

Octreotido

Introdução

O octreotido é um análogo sintético da somatostatina com uma duração de acção mais longa [1]. A somatostatina é uma hormona inibidora que tem múltiplas funções: no hipotálamo inibe a libertação da hormona do crescimento, da tireotrofina (TSH), da prolactina e da corticotrofina (ACTH); inibe a secreção de insulina, glicagina, gastrina e outros péptidos do sistema gastroenteropancreático, como o peptídeo YY, a neurotensina, o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP) e a substância P. Daqui resulta uma redução do fluxo sanguíneo esplâncnico, do fluxo sanguíneo porta, da motilidade gastrintestinal, das secreções gástrica, pancreática e intestinal, e aumenta a absorção de água e dos electrólitos. A somatostatina actua como um neurotransmissor inibidor no SNC e inibe a proliferação celular. Na diabetes mellitus tipo 1, o octreotido diminui as necessidades de insulina, mas na diabetes tipo 2, suprime a libertação de insulina e de glicagina, deixando a concentração da glicose plasmática inalterada ou ligeiramente elevada. O octreotido tem um efeito antineoplásico directo em tumores sólidos do tracto gastrintestinal e prolonga a sobrevivência [1].

Uso clínico do octreotido

Oclusão intestinal maligna inoperável

O octreotido pode aliviar rapidamente as náuseas e os vómitos. As doses usadas têm variado, mas os dados sugerem que <50% dos doentes respondem a 300 µg/24 horas e 75 a 90% respondem a 600 a 900 µg/24. No entanto, têm sido usadas doses até 1500 µg/24 horas. A dose de 600 a 800 µg/24 horas é geralmente suficiente para identificar os que têm probabilidade de responder [1]. Outros estudos mostram a eficácia do octreotido no controlo sintomático da oclusão intestinal maligna [2,3]. Num estudo randomizado comparando octreotido, em infusão de 600 µg/24 horas, com placebo, com o objectivo de determinar o efeito nos vómitos, não foi encontrado

benefício com o octreotido [4]; nesse estudo, os doentes a fazer octreotido tiveram uma probabilidade 2 vezes maior de fazer butilescopolamina, provavelmente reflectindo o aumento de dor em cólica.

Alguns pequenos estudos comparam o octreotido com a butilescopolamina e concluíram que o octreotido é mais eficaz no controlo dos sintomas associados à oclusão intestinal maligna inoperável [5,6].

Existe também numa formulação injectável de octreotido de libertação modificada (OLM) com 10 e 30 mg, para administrar de 4 em 4 semanas [1]. Esta forma deve ser administrada por injeção intramuscular profunda no músculo glúteo, alternando o lado em injeções subsequentes para minimizar a irritação. Geralmente esta forma usa-se quando os sintomas foram controlados com o octreotido SC. Nos doentes que nunca fizeram octreotido deve dar-se uma injeção de octreotido SC de 50 a 100 µg e, se não houver efeitos indesejados inaceitáveis, mudar para a forma OLM. A biodisponibilidade do OLM em comparação à forma SC é de cerca de 60%. Embora não haja muita informação sobre o uso desta forma na oclusão intestinal, há alguns dados disponíveis. Num estudo que avaliou 13 doentes com cancro do ovário e disfunção intestinal que tomaram 30 mg de OLM no dia 1 e octreotido SC por 2 semanas, verificou-se que 3 tiveram uma resposta maior com redução dos sintomas, 2 tiveram uma resposta menor, 4 não tiveram resposta e 4 tiveram sintomas progressivos; 3 doentes continuaram a fazer o OLM por mais de 9 meses, não tendo havido toxicidade significativa [7]. Noutro estudo, em que administrou a dose de 20 mg em 8 doentes com sonda nasogástrica, houve uma redução da drenagem desde o dia 1 e a sonda foi removida num doente; em 4 doentes sem sonda nasogástrica houve uma redução dos episódios de vómitos e da intensidade das náuseas que se manteve durante o estudo [8]. Embora a qualidade destes estudos possa ser questionada, talvez se possa fazer uma tentativa do uso do OLM nos doentes que responderam à forma SC e que estão ou vão para domicílio. Outros artigos mostraram benefício no tratamento sintomático com esta forma de octreotido [9]

Numa revisão sistemática, concluiu-se que há um nível baixo de provas do benefício dos análogos da somatostatina no tratamento sintomático da oclusão intestinal maligna, mas nos estudos com baixo risco de enviesamento não se detetou qualquer benefício [10]. Há uma dificuldade nestes estudos resultante da falta de consenso sobre os objectivos do controlo de sintomas e quando devem ser medidos. Há, assim, necessidade de ensaios clínicos bem desenhados com objectivos clinicamente importantes e medidas bem definidas. No entanto, a Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) recomendou recentemente o octreotido como primeira linha no tratamento da oclusão intestinal maligna inoperável [11].

