

CHRISTINE APARECIDA WEGNER

**DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO UTILIZADO NO
TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA EM PACIENTE PEDIÁTRICA
COM HIPERSENSIBILIDADE A ESTE QUIMIOTERÁPICO**

Trabalho apresentado à banca examinadora
na Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito para o conclusão do Curso
de Graduação em Medicina

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2024

CHRISTINE APARECIDA WEGNER

**DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO UTILIZADO NO
TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA EM PACIENTE PEDIÁTRICA
COM HIPERSENSIBILIDADE A ESTE QUIMIOTERÁPICO**

Trabalho apresentado à banca examinadora
na Universidade Federal de Santa Catarina
como requisito para o conclusão do Curso
de Graduação em Medicina

Orientadora: Profa. Dra. Jane da Silva

Co-orientadora: Profa. Dra. Tatiana El Jaick Bonifácio Costa

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2024

Wegner, C. A.

Dessensibilização ao Metotrexato utilizado no tratamento de osteossarcoma em paciente pediátrica com hipersensibilidade a este quimioterápico. / Christine Aparecida Wegner. - Florianópolis, 2024.

Orientadora: Jane da Silva

Co-Orientadora: Tatiana El Jaick Bonifácio Costa

Trabalho de Conclusão de Curso – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina

1. Hipersensibilidade. 2. Anafilaxia. 3. Dessensibilização. 4. Metotrexato. 5. Osteossarcoma

AGRADECIMENTO

Primeiramente, a Deus, por ter me abençoado e iluminado durante toda a minha vida, tornando possível que eu chegasse aonde cheguei

A Nossa Senhora Aparecida, minha padroeira e protetora, e de quem recebi meu segundo nome, e que protege e ilumina meus caminhos desde que nasci.

Aos meus pais, Geselda e Vilmar Wegner, que acreditaram em mim até mesmo quando eu não acreditava, e estiveram ao meu lado nos melhores e piores momentos. Eles estiveram comigo ao meu lado na aprovação do vestibular, na aprovação do TCC, estarão comigo na formatura da graduação e sei que sempre poderei contar com eles. Essa conquista é nossa!

A minha orientadora, Profa. Dra. Jane da Silva, pela paciência, correções e orientações. É sempre um prazer aprender contigo.

A minha co-orientadora, Profa. Dra. Tatiana El Jaick Bonifácio Costa, que me auxiliou nos meus estudos no mundo da Oncologia e da pesquisa.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos e professores da Universidade Federal de Santa Catarina - sem vocês nada disso teria sentido.

RESUMO

Introdução: Metotrexato (MTX) é um fármaco muito utilizado na prática clínica, inclusive para o tratamento de neoplasias. No entanto, mesmo que raras, reações de hipersensibilidade podem ocorrer relacionadas ao uso desse fármaco. Como a interrupção do seu uso aumenta as chances de falha terapêutica e progressão do câncer, a dessensibilização é uma boa alternativa para garantir o sucesso terapêutico. Contudo, por sua raridade, os protocolos de dessensibilização são escassos.

Objetivo: Descrever o caso de uma paciente com osteossarcoma que desenvolveu reação ao uso de metotrexato, o qual estava indicado como 1ª opção de tratamento e sua interrupção não era desejada.

Método: Estudo de caso baseado em dados obtidos do prontuário da paciente do ano de 2021, após aprovação do projeto em Comitês de Ética em Pesquisa e assinatura do termo assentimento pela paciente e de consentimento por seu responsável.

Resultados: Paciente adolescente, 13 anos, em acompanhamento por osteossarcoma agressivo, em realização de quimioterapia de acordo com o protocolo específico, desenvolve anafilaxia durante o 3º ciclo de metotrexato. O diagnóstico de hipersensibilidade ao MTX foi estabelecido pela história clínica e confirmado por testes cutâneos de leitura imediata. Para dessensibilização, foi utilizado o protocolo de 12 etapas. A resposta foi adequada e a dose terapêutica de fármaco foi mantida. O emprego deste protocolo permitiu que a paciente concluísse o tratamento quimioterápico sem maiores efeitos adversos.

Conclusão: A partir da confirmação de hipersensibilidade ao metotrexato foi possível aplicar um protocolo de dessensibilização e utilização do fármaco em doses terapêuticas sem interrupção do tratamento almejado.

Palavras-chave: hipersensibilidade; anafilaxia; dessensibilização; metotrexato; osteossarcoma

ABSTRACT

Introduction: Methotrexate (MTX) is a drug widely used in clinical practice, including for the treatment of certain cancers. However, even if it is rare, hypersensitivity reactions may occur related to this drug. As stopping its use increases the chances of therapeutic failure and cancer progression, desensitization is a good alternative to guarantee therapeutic success. However, due to its rarity, desensitization protocols are still scarce.

Objective: Describing the case of a pediatric patient with osteosarcoma who developed a hypersensitivity reaction to the use of methotrexate (MTX), which was indicated as the first treatment option and its interruption was not desired.

Method: Case study based on data obtained from the patient's medical records. The study was carried out in 2024, using data from medical records from 2021, after the project's approval by the Research Ethics Committee and signed consent from the patient and from her legal guardian.

Resultados: Adolescent, 13 years old, being treated for aggressive osteosarcoma, undergoing chemotherapy according to a specific protocol, develops anaphylaxis during the 3rd cycle of methotrexate. The diagnosis of hypersensitivity to MTX was established by clinical history and confirmed by skin tests. For desensitization, the 12-step protocol was used. The response was adequate and the therapeutic drug's dose was maintained. The use of this protocol allowed the patient to complete chemotherapy treatment without major adverse effects.

Conclusion: After confirming hypersensitivity to methotrexate, it was possible to apply a desensitization protocol and to use the drug in therapeutic doses without the desired treatment.

Key-words hypersensitivity; anaphylaxis; desensitization; methotrexate; osteosarcoma

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIS - Cisplatina

DOXO - Doxorubicina

MTX - Metotrexato

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TALE - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

HU - Hospital Universitário

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

NARTAD - Núcleo de Avaliação de Reações do Tipo Alérgicas a Drogas

HIJG - Hospital Infantil Joana de Gusmão

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

QUADRO 1 - TESTE CUTÂNEO DE PUNTURA PARA METOTREXATO _____ 13

QUADRO 2 - TESTE INTRADÉRMICO PARA METOTREXATO _____ 13

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO CLÍNICA DO TESTE INTRADÉRMICO E DA RESPOSTA DA PACIENTE _____ 14

TABELA 1 - PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO (MTX) EM 12 ETAPAS _____ 15

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGIA	12
3.1. Delineamento do estudo e coleta de dados	12
3.2. Aspectos éticos	12
4. APRESENTAÇÃO DO CASO	13
5. DISCUSSÃO	16
6. CONCLUSÃO	19
7. REFERÊNCIAS	20
APÊNDICES	23
ANEXOS	31

