.: (87) 9.9807-6750

E-mail: larissavacoelho@gmail.com

Alécia Nicole Medeiros Coelho

Acadêmica do 10º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Tel.: (87) 9.9935-8577

E-mail: nicolecoelho07@hotmail.com

Caio Teodoro Ramos Cabral Angelim Frazão

Acadêmico do 3º período do curso de Medicina da Faculdade Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE).

Tel.: (87) 9.9998-3579

E-mail: caioeteorofraza@gmail.com

Guilherme Torres Lisboa Furtado

Acadêmico do 10º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. (FPS). Tel.: (81) 9.92183412

E-mail: guilhermetlfurtado@gmail.com

Guilherme Luis Santos Souza

Acadêmico do 8º período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

Tel.: (87) 9.9666-3363.

E-mail: guilhermelssouza1@gmail.com

Orientadora e coorientadora:

Mecneide Mendes Lins

Médica Pediatra. Doutora em Oncologia pelo INCA. Coordenadora da Oncologia Pediátrica do IMIP.

Tel.: (81) 9.88350444

E-mail: mecneide.mendes@gmail.com

Maria Júlia Gonçalves de Mello

Médica Pediatra. Doutora em Medicina Tropical pelo Centro de Ciências da Saúde da UFPE. Docente de e pesquisadora do programa de Pós-Graduação do IMIP.

Tel.: (81) 9.87393427.

E-mail: mjuliagmello@gmail.com

ARTIGO ORIGINAL

METOTREXATO EM ALTAS DOSES NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: MONITORIZAÇÃO DE NÍVEL SÉRICO E FATORES ASSOCIADOS À TOXICIDADE

HIGH-DOSE METHOTREXATE IN TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: SERUM LEVEL MONITORING AND TOXICITY-ASSOCIATED FACTORS

Larissa Vasconcelos Alencar Coelho¹, Alécia Nicole Medeiros Coelho¹, Guilherme Torres Lisboa Furtado¹, Guilherme Luís Santos Souza¹, Caio Teodoro Ramos Cabral Angelim Frazão², Mecneide Mendes Lins³, Maria Júlia Gonçalves de Mello³

1. Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) Av. Mal. Mascarenhas de Moraes, 4861, Recife - PE, Brasil. CEP: 51150-000; 2. Faculdade Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco (FCM/UPE). Tv. Jackson Pollock – Santo Amaro, Recife - PE, Brasil. CEP: 52171-011; 3. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300, Recife - PE, Brasil. CEP: 50070-550

RESUMO

Objetivo: Descrever a toxicidade do HDMTX de acordo com a sua dosagem sérica em crianças em tratamento de LLA. **Método:** Estudo transversal, com pacientes menores de 21 anos com LLA tratados na oncologia pediátrica do IMIP, de março de 2020 a maio de 2021. Foram avaliados parâmetros clínicos e laboratoriais de toxicidade, nível sérico de MTX após infusão e esquema de resgate com leucovorin (LCV). Realizou-se análise no Stata 13.0 e as variáveis contínuas apresentadas como medidas de tendência central, as categóricas como distribuição de frequência, sendo utilizado o teste qui-quadrado para verificar associações. **Resultados:** Foram analisados 221 ciclos de HDMTX em 85 pacientes – 76,5% LLA-B e 23,5% LLA-T. A média de idade foi 7,4 anos e 68,2% eram do sexo masculino. A toxicidade mais encontrada foi a hematológica (neutropenia e plaquetopenia) e dentre as clínicas, mucosite e febre. Houve retardo na excreção do MTX em 30 ciclos, desses, 18 evoluíram com aumento relativo de creatinina. **Conclusão:** Observou-se maior incidência de toxicidade hematológica nos ciclos que infundiram 5g/m² em 24h. Uma minoria de ciclos apresentou retardo na eliminação do MTX, porém a maioria desses ciclos apresentou elevação de creatinina. Quando comparada ao nível sérico de MTX na hora 42, os valores de creatinina, isoladamente, não foram bons preditores de toxicidade.

Palavras-chave: Metotrexato; Leucovorina; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Criança.

