

Tumor Desmoplásico de Células Redondas y Pequeñas: Informe de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2026v72n4.5709ES>

Tumor Desmoplásico de Pequeñas Células Redondas: Relato de Caso Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Case Report

Geraldo Lucas Lopes Costa¹; Leonardo Andrighetti²; Daniella Serafin Couto Vieira³

RESUMEN

Introducción: El tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR) es un sarcoma extremadamente raro y agresivo de origen mesenquimatoso que afecta principalmente la región pélvica y abdominal del cuerpo. El TDCPR es raro y afecta con mayor frecuencia a hombres blancos jóvenes, entre la segunda y tercera década de vida. Algunos informes señalan que, desde su descubrimiento, solo se han registrado alrededor de 200 casos de TDCPR desde 1989. **Informe del caso:** Hombre adulto joven, 20 años presentó malestar abdominal asociado con inapetencia y debilidad durante cuatro meses, con una pérdida de peso de 10 kg en ese período. Los hallazgos de los exámenes complementarios incluían hepatoesplenomegalia importante y masa abdominal pélvica con nódulos hepáticos y pulmonares. El informe anatomopatológico de neoplasia de células pequeñas, redondas y azules, asociado con la inmunohistoquímica disponible en el servicio, la epidemiología y la clínica del paciente permitieron establecer un diagnóstico presuntivo de TDCPR y el inicio de la terapia sistémica inmediata. **Conclusión:** El TDCPR, a pesar del conocimiento científico y literario existente, y debido a su rareza y la información limitada sobre diagnóstico y terapia, sigue siendo un desafío dentro del campo médico.

Palabras clave: Tumor Desmoplásico de Células Pequeñas y Redondas; Sarcoma; Neoplasias/epidemiología; Adulto; Informes de Casos.

RESUMO

Introdução: O tumor desmoplásico de pequenas células redondas (TDPCR) é um sarcoma extremamente raro e agressivo de origem mesenquimal que acomete, principalmente, a área pélvica e abdominal do corpo. O TDPCR é raro e acomete com mais frequência homens brancos jovens, entre a segunda e a terceira décadas de vida. Alguns relatos dizem que, desde sua descoberta, apenas cerca de 200 casos de TDPCR foram registrados desde 1989. **Relato do caso:** Homem adulto, jovem, com 20 anos de idade, apresentou desconforto abdominal associado à inapetência e fraqueza há quatro meses, com uma perda ponderal de 10 kg no período. Os achados dos exames complementares incluíam hepatoesplenomegalia importante e massa abdominal pélvica com nódulos hepáticos e pulmonares. O laudo anatomopatológico de neoplasia de pequenas células redondas e azuis associado à imuno-histoquímica disponível no serviço, a epidemiologia e a clínica do paciente permitiram estabelecer o diagnóstico presuntivo de TDPCR e iniciar a terapêutica sistêmica imediata. **Conclusão:** O TDPCR, apesar do conhecimento científico-literário, e por conta de sua raridade e da informação sobre diagnóstico e terapêutica ser limitada, ainda continua como um desafio dentro da área médica. **Palavras-chave:** Tumor Desmoplásico de Pequenas Células Redondas; Sarcoma; Neoplasias/epidemiologia; Adulto; Relato de Caso.

ABSTRACT

Introduction: Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is an extremely rare and aggressive sarcoma of mesenchymal origin that mainly affects the pelvic and abdominal area of the body. DSRCT is rare and occurs more frequently in young white men between the second and third decades of life. Some reports state that, since its discovery, only about 200 cases of DSRCT have been recorded since 1989. **Case report:** A 20-year-old young adult male presented with abdominal discomfort associated with loss of appetite and weakness for four months, with a weight loss of 10 kg during this period. Findings from complementary examinations included significant hepatosplenomegaly and a pelvic abdominal mass with hepatic and pulmonary nodules. The anatomopathological report of a neoplasm of small round blue cells, associated with the immunohistochemistry available at the service, the epidemiology, and clinical presentation, led to the definition of a presumptive diagnosis of DSRCT and the initiation of immediate systemic therapy. **Conclusion:** The DSRCT, despite the existing scientific knowledge, and due to its rarity and the limited information on diagnosis and therapy, remains a medical challenge. **Key words:** Desmoplastic Small Round Cell Tumor; Sarcoma; Neoplasms/epidemiology; Adult; Case Reports.