1. INTRODUÇÃO

Metotrexato (MTX) é uma droga anti-metabólica que pode ser utilizada como imunomodulador ou como antineoplásico.¹ O MTX age inibindo a enzima di-hidrofolato redutase na síntese *de novo* de purinas, o que impede a replicação do DNA celular. Essa ação se dá sobre células de alta taxa de proliferação, o que justifica a utilização desse composto no tratamento de neoplasias, com o osteossarcoma.¹

Nos casos de osteossarcoma não metastático, o tratamento baseia-se na associação entre poliquimioterapia e terapia cirúrgica com exérese do tumor.² O principal antineoplásico empregado é o metotrexato (MTX), que associado a doxorubicina (DOXO) e cisplatina (CIS), corresponde ao tratamento padrão.² Esse tratamento se mostrou capaz de aumentar a sobrevida global dos pacientes e a sobrevida livre de novos eventos.^{2,3}

Ao abordar especificamente o MTX, efeitos adversos de maior incidência incluem hepatotoxicidade, mielotoxicidade, mucosite e insuficiência renal aguda.¹ As reações de hipersensibilidade, contudo, são raras.² O mecanismo de reação de hipersensibilidade ao metotrexato não está totalmente elucidado.⁴ Acredita-se que a reação aguda envolve principalmente mecanismos IgE-mediados, embora outros processos imunológicos possam estar associados.⁴ Em casos graves, os pacientes podem desenvolver anafilaxia (reação de hipersensibilidade do tipo I), que deve ser manejada rapidamente, pela letalidade. Em casos leves ou após a reversão da fase aguda da reação de hipersensibilidade, pode ser realizado o teste cutâneo ou de provocação com o MTX, para confirmar a hipersensibilidade.^{5,6,7}

Após a reação de hipersensibilidade, pode-se optar por implementar um protocolo de dessensibilização para prosseguir com o uso deste fármaco quando não há outra alternativa ao tratamento ou quando a alternativa terapêutica não é tão eficaz.⁸⁻¹⁷

Os protocolos de dessensibilização ao metotrexato são incomuns. A literatura aponta poucos casos em que já foram empregados, estabelecidos com base em modelos de dessensibilização a outros medicamentos - com uma das opções sendo o protocolo de 12 etapas.^{8,9} Esse protocolo consiste em prolongar o tempo de infusão e aumentar a concentração do medicamento progressivamente, e tem sido adotado baseado em custo efetividade.^{8,9}

Devido à escassez de dados em literatura médica sobre esse tema e a raridade de casos como este, objetiva-se apresentar um caso clínico que respalde a eficácia da dessensibilização ao MTX. Assim o presente estudo torna-se relevante e justificado.

2. OBJETIVOS

Descrever e discutir o relato de um caso de paciente pediátrica acometida por osteossarcoma, que desenvolveu reação de hipersensibilidade ao Metotrexato e, que após dessensibilização, pode manter o tratamento quimioterápico.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do estudo e coleta de dados

Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, sobre uma paciente acompanhada no ambulatório de oncologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) cujo tratamento foi realizado em parceria com o Núcleo de Avaliação de Reação do Tipo Alérgica a Drogas (NARTAD) do Serviço de Alergia e Imunologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC-EBSERH).

A pesquisa foi realizada em 2024, com dados coletados no ocorrido em 2021. Foi realizada consulta ao prontuário da paciente observando-se história clínica, medicamentos utilizados, exames realizados e protocolos de tratamento utilizados.

3.2. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC-EBSERH), sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 55848322.8.0000.0121 (ANEXO 1), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), sob o número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 55848322.8.3001.5361 (ANEXO 2). Os dados foram coletados após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela responsável legal da paciente menor de idade (APÊNDICE 1), e pela assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) pela paciente (APÊNDICE 2).

Os pesquisadores se comprometeram a seguir a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, bem como suas resoluções complementares.

4. APRESENTAÇÃO DO CASO

A paciente é uma adolescente do sexo feminino, de 13 anos, que apresentou lesão óssea de características suspeitas em região direita, identificada por exames de imagem após trauma leve que desencadeou fratura patológica, em março de 2021. Nos dois meses que se seguiram, prosseguiu-se com a realização de tomografias, ressonância magnética e cintilografia óssea, que identificaram lesão sugestiva de osteossarcoma de alta agressividade, sem metástases. O diagnóstico foi posteriormente confirmado em cerca de trinta dias por análise histopatológica.

Imediatamente após o diagnóstico definitivo, a paciente iniciou tratamento para osteossarcoma localmente agressivo em úmero direito, sem metástases. A quimioterapia padrão adotada nesses casos envolve o emprego dos fármacos cisplatina (CIS) e doxorrubicina (DOXO), alternados com metotrexato (MTX) em altas doses. Nos ciclos iniciais de infusão de MTX, a paciente apresentou um episódio de *rash* cutâneo associado à infusão, sem deterioração clínica e com boa resposta a anti-histamínicos, sem necessidade de medidas adicionais. Na 10ª semana, que corresponde à administração do 3º ciclo de MTX, a paciente evoluiu com angioedema facial, dispneia e dessaturação, caracterizando quadro de reação anafilática. Nesse episódio, a administração do quimioterápico foi imediatamente suspensa e o quadro foi prontamente manejado, com a utilização de difenidramina, hidrocortisona intravenosa e O₂ em cânula nasal. Não foi usada adrenalina intramuscular.

Seis semanas após o evento descrito, iniciou-se a investigação de hipersensibilidade, com a realização de testes cutâneos de leitura imediata (puntura e intradérmico), com objetivo de confirmar a relação do MTX com a hipersensibilidade. Os resultados do teste são mostrados nos quadros 1 e 2 e a representação clínica é demonstrada na figura 1.

Teste Puntura	Leitura efetuada em 15 minutos	Interpretação
Methotrexate (10 mg/mL)	0	Negativo
Histamina (controle positivo)	5,0 mm	Positivo
Soro fisiológico (controle negativo)	0	Negativo

Quadro 1 - Teste cutâneo de puntura negativo para MTX, comparado à histamina (controle positivo) e soro fisiológico (controle negativo).

Teste Intradérmico	Pápula inicial	Leitura em 20 minutos	Interpretação
Methotrexate (0,1 mg/mL)	6,0 mm	Eritema	Negativo
Methotrexate (1 mg/mL)	5,5 mm	8,0 mm	Negativo
Methotrexate (10 mg/mL)	5,0 mm	9,0 mm	POSITIVO
S. fisiológico (controle negativo)	5,0 mm	5,0 mm	Negativo

Quadro 2 - Teste cutâneo intradérmico positivo para MTX na concentração de 10 mg/mL. Na leitura do teste em 20 minutos, a pápula inicial da injeção intradérmica passa de 5,0 mm a 9,0 mm. O aumento da área de endureção é maior do que 3,0 mm, indicando positividade do teste.



Figura 1 - Representação clínica do teste intradérmico e da resposta da paciente.

