



DAT-IPEN[®]

IPEN-CNEN

Solução injetável

74 MBq (2 mCi) em até 1,4 mL
185 MBq (5 mCi) em até 3,5 mL
370 MBq (10 mCi) em até 7,0 mL

DAT-IPEN[®]

edetato crômico (51 Cr)

ATENÇÃO

O DAT-IPEN É PARA USO EXCLUSIVO EM DIAGNÓSTICO NA MEDICINA NUCLEAR

APRESENTAÇÃO

Solução injetável.

O DAT-IPEN possui as seguintes apresentações na data e hora de calibração:

74 MBq (2 mCi) de edetato crômico (51 Cr) em até 1,4 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

185 MBq (5 mCi) de edetato crômico (51 Cr) em até 3,5 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

370 MBq (10 mCi) de edetato crômico (51 Cr) em até 7,0 mL, embalagem com 1 frasco-ampola.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém na data e hora de calibração:

74 MBq (2 mCi) de edetato crômico (51 Cr)

185 MBq (5 mCi) de edetato crômico (51 Cr)

370 MBq (10 mCi) de edetato crômico (51 Cr)

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado (EDTA dissódico), cloreto crômico hexaidratado, hidróxido de amônia, cloreto de sódio, álcool benzílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O DAT-IPEN é um agente diagnóstico que consiste em cromo radioativo e um quelante, edetato dissódico di-hidratado (EDTA dissódico), indicado para determinar a taxa de filtração glomerular na avaliação da função renal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A utilização do edetato crômico (51 Cr) para determinação da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi descrita pela primeira vez em 1967. Os resultados do estudo concordaram com os resultados de clearance endógeno de creatinina de 24 horas, impulsionando a aplicação clínica do edetato crômico (51 Cr). O Guia da Sociedade Britânica de Medicina Nuclear (2018) consolida a técnica de determinação da TFG empregando edetato crômico (51 Cr), citando uma série de estudos realizados, especialmente para definição da amostragem e cálculos empregados. Estudos clínicos multicêntricos com milhares de pacientes demonstraram que a análise de filtração glomerular com o edetato crômico (51 Cr) é utilizada como padrão para avaliação da taxa de filtração glomerular após tratamento com diferentes drogas, para avaliar a taxa de filtração glomerular antes e depois de paratireoidectomia e de pacientes transplantados renais e para avaliar o impacto da mudança na dieta sobre a função renal de pacientes com insuficiência renal, dentre outros.

Referências Bibliográficas

PIEPSZ, A. Guidel Glomer Filtrat Rate Determin Childr. MEDICINE, P. C. O. T. E. A. O. N.: European Association of Nuclear Medicine: 9 p. 2000; GREWAL, G. S. Nucl Med Comm, v. 26, n. 1, p. 61-5, 2005; GROTH, S. Scand J Clin Lab Invest, v. 49, n. 8, p. 707-10, 1989; BLAKE, G. M. Nucl Med Comm, v. 18, n. 8, p. 776-84, 1997; SOARES, A. A. BMC Nephrol, v. 14, p. 54, 2013; ESNAULT, V. L. Clin Ther, v. 30, n. 3, p. 482-98, 2008; LARSSON, R. Acta Med Scand, v. 205, n. 1-2, p. 87-9, 1979; NYBERG, G. Clin Nephrol, v. 21,

n. 3, p. 184-7, 1984; KAMPER, A. L. Scand J Urol Nephrol, v. 24, n. 1, p. 69-73, 1990; KATZMAN, P. L. J. Cardio Pharmacol, v. 15, n. 3, p. 360-4, 1990; KRISTOFFERSSON, A. J Intern Med, v. 227, n. 5, p. 317-24, 1990; ESTORCH, M. Nucl Med Comm, v. 24, n. 6, p. 679-82, 2003; LAMB, E. J. J Am Geriatr Soc, v. 51, n. 7, p. 1012-7, 2003; BARROS, F. B. Nucl Med Comm, v. 27, n. 12, p. 959-62, 2006; BARROS, F B Nucl Medic Communic, v. 27, p. 959-962, 2006; ONUSIC, D. M. Eur. J. Nucl Med. Molec Imag, 2012. v. 39. p. S602-S603, 2012; BARROS, F B J. Nucl Med., 2006. v. 47. p. 147-147, 2006. GARNETT, E.S. The Lancet, 1967, 818-819. BURNISTON, M.; Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling, Report 2018. British Nuclear Medicine Society (BNMS) acesso em https://www.bnms.org.uk/images/BNMS_GFR_guidelines_in_BNMS_template_format_FINAL.pdf.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O edetato crômico (51 Cr) é um quelante metálico hidrofílico, quimicamente estável e metabolicamente inerte. A função renal não é afetada nem mesmo por grandes quantidades de edetato de cromo. Nas concentrações e atividades químicas usadas o edetato crômico (51 Cr) não parece exercer nenhum efeito farmacodinâmico.