^{1,2}Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis (SC), Brasil. E-mails: gerrard_lucas@hotmail.com; leoandrig@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0002-0794-4605>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-7410-2425>

³UFSC, Departamento de Patologia. Florianópolis (SC), Brasil. E-mail: daniellavieira.hu@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-0188-6010>

Dirección para correspondencia: Geraldo Lucas Lopes Costa. UFSC. Rua Engenheiro Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n – Trindade. Florianópolis (SC), Brasil. CEP 88040-900. E-mail: gerrard_lucas@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

El tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas (TDCPR) es una neoplasia mesenquimal maligna rara, compuesta por células tumorales pequeñas y redondas de citoplasma escaso y basofílico, inmersas en estroma fibroso abundante, que acomete predominantemente a hombres jóvenes, entre la segunda y tercera décadas de vida^{1,2}.

Su fisiopatología involucra la translocación t(11;22)(p13;q12), que origina el gen de fusión *EWSR1-WT1*, responsable por una proteína quimérica con actividad reguladora de la transcripción^{3,4}. La mayoría de los tumores se desarrolla en la cavidad abdominal, con diseminación local y múltiples implantes serosos, siendo poco frecuentes las presentaciones extraperitoneales⁵⁻⁷.

En el ámbito clínico, tiene como síntomas dolor o distensión abdominal, masa palpable, inapetencia, pérdida ponderal y ascitis. La evaluación se basa en la integración de hallazgos histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares⁸⁻¹². Histológicamente, se caracteriza por nidos de células pequeñas, redondas y azules, inmersas en estroma desmoplásico. La inmunohistoquímica, normalmente, muestra expresión multilíneal, incluyendo marcadores epiteliales (citoqueratinas), musculares (desmina, en patrón *dot-like*) y, ocasionalmente, neuronales^{10,11}.

Se establece el diagnóstico mediante la detección de la translocación t(11;22)(p13;q12), que resulta en el gen de fusión *EWSR1-WT1*, siendo identificada por técnicas como FISH o RT-PCR^{11,12}. Cuando no hay confirmación molecular, el diagnóstico puede ser considerado probable o altamente sugestivo, si existe fuerte correlación entre los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos, con exclusión de diagnósticos diferenciales relevantes^{10,12}.

El pronóstico es reservado, y cerca del 60% al 70% de los pacientes terminan falleciendo en hasta tres años, incluso con tratamiento multimodal^{13,14}.

Este informe fue elaborado de acuerdo con las recomendaciones del *CARE Case Report Guidelines* para informes de caso clínico¹⁵ y aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP) de la Universidad Federal de Santa Catarina, bajo el número de parecer 7.104.186 (CAAE: 82574924.0.0000.0121), en conformidad con la Resolución n.º 466/2012¹⁶ del Consejo Nacional de Salud (CNS).

INFORME DE CASO

Tres semanas antes de la hospitalización, el paciente realizó ecografía abdominal (USG) en la cual se observó el hígado moderadamente aumentado y heterogéneo, con infiltrado difuso tipo puntillado fino y tres quistes

hepáticos de textura mixta de predominio hiperecogénico, sugestivos de hepatopatía crónica.

En el primer día de hospitalización (27/1/2023), el paciente de sexo masculino, de 20 años, blanco, fumador, residente de Palhoça (SC), ingresó al Hospital Universitario Polydoro Ernani de São Thiago, en Florianópolis (SC), por masa abdominal. Informó que hace cuatro meses tenía astenia, inapetencia, combadura en el hipocondrio derecho y pérdida ponderal de 10 kg. Negó tener fiebre, dolor abdominal, mialgia, prurito y alteraciones gastrointestinales. No tenía antecedentes personales relevantes; madre con neoplasia mamaria.