Após confirmação da reação de hipersensibilidade ao uso do metotrexato, optou-se por implementar o protocolo de dessensibilização em 12 etapas, baseado em três soluções com diferentes concentrações e velocidades de infusão progressivas administradas em 12 passos. Administrou-se, inicialmente, anti-histamínicos como pré-medicação. A seguir, calcula-se a dose total a ser infundida, calculada com base na superfície corporal: no caso, a dose da paciente foi de 18 gramas. Foram feitas três soluções com diluição do metotrexato em bolsas de 250 mL de soro glicosado a 5% - a solução 1 contém MTX na concentração de

1/100 (corresponde aos passos 1 a 4); a solução 2, na concentração de 1/10 (corresponde aos passos 5 a 8), e a solução 3, com o restante do fármaco (corresponde aos passos 8 a 12). Os passos de 1 a 11 foram administrados no tempo aproximado de três horas e vinte minutos (200 minutos), enquanto a última etapa, com a maior quantidade de fármaco a ser infundida, foi realizada em cerca de 186 minutos. A descrição aprofundada das concentrações e da velocidade de infusão podem ser encontradas na tabela 1. Adicionalmente, reavaliações clínicas foram realizadas de forma periódica em busca da identificação precoce de sinais de hipersensibilidade.

Solução	Volume Total (mL)	MTX/bolsa (mg)	Concentração (mg/mL)
A	250	180	0,72
B	250	1800	7,2
C	250	16020	64,08

Passo	Solução	Dose	Tempo (min)	Volume infundido (mL)	Concentração (mg/kg/h)
1	A	180 mg, 2 mL/h	10	0,5 mL	0,027169811
2	A	180 mg, 5 mL/h	10	1,25 mL	0,067924528
3	A	180 mg, 10 mL/h	20	2,5 mL	0,135849057
4	A	180 mg, 20 mL/h	20	5,0 mL	0,271698113
5	B	1800 mg, 5 mL/h	20	1,25 mL	0,679245283
6	B	1800 mg, 10 mL/h	20	2,5 mL	1,358490566
7	B	1800 mg, 20 mL/h	20	5,0 mL	2,716981132
8	B	1800 mg, 40 mL/h	20	10,0 mL	5,433962264
9	C	16020 mg, 10 mL/h	20	2,5 mL	12,09056604
10	C	16020 mg, 20 mL/h	20	5,0 mL	24,18113208
11	C	16020 mg, 40 mL/h	20	10,0 mL	48,36226415
12*	C	16020 mg, 75 mL/h	20	225,0 mL	90,67924528

**Na etapa 12, é mantida a infusão do metotrexato (MTX) na velocidade de 75 mL/h até a infusão completa (tempo aproximado de 186 minutos), com reavaliação da paciente continuando a ser realizada a cada 20 minutos.*

Tabela 1 - Protocolo de dessensibilização ao metotrexato (MTX) em 12 etapas

A paciente foi constantemente monitorada durante todo o processo. Após o início da dessensibilização, apresentou apenas um episódio de *rash* em infusões subsequentes, que foi prontamente manejado com anti-histamínico e com diminuição da velocidade de infusão. Não houve necessidade de interromper a administração do fármaco ou de administrar outros medicamentos. Devido ao protocolo de dessensibilização, a paciente conseguiu terminar a quimioterapia no esquema inicialmente preconizado.

5. DISCUSSÃO

A reação de hipersensibilidade a metotrexato é bastante rara, o que torna a realização de dessensibilização igualmente rara.¹ Casos como o descrito identificam uma situação desafiadora, em que a hipersensibilidade se apresenta de forma grave e o fármaco associado não possui um substituto de igual eficácia. Embora pouco empregada com metotrexato, a dessensibilização foi o recurso que possibilitou prosseguir o tratamento do osteossarcoma dessa paciente.

Tipicamente, as reações de hipersensibilidade a quimioterápicos apresentam espectro variado. Os quadros podem ser leves a moderados, com *rash*, prurido e eritema facial, ou severos, com hipotensão, convulsões e anafilaxia.⁴ Essa classificação, contudo, não é estática: pacientes que apresentaram quadros leves em uma exposição a determinado fármaco podem apresentar quadros graves na exposição subsequente.⁷ Essa descrição parece ser compatível com o caso da paciente, visto que houve um episódio de *rash* na infusão anterior à reação anafilática, manejado com anti-histamínico e sem grandes repercussões naquele momento. Do ponto de vista clínico, o *rash* suscitou maior vigilância, sendo um preditor de uma possível reação de hipersensibilidade grave subsequente, permitindo o manejo precoce do quadro. No entanto, ainda é importante destacar que reações de hipersensibilidade do tipo I podem surgir mesmo em pacientes sem exposição prévia a determinada substância, ou mesmo nos casos em que infusões prévias ocorreram sem intercorrências.²¹

Ao avaliar um caso de reação de hipersensibilidade, deve-se ter atenção às condições da paciente e à possibilidade de um fármaco substituto.⁷ Pacientes submetidos à quimioterapia têm a particularidade de, muitas vezes, a suspensão do fármaco causador não ser factível.^{4,20} Uma alternativa para o manejo desses casos é a tentativa de dessensibilização - descrita, inclusive, como o tratamento padrão para alguns pacientes com os quais não é possível abrir mão de determinada medicação.²¹ No caso do metotrexato para o tratamento do osteossarcoma da paciente, optou-se por implementar um protocolo de dessensibilização para prosseguir o tratamento de primeira linha, oferecendo a possibilidade de remissão sem o risco de novas reações de hipersensibilidade graves.

Parte importante desse processo é a determinação do agente causal da reação. Há diversos testes que podem ser empregados, a depender do fármaco suspeito, do tipo de reação desenvolvida e das ofertas do serviço que realizou o cuidado. Os testes empregados podem ser *in vitro* ou *in vivo*. Os testes *in vitro* correspondem a dosagem de IgE específica e teste de

ativação de basófilos, que não estão amplamente disponíveis e são validados para apenas alguns fármacos.^{5,7} Os testes *in vivo* costumam seguir uma linha de complexidade crescente. Inicia-se com os testes cutâneos, como o de punção e o intradérmico, que podem ser realizados entre quatro e seis semanas após a reação de hipersensibilidade.^{5,7} Em caso de positividade, é confirmada a hipersensibilidade e não há necessidade de prosseguir a investigação.⁵ Se os resultados forem negativos, segue-se para a realização do padrão-ouro: os testes de provocação, que podem ser utilizados independente do mecanismo de sensibilidade.⁶ Para a paciente pediátrica descrita, a investigação iniciou-se com a realização dos testes cutâneos, visto que o serviço do atendimento não conta com a disponibilidade de testes IgE específica ou basófilos. O teste de punção foi negativo, prosseguindo-se para o intradérmico que confirmou a relação da hipersensibilidade com o metotrexato. Assim, não foi necessária a realização do teste de provocação, que seria o próximo passo da investigação.