Propriedades Farmacocinéticas

Após administração intravenosa, o edetato crômico (51 Cr) se equilibra dentro dos espaços intra e extravasculares, um processo que leva entre 30 e 90 minutos. Para além deste período, uma porcentagem constante do edetato crômico (51 Cr) presente no fluido extracelular é excretado pelos rins por unidade de tempo.

Em pacientes com taxa de filtração glomerular normal ou quase normal, a recuperação do quelato inalterado na urina durante as primeiras 24 horas após administração é próxima a 100 % da atividade injetada. A excreção fecal cumulativa é menos de 0,1 %. Não há secreção tubular significativa ou reabsorção de edetato crômico (51 Cr). No entanto, uma pequena quantidade de reabsorção tubular, alguma retenção de corpo inteiro ou dissociação do complexo foram postulados para explicar a conhecida, mas pequena subestimação da depuração de clearance de inulina por edetato crômico (51 Cr).

Distribuição: ocorre menos de 0,5 % de ligação às proteínas plasmáticas.

Eliminação: após administração intravenosa, o edetato crômico (51 Cr) é excretado quase que exclusivamente pelos rins via membrana glomerular (menos de 1% de excreção fecal em 24 horas é relatado para um paciente anúrico).

Meia vida: a retenção total do corpo é descrita por uma função exponencial dupla. O valor médio da taxa de filtração glomerular no adulto normal é aproximadamente 130 mL/min em homens e 120 mL/min em mulheres (normalizado para área de superfície corporal de 1,73 m²).

Insuficiência renal / hepática: a farmacocinética em doentes com insuficiência renal ou hepática não foi caracterizada.

Toxicologia

Nenhum efeito tóxico foi observado em cães após infusão intravenosa por um período de 36 horas de 1,5 g de edetato crômico (51 Cr) / kg. Administração intravenosa de uma formulação de edetato crômico (51 Cr) para ratos e camundongos indicaram que a dose letal média é mais do que 1000 vezes a dose máxima recomendada para humanos.

Estudos de dose repetida com a mesma formulação não revelaram efeitos clínicos ou efeitos histológicos quando o equivalente a mais de 50 vezes a dose humana máxima recomendada foi administrada a ratos e cães durante um período de duas semanas. O edetato crômico (51 Cr) não se destina a administração regular ou contínua.

Estudos de mutagenicidade e estudos de carcinogenicidade a longo prazo não foram realizados.

Dosimetria

Doses de radiação absorvidas pela administração intravenosa estimadas para um adulto de 70 kg.

| Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy / MBq) x 10 ⁻⁴ | | | | | |
|---|--------|---------|---------|--------|-------|
| Órgão | Adulto | 15 anos | 10 anos | 5 anos | 1 ano |
| Adrenais | 7,2 | 9,2 | 14 | 21 | 39 |
| Parede da Bexiga | 240 | 310 | 380 | 360 | 660 |
| Superfícies Ósseas | 8,2 | 10 | 14 | 21 | 38 |

| Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy / MBq) x 10⁻⁴ | | | | | | |
|---|---------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Órgão | | Adulto | 15 anos | 10 anos | 5 anos | 1 ano |
| Cérebro | | 4,7 | 6,0 | 9,9 | 16 | 29 |
| Mama | | 4,3 | 5,6 | 8,3 | 1,3 | 2,5 |
| Vesícula biliar | | 7,8 | 10 | 16 | 22 | 34 |
| Trato gastrointestinal | Estômago | 6,9 | 8,5 | 13 | 20 | 35 |
| | Intestino delgado | 11 | 14 | 20 | 27 | 48 |
| | Cólon | 13 | 16 | 22 | 29 | 49 |
| | Intestino grosso superior | 9,6 | 12 | 18 | 26 | 43 |
| | Intestino grosso inferior | 17 | 21 | 28 | 33 | 56 |
| Coração | | 6,3 | 8,2 | 13 | 19 | 34 |
| Rins | | 18 | 22 | 30 | 44 | 78 |
| Fígado | | 6,5 | 8,4 | 13 | 20 | 36 |
| Pulmões | | 5,5 | 7,3 | 11 | 17 | 32 |
| Músculos | | 7,7 | 9,6 | 14 | 19 | 36 |
| Esôfago | | 5,7 | 7,4 | 11 | 17 | 32 |
| Ovários | | 16 | 20 | 27 | 33 | 58 |
| Pâncreas | | 7,5 | 9,5 | 15 | 22 | 40 |
| Medula Óssea | | 7,4 | 9,3 | 13 | 18 | 32 |
| Pele | | 4,7 | 5,8 | 8,9 | 14 | 26 |
| Baço | | 6,7 | 8,7 | 13 | 20 | 37 |
| Testículos | | 12 | 16 | 25 | 30 | 54 |
| Timo | | 5,7 | 7,4 | 11 | 17 | 32 |
| Tireoide | | 5,6 | 7,4 | 12 | 19 | 35 |
| Útero | | 28 | 34 | 46 | 51 | 88 |
| Demais órgãos | | 7,7 | 9,7 | 14 | 20 | 36 |
| Dose efetiva (mSv/MBq) | | 20 | 26 | 34 | 39 | 71 |