ABSTRACT

Objective: Describe the toxicity of HDMTX according to its serum dosage in children being treated for ALL. Method. **Methods:** Cross-sectional study with patients under 21 years of age with ALL treated in the pediatric oncology of IMIP, from March 2020 to May 2021. Clinical and laboratory parameters of toxicity, serum MTX level after infusion and rescue scheme with LCV were evaluated. An analysis was performed using Stata 13.0 and continuous variables presented as measures of central tendency, categorical variables as frequency distribution, using the chi-square test to verify associations. **Results:** 221 HDMTX cycles were analyzed in 85 patients – 76.5% ALL-B and 23.5% ALL-T. The mean age was 7.4 years and 68.2% were male. 170 cycles had neutropenia, 77 thrombocytopenia, 53 mucositis, 18 fever, 2 rash, 2 seizures, and 10 neutropenic fever. There was a delay in the excretion of MTX in 30 cycles, of which 18 evolved with a relative increase in creatinine. **Conclusions:** There was a higher incidence of hematological toxicity in cycles that infused 5g/m² in 24h. A minority of cycles had delayed MTX clearance, but most of these cycles had elevated creatinine. When compared to the serum MTX level at hour 42, creatinine values alone were not good predictors of toxicity.

Key words: Methotrexate; Leucovorin; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma; Child.

INTRODUÇÃO

Os antagonistas do folato foram um dos primeiros agentes antineoplásicos a serem produzidos. Em 1948, foi produzida a aminopterina para o tratamento de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) em crianças, obtendo-se, com sucesso, a remissão da doença. Subsequentemente, a molécula foi chamada de metotrexato (MTX) tornando-se o antifolato-padrão no tratamento da LLA. No entanto, esse quimioterápico tem alta toxicidade para outros órgãos e sistemas que podem ser em parte minimizados pelo uso do antagonista específico, o ácido folínico ou leucovorin (LCV).^{1,2}

A LLA é a leucemia mais comum na infância, com maior incidência em crianças na faixa etária entre 1 e 4 anos e discreto predomínio do sexo masculino. No Brasil, a incidência mediana de leucemia em menores de 15 anos no período de 1997 a 2004, obtida a partir de 14 centros de Registro de Câncer de Base Populacional (RCBO) nas diversas regiões, foi 55,3/milhão de pessoas nesta faixa etária. No Recife, a incidência foi 55,8/milhão, semelhante a mediana de incidência para o Brasil.³

A LLA infantil responde de maneira eficiente à quimioterapia, com chance de cura em torno de 90% nos países com alta renda. Um dos fatores responsáveis por esse aumento na sobrevida foi a instituição do MTX no tratamento. Em Recife, a sobrevida das crianças em um centro de referência passou de 32%, na década de 80, para 63% no início do século XXI³, sendo este fármaco altamente efetivo quando utilizado em altas doses (HDMTX) (dosagem de MTX $\geq 1 \text{ g/m}^2$), uma vez que age inibindo a proliferação celular.^{4,5}

O MTX age inibindo as enzimas di-hidrofolato redutase (DHFR) e timidilato sintetase (TS) acarretando a inibição de precursores de DNA, purinas e timidinas. Isso afeta as células que estão na fase S da divisão celular, erradicando as células neoplásicas.

Entretanto, não atua de forma seletiva, danificando também células saudáveis, particularmente as de crescimento rápido.^{6,7}

Dessa forma, os principais órgãos acometidos por toxicidade são: rins, devido à precipitação nos túbulos renais, induzindo lesão tubular e declínio da taxa de filtração glomerular (TFG);^{5,7} trato gastrintestinal, cursando com náuseas, vômitos, anorexia e mucosites – manifestadas como lesões erosivas e/ou ulcerativas, que causam dor leve a grave – e hemorragia digestiva grave, efeitos resultantes de inibição da regeneração de células epiteliais além de liberação de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio que exacerbam o dano vascular;⁸ pulmões, clinicamente apresentado por tosse não produtiva e dispneia;⁹ sistema hematopoiético, laboratorialmente identificado por anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia decorrentes de mielossupressão e anemia megaloblástica.¹⁰ Ademais, há toxicidade hepática revelada por elevação das enzimas hepáticas (TGO e TGP), fosfatase alcalina e bilirrubina, além de alterações histológicas, como fibrose e cirrose¹⁰; síndromes neurológicas agudas também foram observadas, resultantes de desmielinização transitória ou acidente vascular cerebral embólico. Cefaleia intensa, rigidez de nuca, vômitos e febre, paralisia dos nervos cranianos, convulsões e coma também são citados como alterações neurológicas.^{5,11,12,13,14}