Com a confirmação da hipersensibilidade, e a relevância do metotrexato no esquema quimioterápico adotado, buscou-se uma alternativa para prosseguir com sua utilização.^{4,7} Todavia, com isso, apresentou-se um novo desafio: a raridade de hipersensibilidade e, conseqüentemente, da dessensibilização ao MTX demandou pesquisa exaustiva sobre o tema, visto que a literatura é escassa e conta apenas com poucos relatos de caso. Um dos trabalhos mais extensos sobre o tema, feito por Castells *et al* (2008), demonstra sucesso na implementação de um protocolo de dessensibilização de 12 etapas para diversos quimioterápicos, incluindo o MTX. Assim, com base nas evidências deste estudo, optou-se por promover uma adaptação deste protocolo no manejo da nossa paciente. Após a preparação das três bolsas de solução, a infusão foi iniciada com bolsa de menor concentração, em doses pequenas; como foi bem tolerada, foi feita a progressão para as outras bolsas, com aumento de doses e de velocidade de infusão.

Se houver surgimento de novas reações leves, como *rash*, urticária ou prurido, anti-histamínicos e hidrocortisona podem ser administrados. A velocidade de infusão pode ser diminuída, sendo muitas vezes suficiente para controlar os sintomas.^{9,10} Em casos de reações graves, a infusão deve ser suspensa e o quadro clínico manejado conforme a gravidade; reações graves, contudo, tendem a não se repetir na dessensibilização.^{7,19} A paciente descrita, apresentou apenas um episódio de rash subsequente após o início da dessensibilização, mas sem manifestações indicativas de gravidade. Dessa forma, foi possível terminar aquele ciclo de quimioterapia, bem como todo o tratamento.

A investigação da hipersensibilidade enfrentou alguns obstáculos. Alguns deles devem-se a limitações dos próprios testes, como a ausência de um teste IgE-específico para MTX; outros, relacionados a limitações do serviço, como a não realização da dosagem de basófilos. O manejo do caso, todavia, foi um sucesso, apesar das limitações técnicas enfrentadas - foi possível concluir a investigação diagnóstica e a realização da dessensibilização apenas com os recursos disponíveis.

6. CONCLUSÃO

Frente à situação de anafilaxia a um quimioterápico como MTX, o qual pode ser essencial para evitar a progressão da neoplasia e garantir a remissão em casos de osteossarcoma, a dessensibilização é a alternativa plausível. Para isso é primordial a demonstração de hipersensibilidade ao fármaco. Um protocolo de 12 passos de dessensibilização pode ser eficaz para garantir a continuidade do tratamento, permitindo sua conclusão com mínima ou nenhuma intercorrência.

7. REFERÊNCIAS

- (1) Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016 Dec;21(12):1471-1482. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164. Epub 2016 Aug 5.
- (2) Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tienghi A, Brach del Prever A, Gherlinzoni F, Mercuri M, Monti C. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*. 1993 Dec 1;72(11):3227-38. doi: 10.1002/1097-0142(19931201)72:11<3227::aid-encr2820721116>3.0.co;2-c.
- (3) Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, Gorlick R, Janeway KA, Ingleby FC, Anninga J, Antal I, Arndt C, Brown KLB, Butterfass-Bahloul T, Calaminus G, Capra M, Dhooge C, Eriksson M, Flanagan AM, Friedel G, Gebhardt MC, Gelderblom H, Goldsby R, Grier HE, Grimer R, Hawkins DS, Hecker-Nolting S, Sundby Hall K, Isakoff MS, Jovic G, Kühne T, Kager L, von Kalle T, Kabickova E, Lang S, Lau CC, Leavey PJ, Lessnick SL, Mascarenhas L, Mayer-Steinacker R, Meyers PA, Nagarajan R, Randall RL, Reichardt P, Renard M, Rechnitzer C, Schwartz CL, Strauss S, Teot L, Timmermann B, Sydes MR, Marina N. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:36-50. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.027. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30685685; PMCID: PMC6506906.
- (4) Ruggiero A, Triarico S, Trombatore G, et al. Incidence, clinical features and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in children with cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(10):1739–1746.
- (5) Aun, MV; Malaman, MF; Felix, MMR; Menezes, UP; Queiroz GRS; Rodrigues, AT; ARANDA, CS; Camelo-Nunes, IC; Solé, D; Rubini, NPM. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos - Parte I: testes cutâneos. *Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)*, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 390-398, 2018. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20180052>.

- (6) Aun, MV; Malaman, MF; Felix, MMR; Menezes, UP; Queiroz, G; Rodrigues, AT; Aranda, CS; Camelo-Nunes, IC; Solé, D; Rubini, NPM.. Testes in vivo nas reações de hipersensibilidade a medicamentos: parte II: testes de provocação. *Arq Asma Alerg Imunol*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 1, p. 7-12, fev. 2019.
- (7) Pagani M, Bavbek S, Alvarez-Cuesta E, Berna Dursun A, Bonadonna P, Castells M, Cernadas J, Chiriac A, Sahar H, Madrigal-Burgaleta R, Sanchez Sanchez S. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2022 Feb;77(2):388-403. doi: 10.1111/all.15113. Epub 2021 Oct 26.
- (8) Song KM, Lee J, Park JH, Park SY, Kim TB, Suh C. Successful rapid drug desensitization to methotrexate in a patient with primary central nervous system lymphoma. *Blood Res*. 2018 Mar;53(1):71-74. doi: 10.5045/br.2018.53.1.71. Epub 2018 Mar 27.
- (9) Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, Laidlaw TM, Legere HJ, Nallamshetty SN, Palis RI, Rao JJ, Berlin ST, Campos SM, Matulonis UA. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Sep;122(3):574-80. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.044. Epub 2008 May 27.
- (10) Scott JR, Ward DA, Crews KR, Panetta JC, Navid F. Hypersensitivity reaction to high-dose methotrexate and successful rechallenge in a pediatric patient with osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):373-5. doi: 10.1002/pbc.24741. Epub 2013 Aug 19.
- (11) Bouchireb K, Dodille A, Ponvert C, Gouraud F, Dubrel M, Brugières L. Management and successful desensitization in methotrexate-induced anaphylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Feb;52(2):295-7. doi: 10.1002/pbc.21742.
- (12) Caldeira T, Costa V, Silva I, Oliva T, Norton L. Anaphylactoid reaction to high-dose methotrexate and re-administration after a successful desensitization. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Mar;25(2):131-4. doi: 10.1080/08880010701885268.
- (13) MacGinnitie AJ, Walensky LD, Turvey SE, Orange JS, Bonilla FA, Silverman LB, Oettgen H. Management of an anaphylactoid reaction to

- methotrexate with a stepwise graded challenge. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003 Oct;14(5):409-11. doi: 10.1034/j.1399-3038.2003.00073.x.
- (14) Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: A report of the BFM group study NHL-BFM95. *Blood* 2005;105:948–9958.
- (15) Dilley MA, Lee JP, Broyles AD. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: Evaluation and management. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 May;64(5):10.1002/pbc.26306. doi: 10.1002/pbc.26306. Epub 2016 Oct 27.
- (16) Sajith M, Pawar A, Bafna V, Bartakke S. Case report on hypersensitivity to methotrexate infusion in a pediatric acute lymphoblastic leukaemia patient. *J Oncol Pharm Pract.* 2020 Mar;26(2):462-464. doi: 10.1177/1078155219839219. Epub 2019 Apr 8.
- (17) Wong, Johnson T. (2018). Methotrexate hypersensitivity- maintenance of desensitized state with daily low oral dose after rapid IV desensitization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141(2), AB41–. doi:10.1016/j.jaci.2017.12.134
- (18) Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003 Jun;24(3):253-62. doi: 10.1385/CRIAI:24:3:253.
- (19) Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AL, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477-80.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022. Epub 2010 Aug 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1104. PMID: 20692689.
- (20) Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oshlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group

Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):948-58. doi: 10.1182/blood-2004-03-0973. Epub 2004 Oct 14.