En el momento del examen, se encontraba adelgazado, lúcido y orientado, con ganglio indoloro en fosa supraclavicular izquierda. Presentaba taquicardia, murmullo vesicular reducido a la derecha y abdomen distendido, con hepatoesplenomegalia y masa fija indolora en fosa ilíaca derecha (Figura 1).

Análisis laboratoriales evidenciaron elevación importante de AST/ALT (170/403 U/L) y GGT/FA (300/485 U/L), compatibles con patrón mixto de lesión hepatocelular y colestática, indicativo de injuria hepática



Figura 1. Paciente con hepatoesplenomegalia significativa, masa abdominal fija y presencia de linfonodomegalia supraclavicular a la izquierda

aguda sobre infiltración tumoral. AFP en niveles normales (3,5 ng/mL), descartando componente hapanoide o hepatocarcinoma. Hemograma, funciones hepática, renal y pruebas metabólicas preservadas.

En el segundo día de hospitalización, mantuvo patrón de lesión mixta, con bilirrubinas, albúmina e INR preservados. Investigación infecciosa (EBV, hepatitis B y C, HIV) y autoinmune fue negativa. El perfil ferroprivo reveló sideremia baja, saturación de transferrina reducida y ferritina discretamente elevada, compatible con anemia de enfermedad crónica.

Un nuevo hemograma mostraba anemia normocítica leve, con presencia de poiquilocitosis y ovalócitos, sin leucocitosis o plaquetopenia. El Pro-BNP presentaba un resultado discretamente elevado, sin repercusiones clínicas de insuficiencia cardíaca. La función renal, electrolítica y el perfil lipídico se encontraban normales.

La tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis con contraste evidenció voluminosa masa de conglomerados ganglionares heterogéneos, hipoatenuantes y con realce periférico, ocupando la cavidad abdominal y

retroperitoneo. Se notó hepatoesplenomegalia importante, además de múltiples implantes secundarios. Había ascitis moderada, además de múltiples metástasis pulmonares con derrame pleural derecho, compatibles con enfermedad metastásica diseminada (Figura 2).

En el tercer día de hospitalización, la toracocentesis diagnóstica reveló patrón exudativo citrino y presencia de células atípicas, aisladas y en agrupamientos, de cromatina irregular y citoplasma basofílico, compatibles con diseminación metastásica.

La bioquímica presentó los siguientes resultados: glucosa de 110 mg/dL, LDH elevado, proteína total de 3 g/dL y albúmina de 2,4 g/dL, con gradiente albúmina suero-líquido pleural <1,1 g/dL, confirmando exudado por los criterios de *Light*. Bacterioscopía y de BAAR fueron negativos. El paciente mantenía función hematológica y bioquímica estables.

La inmunofenotipificación por citometría de flujo reveló predominio de linfocitos T CD3+/CD5+, con relación TCD4+/TCD8+ de 2,7. Asimismo fueron identificados 6,4% de linfocitos B maduros (CD19+,