Os efeitos supracitados são, em sua maioria, proporcionais às doses administradas do MTX. Fatores como idade, sexo, subtipo da leucemia, área de superfície corporal, função renal e hepática e contagem das células sanguíneas também influenciam no desenvolvimento de toxicidade.⁴ Portanto, faz-se necessário correlacionar tais fatores com a dosagem sérica do MTX, para identificar os pacientes que estão em risco de toxicidade grave e, assim, intervir precocemente.¹²

Para diminuir tais manifestações é indispensável a administração de LCV, o qual resgata as células da toxicidade induzida pelo MTX, por um mecanismo ainda não bem elucidado, reabastecendo o suprimento de folatos reduzidos da célula. Já foram documentadas melhoras da mucosite, dos problemas hepáticos e das alterações bioquímicas após o uso de ácido folínico em pacientes com LLA que foram submetidos ao MTX em altas doses.^{4,5}

Pelo exposto, faz-se necessário estabelecer um número adequado de doses de LCV no tratamento de crianças com LLA de acordo com o nível sérico de MTX, visto que a concentração plasmática é utilizada como preditora de sua toxicidade. A redução dos sintomas proporciona uma melhor adesão ao tratamento e melhora a qualidade de vida do paciente durante a terapia.

MÉTODOS

Estudo tipo corte transversal realizado em um serviço de oncologia pediátrica de um hospital terciário no nordeste do Brasil (IMIP, Recife). Foram analisados ciclos de HDMTX implementados em pacientes com idade menor ou igual a 20 anos e diagnosticados com LLA, no período de março de 2020 a maio de 2021. Foram excluídas as crianças que iniciaram tratamento em outro serviço ou foram transferidas.

Os participantes foram identificados a partir de planilha existente no serviço e avaliadas variáveis biológicas (idade e sexo), clínicas e laboratoriais. O tipo de LLA foi classificado de acordo com a imunofenotipagem e o risco de recidiva, o qual foi subdividido entre alto e baixo risco, sendo esse último subdividido em risco especial e intermediário de acordo com o protocolo do serviço.

Os pacientes foram submetidos ao protocolo de tratamento oncológico RELLA.¹⁵ No intuito de reduzir os efeitos da toxicidade, é realizado hidratação com soro glicosado

(SG) a 5% e alcalinização com 40 mEq/L de bicarbonato de sódio. Pacientes LLA células B derivada de baixo risco realizaram infusão intravenosa HDMTX 2,5g/m² em 4 horas e os de alto risco 5g/m², sendo 25% da dose administrada em 30 minutos em SG a 5% + 40 mEq NaHCO₃/L na velocidade de 100 ou 150 ml/m²/hora para ambos os grupos. Para os pacientes LLA células T derivada foi feito 5g/m² de MTX e a administração realizada em perfusão intravenosa durante 24 horas. O pH urinário foi mantido $\geq 6,5$, e foi monitorado a cada diurese durante a infusão. A hidratação foi mantida durante todo o período com quota hídrica de 2,5L/m² com alcalinização. O resgate com LCV foi iniciado 36 horas após início da infusão de HDMTX na dose de 15 mg/m² intravenoso (IV), e repetido a cada 6 horas por um máximo de 8 doses para as crianças classificadas como de alto risco e 5 doses para aquelas de baixo risco. Esse resgate pôde ser alterado na hora 42 de acordo com o valor de MTX sérico, na unidade de $\mu\text{mol/L}$.

A toxicidade do HDMTX foi avaliada até 7 a 10 dias do início do tratamento quimioterápico de acordo com a presença de anemia (Hemoglobina < 11,5 g/dL), neutropenia (< 1600 neutrófilos/mm³), plaquetopenia (< 140.000 plaquetas/mm³), presença de mucosite, *rash* cutâneo, febre, neutropenia febril e convulsão. Os graus de toxicidade hematológica e de mucosite foram graduados de acordo com o *National Cancer Institute* (NCI).¹⁶ A toxicidade renal foi avaliada de acordo com o cálculo do aumento relativo da creatinina entre os valores pré-infusão e os valores das horas 36 ou 42 pós início de infusão dividido pelos valores pré-infusão. Aumentos $\geq 30\%$ são relacionados ao maior risco de toxicidade. O retardo da excreção de MTX é definido como dosagem $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ na hora 42 podendo determinar mudança no esquema de resgate do LCV.

Os dados digitados em planilha Excel® foram analisados no programa Stata® v.13. e apresentados em tabelas com distribuição de frequência para as variáveis

categóricas e medidas de tendência central para as variáveis contínuas. Utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson para avaliar associação entre proporções considerando como nível de significância o p valor inferior a 5% ($p < 0,05$).