- (21) Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012.

APÊNDICES

APÊNDICE I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (UFSC)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO (HU/UFSC/EBSEH)

HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO (HIJG)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezada Senhora,

Gostaríamos de convidar sua filha a participar do projeto Relato de Caso Clínico intitulado **"DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO UTILIZADO NO TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA EM PACIENTE PEDIÁTRICA ALÉRGICA A ESTE QUIMIOTERÁPICO"**

Um estudo do tipo Relato de Caso Clínico é uma descrição dos fatos clínicos e das características importantes sobre sinais, sintomas, tratamentos realizados e desenlace. Ele será conduzido pelas pesquisadoras Profa. Dra. Jane da Silva, médica alergista do Hospital Universitário (HU-UFSC-EBSEH), Dra. Tatiana El Jaick Bonifácio Costa, médica oncologista do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), e Christine Aparecida Wegner, acadêmica do curso de Medicina da UFSC.

O **OBJETIVO** deste relato é descrever o caso de sua filha, que é uma paciente pediátrica acometida por osteossarcoma, que desenvolveu reação de hipersensibilidade (alergia) ao Metotrexato, que estava sendo usado no tratamento do câncer. Escolhemos o caso de sua filha em virtude da raridade desse tipo de reação e do tratamento utilizado. Por isso, sua apresentação e descrição são muito importantes para a literatura médica e para a prática clínica.

Estamos lhe convidando a ceder sua autorização para que possamos consultar e utilizar as seguintes informações do caso de sua filha: dados clínicos, exames laboratoriais e resultados e fotos dos testes alérgicos realizados, registrados em prontuário no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG) e no Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC-EBSEH) ou trazidos pelos responsáveis e anexados ao prontuário, e que digam respeito ao caso.

Para participar dessa pesquisa, sua filha não passará por nenhum procedimento, não necessitará de novas consultas e não terá alterações no tratamento - apenas descreveremos o que foi realizado.

Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Havendo algo que a senhora não entenda, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe de pesquisa que possa prestar esclarecimentos - há um contato disponível ao fim deste documento.

A proposta deste documento é explicar o estudo e solicitar a sua autorização para relatar o caso de sua filha de forma científica.

BENEFÍCIOS

Os benefícios desta pesquisa se relacionam com a promoção da discussão do caso de sua filha entre diversos profissionais de saúde, possibilitando aumentar o conhecimento sobre o tema e melhorando a assistência a outros pacientes que apresentem a mesma condição ou semelhante. Não haverá benefícios diretos para a senhora ou para a sua filha - não haverá benefícios financeiros ou qualquer tipo de recompensa por sua participação. Os pesquisadores também não terão quaisquer benefícios monetários, ganhos ou recompensas. Não haverá despesas para a senhora e para sua filha em qualquer momento do estudo.

RISCOS PARA O PARTICIPANTE E GARANTIA DE CONFIABILIDADE.

Um Relato de Caso Clínico não é isento de riscos. Os riscos relacionados à pesquisa envolvem, principalmente, a quebra de sigilo e confidencialidade e, para tanto, os pesquisadores se comprometem a manter em sigilo a sua identidade e a identidade de sua filha, assim como evitar dados que possibilitem sua identificação, a fim de garantir o anonimato. Não será divulgado nome, codinome, iniciais, registros individuais, informações postais, número de telefone, endereços físicos ou eletrônicos. A apresentação de quaisquer imagens clínicas (como fotos do teste alérgico) serão modificadas para que sua filha não seja reconhecida. Ela não será identificada em nenhum momento.

Para minimizar os riscos, apenas os pesquisadores envolvidos diretamente neste estudo terão acesso às informações e todos se comprometem em mantê-las sigilosas. As informações a que se tiver acesso serão armazenadas em um lugar seguro e mantidas em sigilo por cinco anos, conforme definido por normativa. Após, serão adequadamente descartadas.

LIBERDADE DE RETIRAR O CONSENTIMENTO

Mesmo que escolha inicialmente participar, a senhora tem liberdade de desistir de participar a qualquer momento, sem ter que apresentar justificativa, bastando para isso entrar em contato com a responsável, Dra Jane da Silva. A decisão de não lhe trará qualquer prejuízo à senhora ou aos cuidados da sua filha.

RESPEITO ÀS DIRETRIZES E NORMAS REGULAMENTADORAS DE PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Comprometemo-nos a seguir a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e suas resoluções complementares. Não haverá qualquer custo ou despesa à senhora e sua filha se autorizar a pesquisa. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pelo seu consentimento. Asseguramos direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. A decisão de incluir sua filha no estudo é sua, e a senhora não precisa autorizar se não quiser. Mesmo que aceite participar inicialmente, saiba que pode mudar de ideia e se retirar do estudo, sem nenhuma consequência.

COM QUEM DEVO ENTRAR EM CONTATO EM CASO DE DÚVIDA

Caso haja dúvidas relacionadas ao estudo, a pesquisadora Dr(a) Jane da Silva poderá ser encontrada de segunda à quinta-feira, das 8h às 17h, no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago - HU-UFSC-EBSERH, no Núcleo de Alergia do Departamento de Clínica Médica, situado na rua Professora Maria Flora Pausewang, s/n, Trindade, CEP 88036-800, Florianópolis, SC - Brasil. Telefone (48) 3721-8039. A pesquisadora também se faz disponível a qualquer momento pelo número de celular (48) 99965-0718.

O contato também pode ser realizado diretamente com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) dos hospitais nos quais se dá a pesquisa. Os CEPs são comitês que envolvem pesquisadores responsáveis por fiscalizar a realização de pesquisas na instituição, garantindo que os direitos dos participantes sejam respeitados.

Se houver dúvidas sobre os direitos dos participantes, sugestões ou reclamações, a senhora poderá entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH/UFSC) situado no prédio da Reitoria II, rua Desembargador Vitor Lima, no 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88040-400. O contato também pode ser feito pelo número de telefone (48) 3721-6094 ou pelo e-mail cep.propesq@contato.ufsc.br. O horário de atendimento é das 7h às 19h, de Segunda à Sexta-Feira.

O contato também pode ser feito pelo número de telefone (48) 3721-6094 ou pelo e-mail cep.propesq@contato.ufsc.br. Você também pode entrar em contato com o CEP do HIJG pelo contato telefone (48) 3664-3286, ou pelo e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br. Se preferir comparecer pessoalmente, CEP-HIJG está localizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão, situado a Rua Rui Barbosa nº 52, Bairro Agrônômica- Florianópolis-SC. Você pode inclusive fazer a reclamação sem se identificar, se preferir.