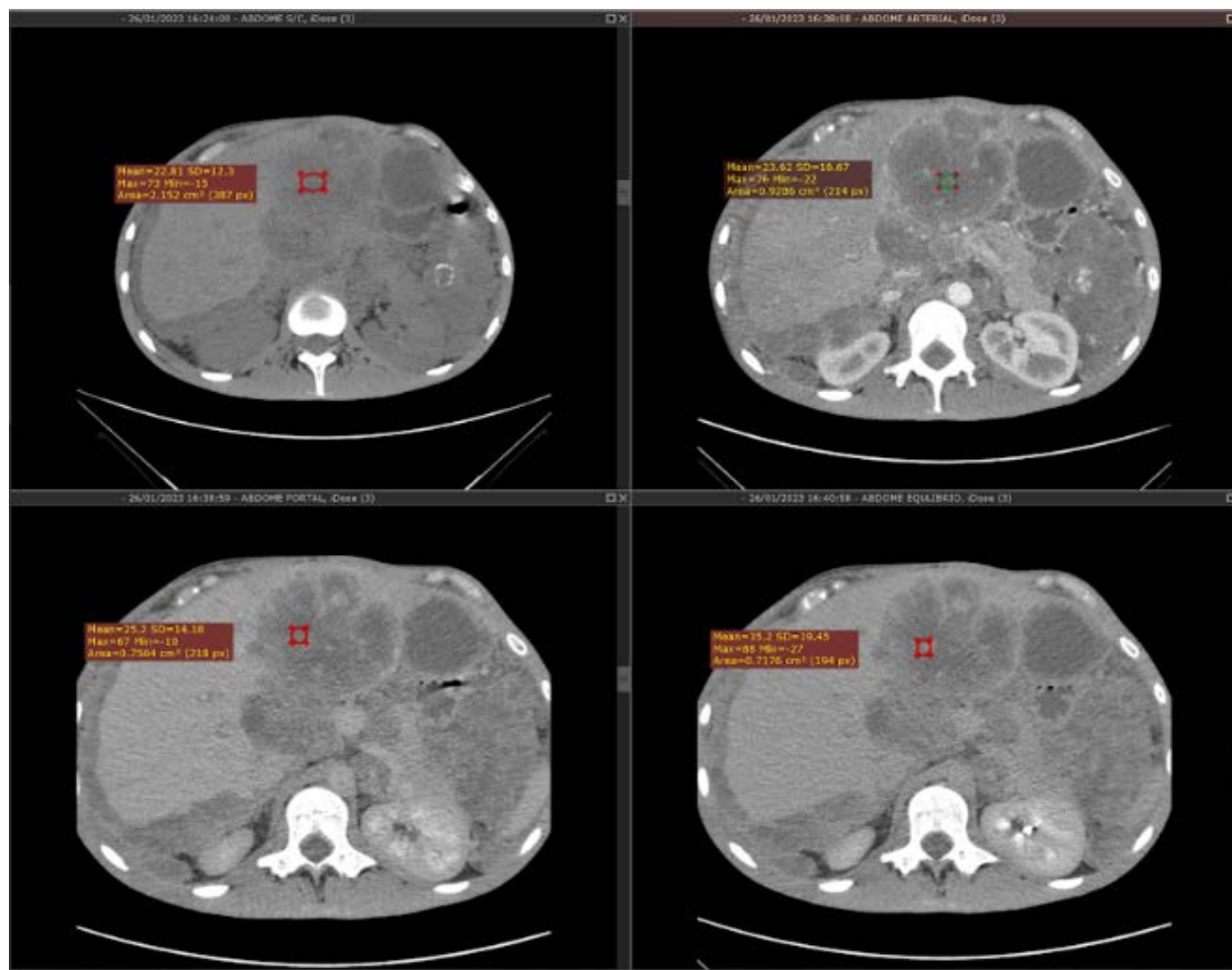


Figura 2. Lesión voluminosa involucrando órganos abdominales, retroperitoneales y pélvicos, con hepatoesplenomegalia, múltiples implantes secundarios y ascitis moderada

CD20+, CD45++), relación Kappa/Lambda de 1,5, además de una población significativa de monocitos/macrófagos (CD14+, CD45++) en 38% de la muestra. Notablemente, el 7,7% de las células no hematológicas (CD45-), con fuerte expresión de pancitoqueratina y Ber-EP4 (EPCAM) positiva, era compatible con infiltración celular epitelial glandular. El perfil inmunofenotípico confirmó infiltración epitelial metastásica, sin evidencia de linfoma.

El mismo día se hizo una biopsia hepática percutánea guiada por USG para análisis histopatológico.