Fistulas

O octreotido pode ser uma alternativa eficaz nas fistulas salivares, na dose de 0,1 mg SC, 2 vezes por dia; pode produzir uma resposta rápida [12].

O octreotido é extensamente usado após a cirurgia pancreática em todo o mundo para a prevenção do desenvolvimento de fistulas pancreáticas, especialmente nos casos de alto risco. No entanto, uma revisão narrativa recente concluiu que há uma heterogeneidade considerável entre os estudos, incluindo várias patologias, técnicas cirúrgicas, definições de fistula pancreática pós-operatória, experiência cirúrgica e outras [13]. Além disso, a cirurgia pancreática é por si só uma cirurgia complexa, com as suas complicações inerentes. As doses têm também variado entre os estudos; num deles a dose foi de 100µg 2 vezes por dia. Por todas essas razões, ainda que haja alguns dados positivos, a questão continua aberta ao debate.

Uma revisão sistemática e meta-análise do papel da somatostatina e dos seus análogos nas fistulas enterocutâneas concluiu que o octreotido reduziu significativamente o tempo para o fecho da fistula em relação ao grupo de controlo, mas não reduziu significativamente a probabilidade de fecho espontâneo (sem cirurgia) [14]. Não houve redução da mortalidade associada à fistula.

Foi descrito um caso clínico da eficácia do octreotido (300 µg/dia) no tratamento de uma fístula enterovesical secundária a uma neoplasia rectal [15]. Houve encerramento da fístula ao fim de 3 dias de tratamento.

Dor

O octreotido pode ser eficaz, na dose de 100 µg 2x/dia, na dor associada osteoartropatia hipertrófica, havendo casos descrito de alívio completo ao fim de 4 dias [16].

Um estudo randomizado o octreotido na dose de 100 µg SC foi eficaz no tratamento agudo das cefaleias em salva em comparação com placebo [17].

Hemorragias digestivas

O octreotido tem sido usado no controlo das hemorragias digestivas por varizes esofágicas. No entanto, não parece haver redução da mortalidade ou do risco de ressangramento [18]. Há uma redução da média de unidades de sangue transfundidas de 0,7 a 1,5 unidades. Este dado é importante em termos de custo, utilização de recursos e risco de eventos relacionados com as transfusões. Porém, não é um resultado centrado no doente. A dose recomendada é de um bólus de 50 µg IV, seguido de uma infusão de 50 µg/hora durante 3 a 5 dias.

Num estudo na angiodisplasia do intestino delgado, o OLM na dose de 20 mg mensais por pelo menos 3 meses resultou na subida em média da hemoglobina de 9,19 g/dL para 11,35 g/dL e 70% dos doentes permaneceram sem transfusões após uma duração de tratamento média de 8,8 meses [19]. Os efeitos indesejados foram mais frequentes do que o esperado com 5 doentes a interromperem o tratamento devido a esses efeitos. Estes incluíram reacção cutânea aguda, trombocitopenia com queda das plaquetas de $357 \times 10^9/L$ para $22 \times 10^9/L$, coledocolitíase com sepsis biliar, dor articular intensa generalizada e dor intensa à volta do local da injeção. Todos os efeitos indesejados resolveram com tratamento conservador e suspensão do octreotido.

Tumores neuroendócrinos

O octreotido inibe as aminas, como a serotonina, e os peptídeos, como gastrina, glicagina, insulina, peptídeo intestinal vasoactivo e o peptídeo relacionado com a hormona paratireoideia, segregados pelos tumores neuroendócrinos e controla os sintomas de hipersecreção [20]. Globalmente, 40% a 60% dos doentes podem ter um controlo eficaz dos sintomas. Há, no entanto, variações na resposta clínica em relação ao tipo de tumor. A dose mais comumente usada é a de 30 mg de 4/4 semanas.