Este documento é elaborado e deverá ser assinado em duas vias: uma entregue ao pesquisador do estudo e a outra ao responsável. Todas as páginas das duas vias deverão ser rubricadas pelo pesquisador e pelo responsável legal.

Declaro que concordo com a participação de minha filha nessa pesquisa.

_____ DATA: ___/___/___
Assinatura do Responsável Legal

_____ DATA: ___/___/___
Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE II - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (UFSC)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO
(HU/UFSC/EBSEH)

HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO (HIJG)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Assentimento informado para participar da pesquisa: "**DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO UTILIZADO NO TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA EM PACIENTE PEDIÁTRICA ALÉRGICA A ESTE QUIMIOTERÁPICO**"

Nome da Adolescente:

Nós somos um grupo composto por três pesquisadoras: Dra Jane da Silva, médica Alergista do Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC-EBSEH), Dra Tatiana El Jaick Bonifácio Costa, médica Oncologista do Hospital Infantil Joana De Gusmão (HIJG), e Christine Aparecida Wegner, estudante do último ano do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Estamos convidando você a participar da nossa pesquisa "**DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO UTILIZADO NO TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA EM PACIENTE PEDIÁTRICA ALÉRGICA A ESTE QUIMIOTERÁPICO**"

Gostaríamos de fazer o relato do seu caso, para explicarmos aos outros profissionais de saúde como ocorreu a sua alergia a um dos medicamentos usados na quimioterapia (no caso, o metotrexato) e o como fizemos para que você pudesse continuar a usar o remédio. A reação que você desenvolveu é rara, por isso escolhemos você. Esperamos poder ajudar a divulgar o conhecimento para que outros profissionais saibam como lidar com casos como o seu.

Estamos fazendo apenas um convite para que participe da pesquisa. Seus pais já concordaram que você participasse, mas você não é obrigada a participar se não quiser. Ninguém ficará bravo se você não quiser participar. Isso não mudará nada no seu tratamento ou no seu atendimento pelos médicos. Além disso, mesmo que você aceite

participar, você pode mudar de ideia a qualquer momento e desistir, sem que você sofra nenhum castigo.

Nós não vamos mudar seu tratamento nem realizar qualquer procedimento, vamos apenas descrever como você foi tratada. Você também não precisará de mais consultas médicas ou ficar internada para essa pesquisa - ou seja, ele não atrapalhará o seu dia a dia.

Ao usarmos suas informações, algumas delas podem permitir que você seja identificada. Para evitarmos que isso aconteça, não usaremos seu nome, suas iniciais, seu endereço ou outras informações pessoais. Somente as pesquisadoras terão acesso às suas informações e nós nos comprometemos a manter segredo, evitando que você seja identificada. As informações a que tivermos acesso ficarão armazenadas de em local seguro, e depois de cinco anos , serão descartadas de forma adequada. Não falaremos para ninguém que você está participando da pesquisa, nem divulgaremos seu nome ou da sua família.

Também usaremos as fotos do teste alérgico que foi feito no seu braço. As fotos serão alteradas para mostrar apenas a região do teste, apagando qualquer alteração que possa facilitar que você seja identificada.

Você e seus pais não receberão dinheiro ou vantagem direta por participar do estudo, mas vocês também não terão nenhum gasto ou prejuízo.

Após terminado o trabalho, os resultados serão entregues a você e aos seus pais, e serão publicados em uma revista direcionado a profissionais de saúde.

Caso você ou alguém da sua família tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, Profa. Dra. Jane da Silva, pelo número (48) 99966-0718, ou no Departamento de Alergia e Imunologista do Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC-EBSERH), de segunda a sexta-feira, das 8h às 17h. Você também poderá entrar em contato caso tenha dúvidas ou para conversar um pouco mais sobre a pesquisa antes de você decidir se quer participar ou não.

Você também pode entrar em contato com os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs). Os CEPs são um conjunto de profissionais que garantem os direitos dos participantes de projetos de pesquisa, como o direito de não serem identificados e de não serem prejudicados pelas pesquisas. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos, reclamações ou sugestões, você tem duas opções de lugares para entrar em contato. Você pode entrar em contato com o Comitê de Ética do Hospital Universitário da UFSC (CEPSH/UFSC) situado no prédio da Reitoria II, rua Desembargador Vitor Lima, no 222, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, CEP 88040-400. O contato também pode ser feito pelo número de telefone (48) 3721-6094 ou pelo e-mail cep.propesq@contato.ufsc.br. Você também pode

entrar em contato com o CEP do HIJG pelo contato telefone (48) 3664-3286, ou pelo e-mail: cephijg@saude.sc.gov.br. Se preferir comparecer pessoalmente, CEP-HIJG está localizado no Hospital Infantil Joana de Gusmão, situado a Rua Rui Barbosa nº 52, Bairro Agrônômica-Florianópolis-SC. Você pode inclusive fazer a reclamação sem se identificar, se preferir.

CERTIFICADO DE ASSENTIMENTO

Eu entendi que a pesquisa é sobre a alergia que eu desenvolvi a um medicamento da quimioterapia (o metotrexato) e sobre como ela foi tratada. Também entendi que fazer parte dessa pesquisa significa que os pesquisadores vão ter acesso aos meus prontuários no Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC-EBSERH) e no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), além das fotos do meu braço após a realização do teste alérgico. **Eu aceito fazer parte dessa pesquisa por minha livre vontade**, e entendo que posso desistir de participar em qualquer momento. _____

Assinatura da adolescente

Assinatura da coordenadora da pesquisa

Florianópolis, ____ de _____ de 2024

ANEXOS

ANEXO I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP HU-UFSC-EBSERH

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dessensibilização ao metotrexato utilizado no tratamento de osteossarcoma em paciente pediátrica alérgica a este quimioterápico

Pesquisador: JANE DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55848322.8.0000.0121

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.538.611

Apresentação do Projeto:

Segundo pesquisador: "Este foi um estudo observacional, relato de caso de paciente atendida no Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), com diagnóstico de osteossarcoma submetida a tratamento quimioterápico com Metotrexato (MTX). Por ter apresentado reação alérgica foi encaminhada ao Hospital Universitário Professor Polydoro Emani de São Thiago - (HU/UFSC/EBSERH), onde foi identificada reação de hipersensibilidade ao medicamento. Subseqüentemente um protocolo de dessensibilização foi elaborado no HU para ser adotado no HIJG."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo pesquisador: "Descrever e avaliar o protocolo de dessensibilização aplicado em uma paciente pediátrica que desenvolveu reação de hipersensibilidade à quimioterapia com metotrexato (MTX) de alta dose."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente contemplados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 6.538.611

Recomendações:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores apresentaram nova versão do TCLE e TALE, as quais estão adequadas, bem como cartas de anuência institucionais e atualização do cronograma da pesquisa.