En el noveno día de hospitalización, el anatomopatológico demostró proliferación de células malignas pequeñas, redondas y azules, infiltrando el parénquima hepático. La inmunohistoquímica fue positiva para citoqueratina (patrón granular difuso y *dot* perinuclear), además de expresión para citoqueratina de bajo peso molecular (KAN 5.2). Sinaptofisina, cromogranina A y CD45 fueron negativos, descartando linajes neuroendocrino y hematolinfoide.

El conjunto de hallazgos fue considerado probable para TDCPR, aunque sin confirmación definitiva, por la ausencia de la evaluación del WT-1 (dominio C-terminal) y de pruebas moleculares, no disponibles en el servicio.

En el décimo día de hospitalización, evolucionó con taquipnea asociada a derrame pleural moderado a la derecha e infiltrado nodular difuso bilateral. Se sometió al paciente a la toracocentesis de alivio, con mejora clínica inmediata (Figura 3).

El paciente se mantuvo emocionalmente estable durante las visitas, contó con el apoyo de su tía, su principal cuidadora, y del equipo multiprofesional de cuidados paliativos.



Figura 3. Múltiples pequeñas formaciones nodulares distribuidas aleatoriamente en bases pulmonares, con derrame pleural a la derecha de 4,1 cm, causando atelectasia pasiva del parénquima pulmonar adyacente

En el decimoprimer día de hospitalización, luego de una evaluación por el equipo oncológico y, ante las limitaciones diagnósticas y terapéuticas del servicio, se optó por hacer el traslado del paciente para la unidad oncológica de referencia, el Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), para confirmación molecular y tratamiento sistémico. Durante la internación en el hospital universitario, fue realizado el primer ciclo quimioterápico. El paciente siguió internado en vigilancia clínica, aguardando transferencia.

Dado el diagnóstico probable de TDCPR en estadio IV, con enfermedad metastásica diseminada y considerando la imposibilidad de confirmación WT1 (dominio C-terminal), FISH o RT-PCR tanto en el hospital universitario como después del traslado al CEPON, se optó por quimioterapia sistémica inmediata. El paciente demostró comprensión del cuadro y recibió apoyo psicológico, extendido a la familia. El primer ciclo quimioterápico se realizó todavía en el hospital universitario, con esquema basado en protocolos para sarcomas agresivos (doxorrubicina, ciclofosfamida, mesna (uroprotector) y difenhidramina).

Luego de la estabilización clínica del paciente, se hizo el traslado para empezar el tratamiento oncológico especializado en el CEPON, donde recibió seis ciclos del protocolo VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida), además de un séptimo ciclo de VAC con omisión de la doxorrubicina, seguido por un ciclo alternativo con etopósido e ifosfamida/mesna (VP-16 + IFO/mesna), en marzo de 2023.

A pesar de la quimioterapia intensiva, no hubo respuesta clínica o radiológica significativa, manteniendo lesiones hepáticas y pulmonares. Después del término del ciclo inicial en el CEPON, se dio alta para seguimiento ambulatorio oncológico. El paciente evolucionó con deterioro clínico progresivo, con pérdida ponderal, ascitis voluminosa, dolor torácico refractario, edema y disnea importante.

En agosto de 2024 se hizo una reevaluación oncológica y el paciente presentó desempeño funcional comprometido (ECOG 3-4), disfunción hepática grave y progresión activa de la enfermedad. Ante la ausencia de condiciones clínicas para la continuidad de la quimioterapia y de la irreversibilidad del cuadro, se optó por la suspensión del tratamiento oncológico y encaminamiento hacia cuidados paliativos exclusivos, con orientación al paciente en cuanto a la evolución esperada de la enfermedad, control de síntomas y apoyo familiar.

El paciente recibió control sintomático, se realizó la paracentesis de alivio (interrumpida por dolor), y se instituyó morfina oral, además de orientaciones detalladas sobre manejo domiciliario y señales de alerta. Terminó

falleciendo en su hogar el 22 de agosto de 2024, nueve días después de la transición a cuidados paliativos exclusivos, con sobrevida global aproximada de 19 meses desde el diagnóstico.