Outros

Numa meta-análise de estudos randomizados de doentes (nº 594) a receber quimioterapia ou radioterapia com diarreia, o octreotido foi mais eficaz em comparação com placebo ou tratamento convencional (loperamida ou difenoxilato) [21].

O octreotido pode usar-se também na ascite. Ver “Ascite” neste blog.

A broncorreia, definida como a produção de esputo de >100 mL/dia, é geralmente associada ao carcinoma bronquioloalveolar. Foram descritos casos clínicos que mostraram a eficácia do octreotido no controlo das secreções na dose de 300 a 500 µg/dia por via SC ou IV, em bólus ou em infusão contínua [22,23]. Também em doentes mecanicamente ventilados, o octreotido mostrou-se eficaz na dose de 25 µg/hora [24].

Num estudo, o octreotido na dose de 50 µg, 3 x/dia, melhorou a eficácia da pleurodese com talco em doentes com derrame pleural maligno [25]. Em comparação com placebo, os doentes a fazer octreotido tiveram uma diminuição significativa de produção de líquido pleural, antes e depois da pleurodese, o que resultou na diminuição do tempo de internamento e da falência do tratamento. Contudo, o octreotido não diminuiu as recaídas a 1 semana, 1 mês e 3 meses de seguimento. Não houve efeitos indesejados significativos.

Modo de administração

O octreotido é geralmente administrado por via SC em bólus ou em infusão contínua. Pode também ser administrado por via IV. As formas de acção prolongada são administradas por via IM profunda. Pode ser administrado por via intratecal para o controlo da dor [1].

O início de acção ocorre aos 30 minutos. A semivida por via SC é de 1,5 horas e a duração de acção é de 8 horas [1]. Depois do efeito pretendido ser atingido, a dose deve ser reduzida para a mais baixa que mantenha os sintomas controlados.

Quando administrado em bólus SC a infecção pode ser dolorosa, o que pode ser reduzido aquecendo a ampola à temperatura corporal, por exemplo, mantendo a ampola na mão fechada por algum tempo. Para evitar a probabilidade de inflamação no local da injeção em infusão SC contínua, deve diluir-se no maior volume possível [1].

O octreotido é compatível com vários fármacos. Pode ser incompatível com a dexametasona e a levomepromazina. Para mais informações sobre a compatibilidade do octreotido com outros fármacos, ver “Administração de medicação por via subcutânea em cuidados paliativos – 2”, neste blog.

Precauções e efeitos indesejados

O octreotido reduz significativamente a concentração plasmática de ciclosporina, resultando numa imunossupressão inadequada. A dose da ciclosporina deve ser aumentada em 50% antes do início do octreotido a concentração plasmática deve ser monitorizada diariamente [1]. O octreotido aumenta a biodisponibilidade da bromocriptina em cerca 40%.

No insulinoma o octreotido pode potenciar a hipoglicemia. Na diabetes tipo 1, as necessidades de insulinas podem reduzir-se em até 50% [1]. Pode causar alterações da tolerância à glicose e hiperglicemia persistente no tratamento a longo prazo.

Na cirrose e na insuficiência renal em hemodiálise a eliminação reduz-se, podendo necessitar de redução da dose. Pode causar litíase biliar no tratamento a longo prazo de que pode resultar pancreatite [1]. Deve evitar-se a suspensão abrupta do octreotido de acção curta, após tratamento de longo prazo, porque pode causar cólicas biliares devido a cálculos ou a lama biliar.

A nível gastrointestinal o octreotido pode causar xerostomia, flatulência, náuseas, dor abdominal, diarreia e esteatorreia. Estes efeitos podem ser reduzidos administrando o octreotido entre as refeições ou ao deitar [1].

Outros efeitos indesejados são a bradicardia, alterações da condução e arritmias, devendo ser usado com cuidado em doentes de risco [1]. No tratamento a longo prazo, pode causar hipotireoidismo, recomendando-se a monitorização da função da tireóide.

Referências

1. Murphy E, Prommer EE, Mihalyo M, Wilcock A. Octreotide. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:142-148.
2. Shima Y, Ohtsu A, Shirao K, Sasaki Y. Clinical efficacy and safety of octreotide (SMS201-995) in terminally ill Japanese cancer patients with malignant bowel obstruction. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:354-359.
3. Hisanaga T, Shinjo T, Morita T, et al. Multicenter Prospective Study on Efficacy and Safety of Octreotide for Inoperable Malignant Bowel Obstruction. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:739-745.
4. Currow DC, Quinn S, Agar M, et al. Double-Blind, placebo-controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2015;49:814-821.
5. Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A, Zecca E, Groff L. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer* 2000;8:188-191.