Não apresenta pendências e/ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (versão projeto 02/02/2022, TCLE 21/11/2023 e TALE 12/11/2023) refere-se apenas aos aspectos éticos do projeto. Qualquer alteração nestes documentos deve ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

Lembramos aos senhores pesquisadores que o CEP/UFSC deverá receber, por meio de notificação, os relatórios parciais sobre o andamento da pesquisa e o relatório completo ao final do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1892267.pdf	22/11/2023 14:14:21		Aceito
Outros	TermoAnuenciaHIJG.pdf	22/11/2023 14:11:02	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	CartaAnuenciaHU.pdf	22/11/2023 14:09:41	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	22/11/2023 13:55:27	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	22/11/2023 13:51:29	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NovoTCLE.pdf	21/11/2023 13:59:54	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Parecer Anterior	UltimoParecer.pdf	12/11/2023 20:18:03	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 6.538.611

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoAssentimento.pdf	12/11/2023 20:16:09	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoAssinada.pdf	03/02/2022 14:41:22	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.pdf	02/02/2022 09:50:15	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

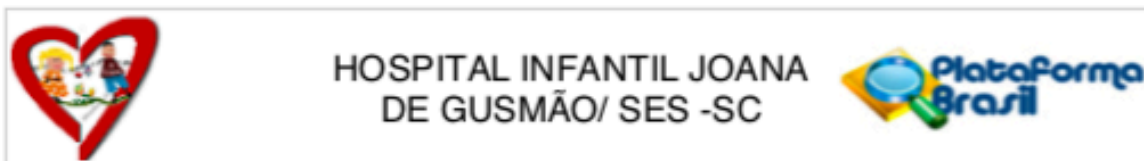
Não

FLORIANOPOLIS, 28 de Novembro de 2023

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 701
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO II - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP HIJG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Dessensibilização ao metotrexato utilizado no tratamento de osteossarcoma em paciente pediátrica alérgica a este quimioterápico

Pesquisador: JANE DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55848322.8.3001.5361

Instituição Proponente: Hospital Infantil Joana de Gusmão/ SES - SC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.675.472

Apresentação do Projeto:

As informações usadas na elaboração desse parecer foram extraídas do Parecer consubstanciado n. 6.644.709, emitido em 08 de fevereiro de 2024 e dos seguintes documentos postados pelo pesquisador em 23/02/24: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2255838.pdf, CartaRespostaHIJG.pdf, ProjetoNovo.pdf, CronogramaNovo.pdf, taleHIJG.pdf,tcleHIJG.pdf.

Título - DESSENSIBILIZAÇÃO AO METOTREXATO UTILIZADO NO TRATAMENTO DE OSTEOSSARCOMA EM PACIENTE PEDIÁTRICA ALÉRGICA A ESTE QUIMIOTERÁPICO.

Contexto - Metotrexato (MTX) é uma droga anti-metabólica que, além do uso para doenças reumatológicas (mais conhecido), pode ser aplicado como quimioterápico para cânceres em pacientes adultos e pediátricos.

O mecanismo de reações de hipersensibilidade ao metotrexato não está totalmente elucidado. No entanto, acredita-se que a reação aguda envolve principalmente mecanismos IgE-mediados, embora outros processos imunológicos possam participar dessa reação. Quando um paciente desenvolve reação de hipersensibilidade a um medicamento, há duas possibilidades de manejo: substituir o tratamento ou tentar realizar a dessensibilização. Embora seja uma excelente

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agronômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br



Continuação do Parecer: 6.675.472

alternativa, a tentativa de dessensibilização não é frequente. Sendo assim, as consequências dessa hipersensibilidade e seu manejo (dessensibilização ou troca do esquema quimioterápico) ainda carecem de informações que respaldem a prática clínica. Os estudos publicados sobre o tema, relevantes para promover a prática de medicina baseada em evidências, baseiam-se em poucos casos.

Nesse sentido, questiona-se: como foi a reação alérgica de uma paciente em uso de MTX para osteossarcoma e qual a resposta de dessensibilização a este medicamento?

Projeto de pesquisa - Supõe-se que é um TCC de medicina porém não foi esclarecido pelo pesquisador.

Trata-se de um relato de caso de um paciente que apresentou complicação ao uso da medicação Metotrexato que foi realizado um tratamento de dessensibilização.

Metodos - Descritivo analítico retrospectivo

Participantes da pesquisa - 1

Orçamento - Do pesquisador

Intervenção - Não há

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo:

Descrever e discutir o relato de um caso de paciente oncológica pediátrica acometida por osteossarcoma, que desenvolveu reação de hipersensibilidade ao Metotrexato e necessitou fazer dessensibilização a este quimioterápico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Não foram avaliados pelo pesquisador no projeto de pesquisa, apenas no projeto da plataforma brasil. Solicita-se ao pesquisador que essas informações sejam incluídas no arquivo do projeto de

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agronômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br



Continuação do Parecer: 6.675.472

pesquisa.

Benefícios:

- Apresentados pelo pesquisador, possibilidade de pesquisa científica e para trabalho de conclusão de curso. "Em virtude de sua raridade e pela relevância no manejo, o tratamento com MTX no caso de osteossarcoma não pode ser interrompido ou substituído. Por isso, a descrição e discussão da reação ocorrida e da dessensibilização, serve para nortear possíveis dessensibilização futuras a esse quimioterápico na prática clínica por outros profissionais."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo com finalidade de TCC de Medicina da UFSC. O estudo é relevante do ponto de vista social pelo conhecimento a ser gerado. O pesquisador apresentou informações que o credencia tecnicamente a executar o protocolo de pesquisa. O Parecer ora em tela trata-se de respostas às pendências elencadas no Parecer Consubstanciado nº 6.644.709, emitido em 08 de fevereiro de 2024.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide box: "conclusões ou pendências e lista de inadequações"

Recomendações:

Vide box: "conclusões ou pendências e lista de inadequações"

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Em relação ao TCLE -

1.1 - Solicita-se rever a redação do TCLE de forma que conste nele todos os requisitos, conforme preconiza o item "IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente"

Análise da pendência: atendida

1.2 - Conforme orientações da Carta Circular nº 51-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS: "b) o TCLE deve ser redigido com o ponto de vista do pesquisador, e não na forma de declaração do participante da pesquisa.

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agrônômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cep@ijg.saude.sc.gov.br



Continuação do Parecer: 6.675.472

Assim, é aceitável que o trecho final tenha frases como "Você pode sair do estudo quando quiser, sem qualquer prejuízo a você", ou "Vamos realizar quatro coletas de sangue no período do estudo", deixando claro que se trata de uma síntese para o participante que está lendo o documento, antes que ele aponha sua assinatura". E, "c) Caso o pesquisador queira inserir uma frase final declarativa do participante de pesquisa, como citado no Manual de Pendências (item 1.c "Contudo, é aceitável que a parte final do TCLE, em que estão os campos de assinatura e na qual participante manifesta o seu desejo, esteja escrita como declaração."), esta deve ter redação simples, como "li e concordo em participar da pesquisa" ou "declaro que concordo em participar da pesquisa". Solicita-se adequação do TCLE apresentado às recomendações da Carta Circular nº 51-SEI/2017-CONEP/SECNS/MS.