DISCUSIÓN

El TDCPR es una neoplasia maligna rara y agresiva, que acomete mayormente a hombres jóvenes, con predilección abdominal. Descrito por Gerald y Rosai en 1989, se caracteriza histológicamente por nidos de células pequeñas, redondas y azules, con expresión inmunohistoquímica multilíneal, ampliando el diagnóstico diferencial con linfoma, tumores germinativos, carcinomas neuroendocrinos y otros sarcomas⁵.

En este caso, la positividad para vimentina sugiere origen mesenquimal, mientras que la marcación por desmina indica diferenciación miogénica, favoreciendo la hipótesis de sarcoma. La positividad para citoqueratina descarta seminoma, mientras que la negatividad para sinaptofisina, cromogranina A y CD45 vuelve improbable, respectivamente, neoplasia neuroendocrina y enfermedad hematolinfóide. La ausencia de CD99 descartó sarcoma de Ewing.

La exclusión de diagnósticos diferenciales relevantes, asociada al estándar histomorfológico de células pequeñas, redondas y azules infiltrando el parénquima hepático, permitió establecer un diagnóstico probable de TDCPR.

La evaluación inmunohistoquímica para WT1 (dominio C-terminal) así como la confirmación molecular de la translocación t(11;22)(p13;q12) involucrando el reordenamiento *EWSR1-WT1* no pudieron ser realizadas en el hospital universitario y tampoco en el CEPON, por indisponibilidad técnica. En un escenario ideal, estos exámenes constituirían la etapa subsecuente para confirmación definitiva del diagnóstico. Aun así, la literatura sostiene que, en escenarios de limitación diagnóstica, la fuerte correlación clinicopatológica y la exclusión sistemática de los principales diagnósticos diferenciales permiten una posible clasificación diagnóstica con alto grado de plausibilidad^{2,3,6,8}.

A pesar de los avances diagnósticos, el TDCPR sigue siendo un desafío terapéutico, con pronóstico reservado y sobrevida frecuentemente inferior a tres años, incluso con tratamiento multimodal. La rareza de la neoplasia y la ausencia de directrices específicas limitan la estandarización terapéutica y el desarrollo de estrategias direccionadas que sean más eficaces^{2,13}.

Este informe describe un caso atípico de TDCPR con acometimiento hepático predominante en hombre joven previamente saludable, presentación no común frente al patrón peritoneal o retroperitoneal⁶. La evolución silenciosa, con síntomas inespecíficos y diagnóstico tardío, refuerza la

necesidad de considerar neoplasias raras en pacientes jóvenes con síntomas constitucionales persistentes.

El caso aporta a la literatura al destacar: (1) las presentaciones clínicas atípicas con predominio hepático; (2) la relevancia de la biopsia asociada a panel inmunohistoquímico y, preferiblemente, pruebas moleculares para confirmación del reordenamiento *EWSR1-WT1*; (3) los desafíos diagnósticos y terapéuticos en contextos con limitaciones de acceso, como el Sistema Único de Salud (SUS); y (4) la importancia de la integración temprana de los cuidados paliativos ante la agresividad de la enfermedad.

En un escenario con pocos relatos, especialmente en América Latina, este caso refuerza la necesidad del reconocimiento temprano de presentaciones atípicas y del encaminamiento oportuno a centros especializados.

CONCLUSIÓN

Este informe evidencia la complejidad diagnóstica y la agresividad del TDCPR, principalmente en presentaciones atípicas con acometimiento hepático predominante. Se destaca que, en la ausencia de confirmación molecular y de la evaluación del WT1 (dominio C-terminal), el diagnóstico fue establecido como probable, con base en la fuerte correlación clinicopatológica y en la exclusión de diagnósticos diferenciales relevantes.

