

DIRETRIZ PARA TERAPIA COM OCTREOTATO-DOTA-¹⁷⁷Lu

Autor: Gustavo do Vale Gomes¹

Revisores: Allan de Oliveira Santos² e Bárbara Juarez Amorim³

Colaboradores: Elaine Bortoleti de Araújo⁴, Solange Nogueira⁵, Marissa Rivera⁶

1. Médico Nuclear do Grupo Nucleos e Diretor da Regional do DF da SBMN*, Brasília-DF
2. Médico Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e da Clínica MN&D, Campinas-SP
3. Médica Nuclear do Serviço de Medicina Nuclear da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas-SP e Diretora da SBMN*
4. Gerente de Garantia da Qualidade, Centro de Radiofarmácia, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo-SP
5. Biomédica do Hospital Albert-Einstein, São Paulo-SP e Coordenadora do Departamento de Biomédicos e Tecnólogos da SBMN*
6. Divisão de Aplicações Médicas e de Pesquisa, Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), Rio de Janeiro-RJ

*SBMN – Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear – gestão 2015-2016

Ano de Publicação: 2016

I. INFORMAÇÕES PRELIMINARES

Dentre os objetivos da terapia com Octreotato-DOTA-¹⁷⁷Lu, destacam-se:

- Estabilização da doença;
- Redução do volume tumoral: geralmente parcial e raramente completa;
- Redução da função tumoral: a sobrevida é comprovadamente maior quando os tumores são hipofuncionantes;
- Melhora dos sintomas;
- Melhora da qualidade de vida.

A maior eficácia é obtida em pacientes com captação elevada do radiofármaco pelo tumor. Contudo, essa terapia não é muito eficaz em pacientes em estágio terminal.

II. INDICAÇÕES CLÍNICAS

A terapia com Octreotato-DOTA-¹⁷⁷Lu está indicada em pacientes com tumores neuroendócrinos e, eventualmente, tumores não-neuroendócrinos, com expressão significativa de receptores da somatostatina subtipo 2, evidenciada pela cintilografia ou PET com análogo da somatostatina*.

* A escala visual de Krenning, obtida a partir das imagens planares com Octreotídeo-DTPA-¹¹¹In, permite inferir de modo semi-quantitativo a expressão de receptores de somatostatina tipo 2:

Escore 1 = mínima captação na lesão, menor que a do fígado
Escore 2 = captação nítida na lesão, porém em menor intensidade que a do fígado
Escore 3 = captação moderada na lesão, em maior intensidade que a do fígado
Escore 4 = captação acentuada na lesão, em maior intensidade que a do baço

* De maneira análoga, a densidade de receptores da somatostatina subtipo 2 também pode ser avaliada por meio de imagens utilizando o Octreotideo-HYNIC-^{99m}Tc ou DOTATATO-⁶⁸Ga ou Octreotato-DOTA-⁶⁸Ga.

Estudos recentes têm sugerido um papel adicional da terapia com Octreotato-¹⁷⁷Lu como tratamento neoadjuvante, onde a cirurgia com intenção curativa não estaria indicada. Em alguns casos, o tumor pode tornar-se passível de ressecção cirúrgica completa após o uso do Octreotato-DOTA-¹⁷⁷Lu.

III. CONTRAINDICAÇÕES

A. Absolutas:

- Gravidez;
- Amamentação;
- Doença psiquiátrica grave.

B. Relativas:

- Pacientes instáveis;
- Falta de colaboração do paciente;
- Envolvimento hepático difuso e extenso.
- Índice de Karnofsky < 60 e expectativa de vida < 3 meses;
- Condição laboratorial para realização da terapia:
 - Hemoglobina $\geq 5,5$ mmol/L ou 8,86 g/dL;
 - Leucócitos $\geq 2 \cdot 10^9$ /L ou 2.000/mm³;
 - Plaquetas $\geq 80 \cdot 10^9$ /L ou 80.000/ μ L;
 - Bilirrubina total $\leq 3x$ limite superior;
 - Albumina sérica ≥ 30 g/L ou < 30g/L, com tempo de protrombina normal;
 - Clearance de creatinina de 24h ou de EDTA-⁵¹Cr > 40-50 ml/min e creatinina sérica < 1,40 μ mol/L ou 1,5 mg/dL.

IV. EFEITOS ADVERSOS

Embora geralmente leve, um dos efeitos colaterais potenciais que merece maior cautela é a toxicidade renal. Esta pode ocorrer pelo fato de pequenos peptídeos no plasma serem filtrados através dos capilares glomerulares e subsequentemente reabsorvidos e retidos pelo sistema tubular. Como consequência, acontece um acúmulo de radiação nos rins.