O estudo foi realizado com base em banco de dados secundários e só foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do IMIP com o CAAE nº 40875620.1.0000.5201. Os pesquisadores declaram não haver conflito de interesses.

RESULTADOS

Foram analisados 221 ciclos de HDMTX em 85 pacientes. Desses, 65 (76,5%) tinham o diagnóstico de LLA tipo célula B derivada e 20 (23,5%) LLA-T derivada. Dados referentes à idade e à classificação de risco de acordo com a imunofenotipagem da LLA estão apresentados na tabela 1. Para todos os pacientes, os extremos de idade foram 6 meses e 20 anos, com média de 7,4 anos e 58 (68,2%) pacientes eram do sexo masculino. Quanto à classificação de risco, 33 (38,8%) foram identificados como baixo risco (risco especial e risco intermediário) e 52 (61,2%) como alto risco.

Na Tabela 2 está descrita a toxicidade do NCI do metotrexato em relação às doses utilizadas em cada ciclo e o tempo de infusão. Do total de ciclos, 87 (39,4%) receberam 2,5 g/m² de MTX e 134 (60,6%) receberam 5 g/m². Considerando a toxicidade a partir do grau I, dentre os ciclos que fizeram 2,5 g/m² de MTX, 72,4% apresentaram neutropenia; 10,5% plaquetopenia; 16% mucosite grau 1 ou 2; e uma minoria de ciclos evoluiu com convulsão e neutropenia febril. A toxicidade dos ciclos que fizeram 5 g/m² variou de acordo com o tempo de infusão. Daqueles que fizeram em 4h, 78% apresentaram neutropenia; 37,8% plaquetopenia; 22% mucosite grau 1 ou 2; 9,6% evoluíram com neutropenia febril e nenhum ciclo apresentou convulsão. Já nos que

fizeram em 24h, 82,7% apresentaram neutropenia; 55,8% plaquetopenia; 40,4% mucosite grau 1 ou 2; 9,6% evoluíram com neutropenia febril e em nenhum ciclo foi constatado convulsões.

Na tabela 3, cada ciclo foi classificado de acordo com o maior grau de toxicidade hematológica observada, sendo a mais predominante a toxicidade grau III (38%).

Em 181 ciclos não houve retardo na excreção do MTX e, portanto, não foi modificado o esquema de resgate do LCV (Tabela 4). Entre os que apresentaram excreção retardada e receberam 5g/m² de MTX, 42,3% fizeram infusão em 24 horas e 5,3% em 4 horas e essa diferença foi estatisticamente significativa (p<0,001). Dos que fizeram dose de 2,5 g/m², 4,6% evoluíram com lentificação na excreção. (Tabela 4)

Na tabela 5, o nível sérico de MTX na hora 42 foi correlacionado com a toxicidade renal e com o esquema de resgate com LCV. Dentre os que não evoluíram com retardo na excreção, 84 apresentaram aumento relativo de creatinina, sendo 4 com aumento relativo $\geq 30\%$. Em relação aos que demonstraram lentificação na excreção, os 6 ciclos que apresentaram nível sérico de MTX ≥ 5 evoluíram com aumento relativo da creatinina, sendo 5 com aumento $\geq 30\%$. (Tabela 5)

Ao todo, 30 ciclos necessitaram de modificações no resgate com LCV, sendo que 16 ciclos necessitaram de aumento para 30mg/m², todos esses 16 ciclos receberam dose de 5g/m²; 3 ciclos tiveram aumento do resgate para 45mg/m², também todos os 3 ciclos realizaram infusão de 5g/m². Precisou-se realizar modificação do resgate para 60mg/m² em 4 ciclos, sendo 1 ciclo realizando 5g/m² e 3 ciclos com 2,5g/m²; apenas 1 ciclo precisou de mudança de protocolo para 75mg/m², tendo esse ciclo realizado 5g/m². Dos ciclos com nível sérico de MTX na hora 42 ≥ 5 , todos receberam dose 5g/m². (Tabela 5)

DISCUSSÃO

Apesar de o metotrexato ser um excelente quimioterápico no tratamento da LLA, quando utilizado em altas doses traz risco de toxicidade a diversos sistemas e, por isso, a prevenção desse efeito ainda é um importante objeto de estudo no intuito de melhorar a conduta terapêutica e a qualidade de vida dessas crianças.