Análise da pendência:atendida

1.3 - Favor incluir ao final do TCLE informações de contato ao CEP do HIJG. No termo apresentado há apenas contato do CEP da UFSC.

Análise da pendência:atendida

1. 4 - Favor substituir os termos: "Análise histológica", "retirar o consentimento" por termos que sejam mais de fácil entendimento pelo participante de pesquisa.

Análise da pendência:atendida.

2. Em relação ao TALE -

2.1 - A Resolução 466/12 do CNS/MS conceitua no seu item II.2 que assentimento livre e esclarecido refere-se à "anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação". Estabelece ainda que "tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agrônômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephiijg@saude.sc.gov.br



Continuação do Parecer: 6.675.472

esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades”.

Assim sendo, o Termo de Assentimento não pode ser mera cópia parcial ou total do TCLE elaborado para adultos. Ele deve ser sucinto e redigido em linguagem coloquial compreensível considerando as capacidades e peculiaridades das crianças e adolescentes que possam vir a ser participantes da pesquisa. Solicita-se adequação.

Análise da pendência:atendida

3. Com relação aos riscos -

3.1 - A Resolução CNS/MS 466/12 considera que toda pesquisa implica em riscos aos participantes, entendendo, em seu item II.22 - risco da pesquisa como a "possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Assim sendo, solicita-se prever no TCLE a possibilidade de riscos às dimensões acima citadas, como, por exemplo, risco de quebra de confidencialidade dos dados de prontuário, e descrever como a pesquisadora pretende minimiza-los.

No projeto de pesquisa é informado que serão utilizadas fotos do participante de pesquisa, mesmo o pesquisador faça medidas para manter o sigilo do participante é importante informá-lo de tais medidas. Isso também deve ser contemplado no TCLE e TALE.

Solicita-se adequação.

Análise da pendência:atendida

3.2 - Somente pessoas diretamente ligadas à pesquisa deverão ter acesso aos dados coletados. Os protocolos e outros materiais referentes à coleta dos dados deverão ser guardados em local seguro, sob a tutela das pesquisadoras, durante cinco anos e após, adequadamente descartados. Solicita-se adequação.

Análise da pendência:atendida

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agrônômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: oephijg@saude.sc.gov.br



HOSPITAL INFANTIL JOANA
DE GUSMÃO/ SES -SC



Continuação do Parecer: 6.675.472

4. Em relação ao projeto de pesquisa no arquivo "ProjetoNovo.pdf":

4.1 - O documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO", gerado a partir das informações inseridas na Plataforma Brasil quando da submissão da pesquisa ao Sistema CEP-Conep, apresenta informações discordantes das contidas no Projeto Detalhado (projeto de pesquisa).

Solicita-se rever as informações inseridas na Plataforma Brasil de forma que as informações do documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO sejam iguais às que constam no Projeto de pesquisa. Os riscos foram esclarecidos no documento da plataforma Brasil porém não constam no projeto.

Análise da pendência:atendida

4.2 - Em relação ao cronograma o pesquisador deve deixar claro que a pesquisa iniciar-se-á apenas após a aceitação deste projeto pelo CEP do HIJG.

Análise da pendência:atendida

4.3 - Não haverá custos para as instituições participantes do projeto porém não é informado se há custos para o participante. Isso deve ser bem relatado pelo pesquisador. Portanto solicita-se incluir a informação que não haverá custos ao participante da pesquisa.

Análise da pendência:atendida

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme preconizado na Resolução 466/2012, XI.2, item d, cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e final.

Assim sendo, o(a) pesquisador(a) deve enviar relatórios parciais semestrais da pesquisa ao CEP (a

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agronômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephiijg@saude.sc.gov.br



HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO/ SES -SC



Continuação do Parecer: 6.675.472

partir de agosto/2024) e relatório final quando do seu encerramento.

Um modelo deste relatório está disponibilizado no site <https://hijg.saude.sc.gov.br/index.php/comites-de-etica/comite-de-etica-em-pesquisas/deveres-do-pesquisador.html>

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	fr_assinada.pdf	26/02/2024 10:26:13	Vanessa Borges Platt	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2255838.pdf	23/02/2024 12:33:37		Aceito
Parecer Anterior	ParecerHIJG.pdf	23/02/2024 12:33:15	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	CartaRespostaHIJG.pdf	23/02/2024 12:24:38	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoNovo.pdf	23/02/2024 12:24:00	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Cronograma	CronogramaNovo.pdf	23/02/2024 12:18:51	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	taleHIJG.pdf	23/02/2024 12:17:45	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleHIJG.pdf	23/02/2024 12:08:54	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	HIJG_Anexo5.pdf	19/01/2024 20:05:35	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	HIJG_Anexo4.pdf	19/01/2024 20:05:09	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	HIJG_Anexo3.pdf	19/01/2024 20:04:35	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	HIJG_Anexo2.pdf	19/01/2024 20:03:46	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Aceito
Outros	HIJG__Anexo1.pdf	19/01/2024	CHRISTINE	Aceito

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agrônômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANÓPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br



HOSPITAL INFANTIL JOANA DE GUSMÃO/ SES -SC



Continuação do Parecer: 6.675.472

Outros	HIJG__Anexo1.pdf	20:03:23	APARECIDA WEGNER	Acelto
Declaração de concordância	ConcordanciaInstitucional.pdf	19/01/2024 18:16:10	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Folha de Rosto	FolhdeRostoMTx.pdf	19/01/2024 18:11:36	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	Anexo5.pdf	11/12/2023 22:27:40	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	Anexo4.pdf	11/12/2023 22:27:12	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	Anexo3.pdf	11/12/2023 22:26:19	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	Anexo2.pdf	11/12/2023 22:25:40	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	Anexo1.pdf	11/12/2023 22:24:57	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	TermoAnuenciaHIJG.pdf	22/11/2023 14:11:02	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	CartaAnuenciaHU.pdf	22/11/2023 14:09:41	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Outros	CartaResposta.pdf	22/11/2023 13:55:27	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	NovoTCLE.pdf	21/11/2023 13:59:54	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Parecer Anterior	UltimoParecer.pdf	12/11/2023 20:18:03	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoAssentimento.pdf	12/11/2023 20:16:09	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.pdf	02/02/2022 09:50:15	CHRISTINE APARECIDA WEGNER	Acelto

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agrônômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br



HOSPITAL INFANTIL JOANA
DE GUSMÃO/ SES -SC



Continuação do Parecer: 6.675.472

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 28 de Fevereiro de 2024

Assinado por:
Vanessa Borges Platt
(Coordenador(a))

Endereço: Rua: Rui Barbosa, nº 152-ao lado da sala da secretaria da Direção.

Bairro: Agrônômica

CEP: 88.025-300

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3664-3286

E-mail: cephijg@saude.sc.gov.br