Os dados apresentados pressupõem um tempo de meia-vida de retenção de 100 minutos e um tempo de trânsito renal de 5 minutos. Os dados da Tabela a seguir são apresentados para função renal anormal em que o tempo de meia-vida é de 1000 minutos e o tempo de trânsito renal é aumentado para 20 minutos.

Doses absorvidas do edetato crômico (51 Cr) após administração endovenosa em indivíduos com função renal anormal.

| Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy / MBq) x 10⁻⁴ | | | | | | |
|---|-------------------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Órgão | | Adulto | 15 anos | 10 anos | 5 anos | 1 ano |
| Adrenais | | 0,45 | 0,5 | 0,77 | 0,012 | 0,021 |
| Parede da Bexiga | | 0,021 | 0,029 | 0,042 | 0,064 | 0,0012 |
| Superfícies Ósseas | | 0,36 | 0,42 | 0,64 | 0,98 | 0,018 |
| Mama | | 0,32 | 0,32 | 0,48 | 0,76 | 0,014 |
| Trato gastro intestinal | Parede estomacal | 0,41 | 0,47 | 0,72 | 0,011 | 0,019 |
| | Intestino delgado | 0,45 | 0,55 | 0,84 | 0,013 | 0,023 |
| | Parede do intestino grosso superior | 0,43 | 0,52 | 0,77 | 0,012 | 0,021 |
| | Parede do intestino grosso inferior | 0,46 | 0,57 | 0,88 | 0,013 | 0,023 |
| Rins | | 0,83 | 0,01 | 0,014 | 0,021 | 0,036 |
| Fígado | | 0,38 | 0,46 | 0,72 | 0,011 | 0,02 |
| Pulmões | | 0,33 | 0,42 | 0,63 | 0,97 | 0,018 |
| Ovários | | 0,46 | 0,60 | 0,91 | 0,014 | 0,025 |
| Pâncreas | | 0,43 | 0,52 | 0,81 | 0,012 | 0,022 |
| Medula vermelha | | 0,40 | 0,48 | 0,71 | 0,010 | 0,018 |
| Baço | | 0,40 | 0,48 | 0,73 | 0,011 | 0,020 |
| Testículos | | 0,37 | 0,46 | 0,72 | 0,011 | 0,021 |
| Tireoide | | 0,31 | 0,43 | 0,68 | 0,011 | 0,020 |

| Dose absorvida por unidade de atividade administrada (mGy / MBq) x 10 ⁻⁴ | | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Órgão | Adulto | 15 anos | 10 anos | 5 anos | 1 ano |
| Útero | 0,58 | 0,71 | 0,011 | 0,017 | 0,029 |
| Outros tecidos | 0,34 | 0,41 | 0,63 | 0,99 | 0,018 |
| Dose efetiva (mSv/MBq) | 0,52 | 0,65 | 0,97 | 0,015 | 0,027 |

A atividade solicitada é informada no rótulo da embalagem do produto, bem como a data para a qual a atividade foi calibrada. A tabela a seguir apresenta o fator de decaimento para o cromo-51.

Fator de decaimento para o cromo-51.

| Dias | Fração remanescente | Dias | Fração remanescente |
|------|---------------------|------|---------------------|
| 0 | 1,0000 | 15 | 0,6871 |
| 5 | 0,8824 | 20 | 0,6063 |
| 10 | 0,7786 | 25 | 0,5350 |

Tipo de radiação: a solução para administração intravenosa apresenta características nucleares do radioisótopo cromo-51. O cromo-51 (⁵¹Cr) decai por captura eletrônica com emissão primária de fótons gama de 320 keV e meia-vida física de 27,7 dias.