6. Peng X, Wang P, Li S, Zhang G, Hu S. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2015;13:50.
7. Matulonis UA, SeidenMV, Roche M, et al. Long-acting octreotide for the treatment and symptomatic relief of bowel obstruction in advanced ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:563-569.
8. Massacesi C, Galeazzi G. Sustained release octreotide may have a role in the treatment of malignant bowel obstruction. *Palliat Med* 2006; 20:715-716.
9. Laval G, Rousselot H, Toussaint-Martel S, et al. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction. *Bull Cancer* 2012;99:E1-E9.
10. Obita GP, Boland EG, Currow DC, Johnson MJ, Boland JW. Somatostatin Analogues Compared with Placebo and Other Pharmacologic Agents in the Management of Symptoms of Inoperable Malignant Bowel Obstruction: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2016;52:901-919.
11. Davis M, Hui D, Davies A, et al. Medical management of malignant bowel obstruction in patients with advanced cancer: 2021 MASCC guideline update. *Support Care Cancer* 2021; 29:8089-8096.
12. Bomeli SR, Desai SC, Johnson JT, Walvekar RR. Management of salivary flow in head and neck cancer patients - A systematic review. *Oral Oncology* 2008;44:1000-1008.
13. Tilak M, Tewari M, Shukla HS. Octreotide and postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: What we know so far? A narrative review. *Indian J Cancer* 2023;60:152-159.
14. Stevens P, Foulkes RE, Hartford-Beynon JS, Delicata RJ. Systematic review and meta-analysis of the role of somatostatin and its analogues in the treatment of enterocutaneous fistula. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:912-922.

-
15. Shinjo T, Kondo Y, Harada K, Yamazaki J, Okada M. Treatment of malignant enterovesical fistula with octreotide. *J Palliat Med* 2009;12:965-967.
 16. Pourmorteza M, Baumrucker SJ, Al-Sheyab A, Da Silva MACP. Hypertrophic Pulmonary Osteoarthropathy: A Rare but Treatable Condition in Palliative Medicine. *J Pain Symptom Manage* 2015;50:263-267.
 17. Matharu MS, Levy MJ, Meeran K, Goadsby PJ. Subcutaneous octreotide in cluster headache: Randomized placebo- controlled double-blind crossover study. *Ann Neurol* 2004;56:488-494.
 18. Li JJ, Chao P, Gernsheimer J, Verma R. Octreotide for Gastrointestinal Hemorrhage from Esophageal Varices. *Acad Emerg Med* 2020;27:339-340.
 19. Holleran G, Hall B, Breslin N, McNamara D. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterol J* 2016;4:70-76.
 20. Mazziotti G, Mosca A, Frara S, Vitale G, Giustina A. Somatostatin analogs in the treatment of neuroendocrine tumors: current and emerging aspects. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1679-1689.
 21. Ma DJ, Li ZJ, Wang XY, Zhu XJ, Sun L. Octreotide treatment of cancer chemoradiotherapy-induced diarrhoea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res* 2019;8:19;8:2284-2294.
 22. Hudson E, Lester JF, Attanoos RL, Linnane SJ, Byrne A. Successful treatment of bronchorrhoea with octreotide in a patient with adenocarcinoma of the lung. *J Pain Symptom Manag* 2006;32:200–202.
 23. Pahuja M, Shepherd RW, Lyckholm LJ. The use of octreotide to manage symptoms of bronchorrhoea: a case report. *J Pain Symptom Manag* 2014;47:814–818.

24. Bhandari S, Sostin O, Shahc A, et al. Octreotide as a novel agent for the management of bronchorrhea in mechanically ventilated patients: A case series and review of literature. *Respir Med Case Rep* 2023;45:101891.
25. Ershadi R, Vahedi M, Zadeh HZ, et al. Subcutaneous octreotide therapy for malignant pleural effusion after pleurodesis with talc powder: a placebo-controlled, triple-blind, randomized trial. *Support Care Cancer* 2022;30:9833-9840.