No presente estudo, foram avaliados 85 pacientes com LLA, a maioria do tipo célula B derivada, do sexo masculino e com a média de idade dos pacientes de 7,4 anos. Tais dados coincidem com a incidência descrita na Literatura.¹⁷

A toxicidade foi avaliada no período de até 10 dias após a infusão. O efeito adverso mais encontrado em nosso estudo foi a toxicidade hematológica, o que coincide com o resultado encontrado por Totadri et. al ao avaliar 284 ciclos de HDMTX na Índia.¹⁸ Em nossos ciclos, a anemia foi a mais incidente (97,7%), seguido de neutropenia (84,1%) e plaquetopenia (34,8%). Outro evento relatado foi a mucosite, presente em apenas 24% dos ciclos, sendo mais comum nos que fizeram infusão de 5 g/m² em 24h. Isso diverge de alguns estudos, como o de Valer et. al¹⁹, que evidenciou mucosite em 74,9% dos seus 255 ciclos. Tal divergência pode ser explicada pois todos os pacientes do nosso serviço são submetidos a laserterapia profilática antes e após a infusão, fazendo acompanhamento conjunto com a odontologia do hospital.

Em nossa análise, foi constatado que os ciclos que implementaram MTX na dose 5 g/m² em 24h apresentaram maior retardo na excreção da droga quimioterápica, quando comparado aos que realizaram 5 g/m² em 4h.

Em relação à toxicidade renal, 105 ciclos (47,51%) apresentaram um aumento na creatinina sérica do valor basal pré-infusão, e em apenas 12 ciclos (5,42%) houve um aumento relativo $\geq 30\%$. Dos 30 ciclos que apresentaram excreção de MTX ≥ 1 na hora 42 – hora em que o protocolo do resgate com LCV pode ser modificado –, 18 (60%)

demonstraram aumento relativo da creatinina e apenas 8 ciclos apresentaram aumento \geq 30%. Além disso, dos ciclos que não evidenciaram retardo na excreção de MTX, 84 evoluíram com aumento relativo da creatinina. Tais achados sugerem que a dosagem de creatinina, isoladamente, não é uma boa preditora de toxicidade quando comparada à dosagem sérica do quimioterápico, já que o aumento relativo dessa escória nitrogenada não manteve boa correlação com o nível sérico de MTX na hora 42.

Todavia, vale destacar que, como publicado por Yang et. al²⁰ e Dhingra et. al²¹, em locais onde não há disponibilidade de dosagem sérica de MTX, por dificuldades estruturais, a dosagem de creatinina sérica pode ser utilizada para prever toxicidade quimioterápica e orientar mudanças de protocolo em resgate. Salienta-se ainda a importância de levar em consideração outros parâmetros, os quais não foram avaliados em nosso estudo e podem interferir na eliminação do MTX, tais como albumina, pH urinário, nível de hidratação, alcalinização e interação com outras drogas, como já pontuado por Xu e colaboradores²².

Analisando os 6 ciclos que apresentaram MTX \geq 5 na hora 42, pode-se inferir que quanto maior o esquema de dosagem implementado, maior o risco de retardo na excreção e maiores as alterações em valores laboratoriais de creatinina, já que todos esses ciclos demonstraram elevação de creatinina em relação aos valores de base pré-infusão, sendo que 4 demonstraram aumento maior ou igual 30%. Esses pacientes, portanto, possuem um maior risco de impregnação de MTX em órgãos alvos. Tal fato foi observado, visto que todos os pacientes desses 6 ciclos apresentaram anemia, sendo que 66,7% dos ciclos apresentando níveis hematimétricos tóxicos gradados nos graus 2 e 3 (NCI); 66,7% apresentaram algum grau de toxicidade plaquetária; 50% apresentou toxicidade neutrofílica grau 4 (NCI) e, por fim, 50% desses pacientes apresentaram mucosite durante os ciclos.

Apesar do pequeno número amostral, tal fato encontra respaldo em artigos já publicados, como o realizado em um Hospital Universitário Pediátrico da China²², que evidenciou maior incidência de mucosite e alterações plaquetárias, importantes indicadores de toxicidade, em pacientes que, durante o tratamento com MTX, evoluíram com retardo na sua excreção.

CONCLUSÕES

No presente estudo, a maioria dos pacientes haviam recebido diagnóstico de LLA células B derivada e eram do sexo masculino. Foi observado maior incidência de toxicidade hematológica nos ciclos que infundiram 5g/m², sobretudo nos pacientes que realizaram infusão em 24h, sendo neutropenia, anemia e plaquetopenia as mais frequentes. Quanto à toxicidade em outros sítios, mucosites graus 1 e 2 foram as mais vistas. Considerando o maior grau de toxicidade em cada ciclo, o grau III do NCI foi o mais encontrado.