Referências Bibliográficas

CRP Publication 80. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. In: (Ed.). Annals of ICRP, 28. Oxford: Pergamon Press, 1998. p.3; International Commission on Radiological Protection, Radiation dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press 1987. Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling, Report 2018. British Nuclear Medicine Society (BNMS) acesso em https://www.bnms.org.uk/images/BNMS_GFR_guidelines_in_BNMS_template_format_FINAL.pdf.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O DAT-IPEN é contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao edetato crômico (51 Cr) ou a qualquer um de seus componentes (ver Composição).

O DAT-IPEN não deve ser administrado em pacientes com edema difuso para análise de filtração glomerular.

Toxicidade do álcool benzílico: o DAT-IPEN contém álcool benzílico em sua formulação (1 % de álcool benzílico em solução de cloreto de sódio 0,9 %). O álcool benzílico tem sido associado com a Síndrome de Gasping fatal em prematuros e crianças com baixo peso no nascimento. A exposição a concentrações elevadas de álcool benzílico tem sido associada com toxicidade (hipotensão, acidose metabólica severa, deterioração neurológica e respiração ofegante), particularmente em neonatos, e uma incidência aumentada de kernicterus, particularmente em bebês prematuros pequenos. Observar os bebês quanto a sinais de toxicidade por álcool benzílico após a administração do DAT-IPEN.

Este medicamento é contraindicado para prematuros e crianças com baixo peso no nascimento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: A eficácia e segurança para uso pediátrico não foram estabelecidas. O uso pediátrico deve ser considerado cuidadosamente, considerando a necessidade clínica e a relação risco/benefício nos pacientes desse grupo. Nenhuma informação está disponível em relação a pacientes geriátricos. O radiofármaco não deve ser administrado em pacientes com edema difuso análise de filtração glomerular.

Recomenda-se avaliação clínica do risco/benefício do uso em pacientes com insuficiência hepática ou renal, em razão da possibilidade de aumento da exposição à radiação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento pode causar malformação ao bebe durante a gravidez.

Os procedimentos de radionuclídeos realizados em mulheres grávidas também envolvem dose de radiação para o feto. Somente as investigações essenciais devem, portanto, ser realizadas durante a gravidez, quando o provável benefício exceda em muito o risco incorrido pela mãe e pelo feto. Evitar a gravidez após a

administração do DAT-IPEN não é necessário para uma mulher com potencial para engravidar devido à dose de radiação de baixa absorção associada a tal administração.

Mulheres com potencial para engravidar: É importante confirmar a ausência de gravidez. Em caso de dúvida sobre a gravidez em potencial (se a mulher perdeu um período, se o período for muito irregular, etc.), técnicas alternativas que não utilizam radiação ionizante (se houver) devem ser oferecidas à paciente.

Amamentação: Antes de administrar um medicamento radioativo a uma mãe que está amamentando, deve-se considerar a possibilidade de atrasar a administração de radiofármaco até que a mãe tenha cessado a amamentação, tendo em conta a secreção de atividade no leite materno. Se a administração do DAT-IPEN for considerada necessária, a amamentação deve ser interrompida e o leite coletado descartado. A amamentação pode ser retomada 4 horas após a injeção e quando os níveis de radiação no leite não resultem em dose de radiação para a criança maior que 1mSv.

Hipersensibilidade ao edetato crômico (51 Cr) deve ser notificada.

Este produto só pode ser administrado por profissionais credenciados e autorizados pelas entidades de controle nuclear e deverá ser manipulado em estabelecimentos clínicos especializados. A utilização e transferência do produto e controle de rejeitos radioativos estão sujeitos aos regulamentos dos organismos oficiais competentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interações medicamentosas descritas especificamente para o edetato crômico (51 Cr).

Interações medicamentosas que podem ocorrer com quaisquer radiofármacos para análise de função renal são descritas na tabela a seguir.

| Fármaco interferente | Resultado da interação |
|--------------------------------------|--|
| Contrastes iodados, aminoglicosídeos | Redução nos valores de fluxo plasmático efetivo; redução na taxa de filtração glomerular |
| Ciclosporina, cisplatina | Redução da excreção urinária; redução da função tubular |
| Furosemida | Renograma inconclusivo e curvas de fluxo resultando em falsos positivo e negativo |
| Probenecida | Redução do acúmulo renal |

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O DAT-IPEN deve ser armazenado no frasco original lacrado, em posição vertical, protegido da luz e conservado em um recipiente blindado (embalagem protetora de chumbo) devendo ser mantido em temperatura ambiente (15 a 30 °C).