Hammond e col. mostraram que a captação renal pelos pacientes pode ser reduzida através da infusão venosa de aminoácidos básicos, como lisina e arginina,

antes, durante e depois da administração do radiofármaco.

Além deste, os seguintes efeitos colaterais, com suas respectivas incidências, foram observados em pacientes submetidos à terapia em questão:

- Náusea: 30%
- Vômitos: 15%
- Discreta perda de cabelo de caráter transitório: 65%
- Anemia: 6%
- Leucocitopenia: 12%
- Plaquetopenia: 5%

Foi ainda relatado na literatura a rara ocorrência (aproximadamente 1%) de insuficiência hepática fulminante (em caso de envolvimento hepático extenso e difuso pela doença) e mielodisplasia.

V. PREPARO

Além do estudo mostrando captação satisfatória do análogo da somatostatina radiomarcado (cintilografia ou PET), é interessante que o paciente possua um estudo anatômico (TC ou RM) realizado com uma antecedência máxima de 3 meses antes da primeira aplicação. Esse exame estrutural será imprescindível para a avaliação da resposta anatômica, após concluídas as aplicações do Octreotato- ^{177}Lu .

Exames de sangue e urina (Anexo 1) devem ser colhidos com antecedência de 2 semanas antes da aplicação, para acompanhamento laboratorial do paciente e avaliação laboratorial de critérios de inclusão.

Caso os exames colhidos entre uma aplicação e a seguinte não apresentem os limites mínimos necessários referidos acima, devem ser repetidos a cada 1-2 semanas até que alcancem os valores mínimos recomendados. Se forem necessárias mais do que 10 semanas e menos que 16 semanas após a última aplicação para recuperação dos parâmetros, deve-se considerar tratamento com metade da dose (3,7 GBq -100 mCi). Se mesmo após 16 semanas da última aplicação, não tivermos obtidos os parâmetros mínimos, deve-se considerar a interrupção do tratamento.

Em pacientes com função renal previamente comprometida e história de cálculo/obstrução renal, uma cintilografia renal dinâmica com DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, incluindo o cálculo da taxa de filtração glomerular pelo método de Gates, está muito bem indicada antes das administrações.

É necessário suspender Sandostatin subcutâneo por 24 horas e Sandostatin de longa duração (LAR) 4 semanas antes da internação. Não se conhece nenhuma outra medicação que interfira com o tratamento. Nos casos em que a interrupção for impossível ou não recomendada devido à intensidade dos sintomas clínicos, o tratamento pode ser realizado sem a suspensão desde que a cintilografia ou PET com análogos de somatostatina tenha demonstrado captação suficiente nas mesmas condições.

O paciente deve ser informado sobre o procedimento, verbalmente e por escrito, antes do tratamento. Também é aconselhável a assinatura de um consentimento informado (Anexo 2).

VI. PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO

A. Esquema geral

São realizadas de 3 a 5 aplicações de 7,4 GBq (200 mCi) de Octreotato-¹⁷⁷Lu, em regime de internação ou ambulatorial (de acordo com a necessidade clínica), com intervalos de 6 a 10 semanas entre as mesmas. Essa é a dose do adulto.

B. Injeção

Será realizada concomitantemente à administração de aminoácidos, por bomba de infusão, de acordo com as orientações abaixo:

- puncionar veia periférica utilizando jelco e extensor, com uma saída de três vias: uma para o soro com aminoácidos, outra para o Octreotato-¹⁷⁷Lu (os dois devem ser administrados com auxílio de bomba de infusão, cada um em uma) e outra para as demais medicações; ou ainda puncionar uma veia em cada membro superior e usar um acesso para octreotato-¹⁷⁷Lu e outro para solução de aminoácidos e outras medicações;
- iniciar a infusão do soro com aminoácidos contendo 1L, com taxa de 250 mL/h (tempo total de 4 horas);
- colocar o conteúdo do frasco de Octreotato-¹⁷⁷Lu em um SF 0,9% de 100 mL para fazer na outra bomba de infusão;
- começar a aplicação do Octreotato-¹⁷⁷Lu cerca de 30 minutos após iniciada a infusão dos aminoácidos, com taxa de 200 mL/h (tempo total de 30 minutos);
- lavar o equipo com 50 mL de SF 0,9%, depois de acabar o conteúdo do frasco contendo o Octreotato-¹⁷⁷Lu.

Para redução de efeitos colaterais, sugere-se a administração de outras medicações, conforme a prescrição-padrão (Anexo 3).