Uma minoria de ciclos apresentou retardo na eliminação do MTX na hora 42, porém a maioria desses ciclos apresentou elevação de creatinina a partir de valores basais pré-infusão e, nesses ciclos, houve necessidade de mudança no resgate com LCV. Uma menor parte dos ciclos, portanto, teve MTX < 1 na hora 42, nos quais menos da metade evoluíram com aumento relativo de creatinina, não havendo, por fim, mudança nos protocolos de resgate com LCV.

Quando comparada ao nível sérico de MTX na hora 42, os valores de creatinina, isoladamente, não foram bons preditores de toxicidade.

AGRADECIMENTOS

À equipe de oncologia pediátrica do IMIP e a todos os pacientes envolvidos no estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farber S, Diamond LK, Mercer RD. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-amethopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*. 1948; 238(23): 787–793.
2. Chabner B, Longo D. Antifolatos. In: *Manual de Oncologia do Harrison*. 2ª. Porto Alegre: AMGH; 2015. p. 54–60.
3. Lins MM. Perfil epidemiológico, incidência, mortalidade e sobrevida de crianças e adolescentes com leucemias em Pernambuco [tese]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira; 2017.
4. Li X, Sui Z, Jing F, et al. Identifying risk factors for high-dose methotrexate-induced toxicities in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6265-6274.
5. Freedman AS, Pappo AS, Disclosures C. Definition of high-dose methotrexate. UpToDate [internet] 2019 [acesso em 04 jun 2020]. 1-32. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate#>
6. Barbisan F. Efeito farmacogenético e farmacogenômico do Metotrexato na resposta citotóxica de células mononucleares periféricas do sangue. [dissertação]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2014. Disponível em:

<https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/9011/BARBISAN%2CFERNANDA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev.* 1977;4(2):87-101.
8. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2005;100(1):52–62.
9. Imokawa S, Colby T V., Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: Review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000;15(2):373–81.
10. Alves JANR, de Magalhães Fialho SC, Morato EF, et al. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(2):138-140.
11. Packer RJ, Grossman RI, Belasco JB. High dose systemic methotrexate-associated acute neurologic dysfunction. *Med Pediatr Oncol.* 1983;11(3):159-161.
12. Motta XM. Monitoramento da toxicidade do metotrexato em esquema de altas doses no tratamento de osteossarcoma. Salvador, Bahia: Universidade do Estado da Bahia (UNEB); 2010. Disponível em http://bvsm.sau.gov.br/bvs/premio_medica/2010/mencoes/trabalho_completo_milena_motta_xavier.pdf (Acesso em 13 maio 2020).
13. Igualada J, Romero G, Cifuentes T. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Rev Clínica Med Fam.* 2016;9(3):159–66.
14. Jaime-Fagundo JC, Forrellat-Barrios M, Arencibia-Núñez A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. *Rev Cuba Hematol Inmunol y*

- Hemoter.* 2012;28(3):246-252. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n3/hih06312.pdf>>. (Acesso em 13 maio 2020)
15. Pedrosa F, Coustan-Smith E, Zhou Y, et al. Reduced–dose intensity therapy for pediatric lymphoblastic leukemia: long-term results of the Recife RELLA05 pilot study. *Blood.* 2020;135(17):1458-1466.
 16. U.S. Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [online]. Estados unidos da América; 2017 [acesso em 18 set 2021]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
 17. Vaishnavi K, Bansal D, Trehan A, Jain R, Attri SV. Improving the safety of high-dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin. *Pediatr Blood Cancer* [online]. 2018 [acesso em 18 set 2021]; 65: 1-6; Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.27241>
 18. Totadri S, Srinivasan HN, Joseph LL, Boddu D, Mathew LG, John R. A single assessment of methotrexate levels at 42 hours permits safe administration and early discharge in children with lymphoblastic lymphoma and leukemia receiving high-dose methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021 [acesso em 18 set 2021]; 38(5): 434-443. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08880018.2020.1863535>
 19. Valer JB, Curra M, Gabriel AF, Schmidt TR, Ferreira MBC, Roesler R, Evangelista JMC, Martins MAT, Gregianin L, Martins MD. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *Int J Paediatr*