Se resalta la importancia de la integración entre datos clínicos, radiológicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos para la adecuada definición diagnóstica, especialmente en contexto de limitaciones de recursos y cuando el estado clínico limita enfoques invasivos. El reconocimiento temprano y el encaminamiento rápido a centros especializados son esenciales.

En enfermedades avanzadas, la introducción temprana de cuidados paliativos es clave para garantizar la calidad de vida y dignidad del paciente. El caso remarca la necesidad de considerar el TDCPR en el diagnóstico diferencial de neoplasias hepáticas en pacientes jóvenes y destaca el rol central de la biopsia guiada por imagen y de la inmunohistoquímica.

El paciente y su principal cuidadora comprendieron la gravedad y la progresión irreversible de la enfermedad, y estuvieron de acuerdo con la propuesta terapéutica y con la transición a cuidados paliativos exclusivos, priorizando la comodidad y la dignidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Arthur Conelian Gentili por el apoyo en el acompañamiento del caso y en la disponibilidad de datos complementarios del seguimiento en el CEPON.



APORTES

Geraldo Lucas Lopes Costa y Leonardo Andrighetti contribuyeron substancialmente a la concepción y al planeamiento del estudio; a la recolección, análisis e interpretación de los datos; a la redacción y revisión crítica. Daniella Serafin Couto Vieira contribuyó substancialmente a la concepción y al planeamiento del estudio; al análisis e interpretación de los datos; a la revisión crítica. Todos los autores aprobaron la versión final a ser publicada.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Nada a declarar.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Todos los contenidos subyacentes al texto del artículo están en el manuscrito.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Rudzinski ER, Teot LA. Desmoplastic small round cell tumor. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(4):789-800.
2. Hayes-Jordan A, LaQuaglia MP, Modak S. Management of desmoplastic small round cell tumor. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(5):299-304. doi: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.09.005>
3. Ordonez NG. Desmoplastic small round cell tumor: a review of its histopathological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2014;21(6):372-80.
4. Ladanyi M, Gerald W. Fusion of the EWS and WT1 genes in the desmoplastic small round cell tumor. *Cancer Res*. 1994;54(11):2837-40.
5. Gerald WL, Rosai J. Case report: small round cell tumors of the abdomen. *J Pediatr Surg*. 1989;24(3):290-6.
6. Lae ME, Roche PC, Jin L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(7):823-35. doi: <https://doi.org/10.1097/00000478-200207000-00001>
7. Benson C, Reichardt P. Chemotherapy in desmoplastic small round cell tumor. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;125:29-34.
8. Hayes-Jordan A. Surgical treatment for desmoplastic small round cell tumor. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):364-9.
9. Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P, et al. Clinical and biological behavior of desmoplastic small round cell tumor: a case series and review of literature. *Rare Tumors*. 2014;6(4):5352.
10. Wang LL, Ji ZH, Gao Y, et al. Clinicopathological features of desmoplastic small round cell tumors: clinical series and literature review. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):193. doi: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02310-6>
11. Zhang PJ, Goldblum JR, Pawel BR, et al. Immunophenotype of desmoplastic small round cell tumors as detected in cases with EWS-WT1 gene fusion product. *Mod Pathol*. 2003;16(3):229-35. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MP.00000556630.76035.F3>
12. Li M, Cai MY, Lu JB, et al. Clinicopathological investigation of four cases of desmoplastic small round cell tumor. *Oncol Lett*. 2012;4(3):423-8. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2012.750>
13. Biswas G, Chatterjee T, Mallik S, et al. Desmoplastic small round cell tumor: case report and review of literature. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(3):651.
14. Galindo LM, Valente LM, Soares FA. Desmoplastic small round cell tumor: report of five cases and review of literature. *Clinics*. 2008;63(4):525-30.
15. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE Guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):46-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.08.003>
16. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. 2013 jun 13 [acesso 2026 jan 26]; Edição 112; Seção 1:59. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

Recebido em 30/1/2026
Aprovado em 13/4/2026