VII. IMAGENS

A. Protocolo e instrumentação

Deverão ser realizadas imagens cintilográficas entre 1 e 5 dias após a administração da dose (PCI pós-dose), preferencialmente com colimador de média energia. Caso este não esteja disponível, recomenda-se realizar imagens com 1 dia utilizando colimador de alta energia e 3 a 5 dias após com colimador de baixa energia.

A aquisição deve ocorrer em equipamentos com grande campo de visão e, preferencialmente, dois detectores, incluindo os fotopicos de 113 e 218 KeV (com janela de 20% simétrica em ambos). Em equipamentos assim, recomenda-se uma

duração de aproximadamente 30 minutos para varredura do corpo inteiro. Imagens SPECT e SPECT/CT (quando disponível) são altamente recomendáveis.

B. Critérios de interpretação

Deve-se descrever todas as lesões captantes e, na interpretação, deve-se dizer que houve captação do traçador pelos tumores e metástases descritos.

Qualquer mudança em relação aos estudos anteriores (redução do grau de captação, desaparecimento ou surgimento de lesões) deve ser relatada como comentário, ao final do laudo.

VIII. ACOMPANHAMENTO

Recomenda-se repetir os exames de sangue e urina duas semanas antes de cada aplicação de Octreotato- ^{177}Lu .

Dias após a administração das doses, a realização de imagens (PCI pós-dose) pode oferecer informações valiosas quanto ao estado da doença (ex. diminuição e/ou desaparecimento de lesões, aumento e/ou surgimento de lesões, etc). Essas imagens podem ser úteis na caracterização de respostas metabólicas ou progressão da doença precocemente.

Para avaliação da resposta anatômica, sugere-se repetir os exames radiológicos com 3 meses, 6 meses e a cada 6 meses após a última aplicação. A menos que existam fortes evidências de progressão da doença, não está recomendada a realização de exames estruturais entre as aplicações de Octreotato- ^{177}Lu . Isto porque as lesões podem apresentar aumento de suas dimensões por reação inflamatória.

Os exames de sangue e urina devem ser repetidos com o mesmo intervalo de tempo (3 meses, 6 meses e a cada 6 meses).

IX. ORIENTAÇÕES DE RADIOPROTEÇÃO

Os seguintes cuidados são recomendados aos pacientes submetidos à terapia em questão, durante cerca de uma semana após a administração da dose:

- Evitar contato com crianças menores de 5 anos e gestantes;
- Evitar contato sexual;
- Dar duas descargas após o uso do vaso sanitário;
- Não urinar durante o banho;
- Ingerir bastante líquido.

Sugere-se ainda evitar gravidez por 1 ano a partir da última aplicação.

ANEXO 1 - Exames Laboratoriais

- Hemograma Completo com contagem de plaquetas
- Uréia
- Creatinina
- Bilirrubina total e frações
- Fosfatase Alcalina
- TP, TTPA
- LDH
- Gama-GT
- TGO
- TGP
- Proteínas totais e frações (principalmente albumina sérica)
- Sódio, Potássio, Cálcio séricos
- Glicemia
- Clearance de creatinina (24 horas)
- Sumário de urina/urina tipo I
- Ácido 5- hidroxiindolácetico urinário
- Cromogranina A (sérica)

ANEXO 2 - Modelo de Termo de Consentimento Informado

TRATAMENTO DE NEOPLASIAS NEUROENDÓCRINAS COM OCTREOTATO-DOTA-¹⁷⁷Lu (LUTÉCIO)

Estou ciente que serei submetido a um tratamento clínico constituído de pelo menos 3 (três) aplicações intravenosas sob regime de internação hospitalar ou ambulatorialmente de Octreotato-DOTA-¹⁷⁷Lu (Lutécio). Este tratamento apresenta, respostas em torno de 47% para neoplasias neuroendócrinas metastáticas e representa uma alternativa (após cirurgia e tratamentos clínicos convencionais) para os casos que não podem ser operados ou que não respondem a estes tratamentos.

Fui orientado(a) e estou consciente que, o intervalo entre estas aplicações será aproximadamente entre seis a dez (6 a 10) semanas. Esta forma de tratamento é realizada através de infusão intravenosa de um medicamento radioativo Octreotato-DOTA-¹⁷⁷Lu (Lutécio) em altas doses, com a finalidade de irradiar as células tumorais da doença sendo, ainda, eliminada normalmente por outros tecidos e órgãos do meu corpo, que também recebem uma determinada taxa de radiação.