- Dent. 2021 [acesso em 18 set 2021]; 31(2): 238-246. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ipd.12718>
20. Yang SL, Zhao FY, Song H, Shen DY, Xu XJ. Methotrexate Associated Renal Impairment Is Related to Delayed Elimination of High-Dose Methotrexate. *ScientificWorldJournal*. 2015; 2015: 1-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/751703>
21. Dhingra H, Kalra M, Mahajan A. Safe administration of high-dose methotrexate with minimal drug level monitoring: Experience from a center in north India. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 [acesso em 18 set 2021]; 67 (11): 1-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.28394>
22. Xu W, Tang Y, Song H, Shi S, Yang S. Retrospective study on elimination delay of methotrexate in high-dose therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia in China. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 [acesso em 18 set 2021]; 29 (10): 688-693. Disponível em: [10.1097/MPH.0b013e31814d6777](https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31814d6777)

Tabela 1. Distribuição dos 85 pacientes com LLA de acordo com características clínicas e da imunofenotipagem. Oncologia pediátrica. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2020 -2021.

DIAGNÓSTICO	LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA		TODOS OS PACIENTES N (%)
	CELULA B DERIVADA N (%)	CELULA T DERIVADA N (%)	
PACIENTES	65 (76,5)	20 (23,5)	85
Ciclos de HDMTX	169 (76,5)	52 (23,5)	221
Idade no início do estudo (anos)			
• Extremos	0,5 - 20	2 - 17	0,5-20
• Média ± desvio padrão	6,5 ± 4,8	10,1 ± 4,4	7,4 ± 4,9
• Mediana; intervalo interquartil	5,0; 3-9	11,5; 6,5-13	6,0; 3-12
Faixa etária (anos)			
• <3	23 (35,4)	2 (10)	25 (29,4)
• 3 a 9	26 (40)	6 (30)	32 (37,7)
• ≥10	16 (24,6)	12 (60)	28 (32,9)
Sexo			
• Masculino	40 (61,5)	18 (90)	58 (68,2)
• Feminino	25 (38,5)	2 (10)	27 (31,8)
Classificação de Risco de HDMTX por paciente			
• Risco especial	17 (26,2)	---	17
• Risco intermediário	16 (24,6)	---	16
• Alto risco	32 (49,2)	20 (100)	52

HDMTX, Alta dose de Metotrexato

Tabela 2. Toxicidade do Metotrexato de acordo com a dose e tempo de infusão, grau de toxicidade hematológica do NCI e sinais e sintomas. Oncologia pediátrica. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2020 -2021.

Dose HDMTX / tempo de infusão	Total de ciclos	Anemia Hb < 11,5 N (%)	Neutropenia < 1600 N (%)	Plaquetopenia < 140.000 N (%)	Mucosite oral grau 1 e 2 N (%)	Febre N (%)	Rash N (%)	Convulsão N (%)	Neutropenia febril N (%)
2,5 g/m² • em 4 horas	87	85 (97,7)	63 (72,4)	17 (19,5)	14 (16,0)	5 (5,7)	1 (1,1)	2 (2,3)	2 (2,3)
5,0 g/m² • em 4 horas	134	131 (97,8)	107 (79,8)	60 (44,8)	39(29,1)	13 (9,7)	1 (0,74)	0	8 (6,0)
• em 24 horas	82	80 (97,6)	64 (78,0)	31 (37,8)	18 (22,0)	7 (8,5)	0	0	3 (3,6)
	52	51 (98,0)	43 (82,7)	29 (55,8)	21(40,4)	6 (11,5)	1 (1,9)	0	5 (9,6)

Hb, hemoglobina; HDMTX, altas doses de metotrexato; NCI, *National Cancer Institute*.

Tabela 3 – Toxicidade hematológica de acordo com o maior grau do NCI, tipo de células sanguíneas estudadas e mucosite. Oncologia pediátrica. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2020 -2021.

Toxicidade hematológica (considerando o maior grau encontrado dentre os parâmetros observados)	N° ciclos N (%)				
Sem toxicidade	1 (0,5)				
GRAU I	17 (7,7)				
GRAU II	61 (27,6)				
GRAU III	84 (38,0)				
GRAU IV	58 (26,2)				
Grau de toxicidade hematológica segundo o NCI	Anemia N = 216	Neutropenia N = 170	Plaquetopenia N = 77	Mucosite N = 53	TOTAL
Grau 1	63	3	46	35	147
Grau 2	119	39	11	18	187
Grau 3	34	74	12	0	120
Grau 4	0	54	8	0	62
Grau 5	0	0	0	0	0

NCI, *National Cancer Institute*.

Tabela 4 - Retardo na Excreção do MTX de acordo com a estratificação de risco e tempo de infusão. Oncologia pediátrica. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, 2020 - 2021.

	Estratificação de risco			p valor
	Dose MTX 2,5g/m ³	Dose MTX 5 g/m ²		
	Infusão MTX 4h N = 87 (%)	Infusão MTX 4h N = 82 (%)	Infusão MTX 24h N = 52 (%)	
Dosagem de MTX na hora 42				
• ≤ 0,1 µmol/L	46 (52,9)	13 (15,9)	0 (0,0)	
• > 0,1 e < 1,0 µmol/L	34 (39,1)	58 (70,7)	30 (57,7%)	
• ≥ 1 e < 2 µmol/L	0 (0,0)	1 (1,2)	15 (28,8%)	
• ≥ 2 e < 3 µmol/L	0 (0,0)	1 (1,2)	2 (3,8%)	
• ≥ 3 e < 4 µmol/L	3 (3,4)	0 (0,0)	1 (1,9%)	
• ≥ 4 e < 5 µmol/L	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,9%)	
• ≥ 5 µmol/L	1 (1,2)	2 (2,4)	3 (5,8%)	
• Ciclos sem dosagem	3 (3,4)	7 (8,5)	0 (0,0)	
Excreção retardada na hora 42*				<0,001
• < 1,0 µmol/L	80 (95,2)	71 (94,7%)	30 (57,7%)	
• ≥ 1,0 µmol/L	4 (4,8)	4 (5,3%)	22 (42,3)	

MTX, Metotrexato; *Foram excluídos da análise os ciclos sem dosagem de MTX na hora 42

Tabela 5 - Comparação entre creatinina sérica pré infusão de Metotrexato (MTX) e na hora 36 ou 42 pós infusão de acordo com nível sérico de MTX na hora 42 e esquema de leucovorin implementado. Oncologia pediátrica. IMIP, 2020 -2021.

Nível sérico de MTX ($\mu\text{mol/L}$) na hora 42 de acordo com a dose infundida	Total de ciclos	Nº de ciclos de acordo com a dose infundida	Relação entre a creatinina sérica pré MTX com a da hora 36 ou 42 pós infusão				Esquema de LCV implementado até $\text{MTX} \leq 0,1 \mu\text{mol/L}$
			Aumento relativo	Total de ciclos com aumento relativo	Aumento relativo $\geq 30\%$	Total de ciclos com aumento relativo $\geq 30\%$	
$\leq 0,1$	59			25		1	
• 5 g/m^2		13	5		0		8 doses de 15 mg/m^2 de 6/6h
• 2,5 g/m^2		46	20		1		5 doses de 15 mg/m^2 de 6/6h
$> 0,1 \text{ a } < 1$	122			59		3	
• 5 g/m^2		88	42		3		8 doses de 15 mg/m^2 de 6/6h
• 2,5 g/m^2		34	17		0		5 doses de 15 mg/m^2 de 6/6h
$\geq 1 \text{ e } < 2$	16			7		0	
• 5 g/m^2		16	7		0		Aumentar LCV para 30 mg/m^2 de 6/6h
• 2,5 g/m^2		0	0		0		
$\geq 2 \text{ e } < 3$	3			2		0	
• 5 g/m^2		3	2		0		Aumentar LCV para
• 2,5 g/m^2		0	0		0		45 mg/m^2 de 6/6h
$\geq 3 \text{ e } < 4$	4			3		3	
• 5 g/m^2		1	0		0		Aumentar LCV para
• 2,5 g/m^2		3	3		3		60 mg/m^2 de 6/6h
$\geq 4 \text{ e } < 5$	1			0		0	
• 5 g/m^2		1	0		0		Aumentar LCV para
• 2,5 g/m^2		0	0		0		75 mg/m^2 de 6/6h
≥ 5	6			6		5	
• 5 g/m^2		5	5		4		Aumentar LCV: Concentração de
• 2,5 g/m^2		1	1		1		MTX ($\mu\text{mol/L}$) x peso (kg) de 6/6h
Ciclos sem dosagem*	10			3		0	
• 5 g/m^2		7	1		0		
• 2,5 g/m^2		3	2		0		
Total	221			105		12	
• 5 g/m^2		134	62		7		
• 2,5 g/m^2		87	43		5		

*10 pacientes não apresentaram dosagem de MTX sérico na hora 42. Estes apresentaram dosagem menor que 1 na hora 36; MTX, metotrexato; LCV, leucovorin.