Fui informado(a) que este medicamento radioativo administrado por via intravenosa (injeção e infusão nas veias) é eliminado do organismo principalmente através dos rins e excretado normalmente pela urina. Esta eliminação origina uma determinada irradiação no trato urinário e, por isso, há necessidade de uma monitorização da minha função renal antes, durante e depois de instituído este tratamento, para prevenção de possíveis efeitos colaterais. Dentre estes efeitos colaterais, o mais importante e grave é uma possível redução da função renal, podendo levar inclusive, em raríssimas situações, a insuficiência renal e necessidade de diálise por perda de função renal. Com a finalidade de reduzir e evitar a ocorrência dessas possíveis complicações, serão administradas outras substâncias e medicamentos não-radioativos algumas horas antes da realização do tratamento.

O material radioativo indicado para meu tratamento também pode apresentar captação normal (acúmulo fisiológico), com diferentes graus de intensidade, em outros órgãos como medula óssea e fígado. Visando a avaliação inicial (pré-tratamento) destes órgãos e a detecção de possíveis alterações laboratoriais que possam indicar efeitos colaterais nestes órgãos, serão realizados exames laboratoriais de sangue e urina antes do tratamento e, com intervalos entre 1 a 3 (um a três) meses para acompanhamento. O resultado destes exames laboratoriais e/ou de surgimento de sinais ou sintomas de qualquer efeito colateral em algum destes órgãos, influenciará no intervalo entre as administrações das aplicações terapêuticas às quais deverei ser submetido(a).

Os efeitos colaterais mais observados com esta terapia são diminuição, geralmente discreta, das células do sangue (leucócitos e plaquetas). Este efeito colateral não é descrito em todos os pacientes e costuma ser temporário (voltando ao normal sem medicações e em pouco tempo). No caso de aparecer alguma destas complicações, o meu tratamento deverá ter o seu intervalo de aplicações prolongado.

Tenho conhecimento, ainda, de que há risco muito raro de desenvolvimento de outras complicações graves, em casos raríssimos, como: insuficiência hepática, insuficiência renal e síndrome mielodisplásica (uma doença que predispõe a leucemia - câncer no sangue).

Sei que não posso receber esta dose radioativa em caso de suspeita e/ou confirmação de gravidez, devido a possibilidade de surgirem danos ao bebê durante a gestação. Consciente deste fato, eu assumo que não há possibilidade de gravidez no período de administração da dose terapêutica, bem como durante o tempo em que serei submetida a este tratamento. Também fui orientada a não amamentar após a administração da dose terapêutica, pois o medicamento radioativo pode ser secretado no leite, e a evitar a gravidez por, pelo menos, um ano após a dose.

Fui orientado(a) que devo ficar distante de mulheres grávidas e crianças por cuidados de radioproteção, além de ter cuidados especiais com minhas excretas (em especial fezes e urina) por cerca de uma semana.

Sei que podem ocorrer episódios de náuseas e/ou vômitos e, caso eu venha a apresentar algum destes sintomas, fui orientado(a) a tomar medicação antiemética e antiácidos já prescritos pelos médicos nucleares, além de entrar em contato com os mesmos.

Na presença de outros sintomas ou complicações não mencionadas neste termo, deverei procurar um serviço de Pronto-Socorro ou os médicos do serviço de medicina nuclear.

Por fim, permito que as informações da minha doença, tratamento e exames laboratoriais e de imagem possam ser utilizados como dados na realização de trabalhos científicos, em congressos, publicações ou palestras na área médica, sem que haja vinculação de qualquer destes dados ou imagens com a minha pessoa.

Eu, _____
_____, tendo sido esclarecido(a) pelos médicos do serviço de medicina nuclear quanto aos objetivos e possíveis riscos envolvidos no meu tratamento com Octreotato-¹⁷⁷Lu (Lutécio), autorizo e concordo em ser tratado(a) por esta forma terapêutica.

Assinatura do paciente: _____

Médico: _____ Assinatura: _____

Cidade, _____ de _____ de 20____

ANEXO 3 - Prescrição

- 1- ZOFRAN 8 mg 01 AMP + 50 mL DE SF 0,9% IV ANTES DE INICIAR A ADMINISTRAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS
- 2- RANITIDINA 150 mg, 01 COMPRIMIDO, VO, ANTES DE INICIAR A ADMINISTRAÇÃO DOS AMINOÁCIDOS
- 3- DRAMIN 50 mg, 01 COMPRIMIDO, ATÉ DE 8/8 HORAS
- 4- PARACETAMOL 750 mg, 01 COMPRIMIDO, VO, ATÉ DE 6/6 HORAS, EM CASO DE DOR