Este produto possui prazo de validade de 15 dias a partir da data de fabricação.

Antes da utilização, o acondicionamento deve ser verificado e a atividade medida com a ajuda de um calibrador de dose. As precauções apropriadas de assepsia e de radioproteção devem ser respeitadas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Solução límpida e violácea.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Manipulação, armazenamento e descarte de materiais radioativos devem ser realizados em conformidade com as normas da CNEN.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A atividade recomendada de DAT-IPEN para um paciente adultos de 70 kg e para crianças é apresentada na tabela a seguir.

| Indicação do radiofármaco | Via de administração | Faixa de atividade recomendada | |
|---------------------------|----------------------|--------------------------------|--|
| | | Adultos | Crianças |
| Cintilografia renal | Intravenosa | 3,0 MBq (0,08 mCi) | Mínimo 0,074 MBq/kg (mínimo 0,002 mCi/kg) Máximo 3,7 MBq (máximo 0,1 mCi) |

População pediátrica: o uso em crianças e adolescentes deve ser considerado cuidadosamente, com base nas necessidades clínicas e considerando o risco/benefício. A atividade a ser administrada a crianças e adolescentes deve ser calculada aproximadamente com base no peso ou área de superfície corpórea ou idade, a partir da atividade de adultos. A máxima atividade a ser usada em crianças é de 3,7 MBq. O DAT-IPEN contém álcool benzílico e não deve ser administrado a bebês prematuros ou recém-nascidos.

Comprometimento Renal/Hepático: o edetato crômico (51Cr) não foi estudado em pacientes com disfunção hepática ou renal significativa. Consideração cuidadosa deve ser tomada com relação à atividade a ser administrada uma vez que a exposição à radiação é possivelmente aumentada nestes pacientes.

Cuidados prévios à administração

- **Presença de radionuclídeos:** a presença potencial de outros radionuclídeos na corrente sanguínea devido a exames prévios de Medicina Nuclear deve ser investigada, especialmente em caso de procedimentos com radionuclídeos terapêuticos ou de tempo de meia vida longos. Se o procedimento não puder ser adiado, é possível calcular a TFG realizando uma contagem prévia de amostra de plasma e subtraindo a contribuição, porém é um procedimento complexo que requer excelente entendimento da performance do contador. Se o radionuclídeo utilizado em procedimentos diagnósticos prévios for o ^{99m}Tc , a determinação da TFG com edetato crômico (51 Cr) pode ser realizada simultaneamente ao procedimento com o ^{99m}Tc e deixar as amostras de plasma decaindo por 48 horas antes de contar.
- **Medicamentos e outros tratamentos:** certas drogas podem reduzir a função renal, por exemplo, diuréticos, antibióticos aminoglicosídeos, penicilina, sulfonamidas, anfotericina B. Todos os medicamentos a serem tomados devem ser registrados antes da injeção. Também deve ser determinado se o paciente está recebendo terapia de hiperidratação com fluidos intravenosos, pois isso pode invalidar os resultados da medida de TFG. Em raras ocasiões, os pacientes em diálise podem ser encaminhados para medida da TFG; Nesses casos, deve-se ter cuidado para garantir que o teste seja completado antes de uma sessão de diálise e somente se o paciente estiver em estado estável de hidratação. Os testes de eliminação de isótopos não são adequados para pacientes em diálise peritoneal.
- **Ingestão de comida e bebida:** o paciente deve ser adequadamente hidratado antes e durante o período do estudo. Alimentos ricos em proteínas devem ser evitados antes e durante, pois a carga proteica pode afetar a reprodutibilidade da TFG. Repouso rigoroso é desnecessário, mas exercícios pesados devem ser evitados. Restrição de atividade é necessária para uma boa reprodutibilidade das medidas de TFG. A ingestão excessiva de bebidas contendo cafeína deve ser evitada a partir das 10 horas da noite anterior ao teste devido ao seu efeito diurético.
- **Registro de altura e peso:** a altura e o peso do paciente devem ser registrados para permitir a determinação da área de superfície corporal. Se os pacientes estiverem na cama ou em cadeira de rodas, é aceitável fazer uma estimativa. O fato de que uma estimativa tenha sido feita deve ser incluído no relatório.

Administração da atividade

Medida da atividade administrada: a atividade administrada ao paciente e o padrão devem ser retirados do mesmo frasco. Para garantir uma medida precisa da atividade injetada e do padrão, diferentes procedimentos podem ser adotados:

- **Pesagem – pré e pós preparo da dose – assumindo que toda a atividade foi administrada:** a seringa utilizada na injeção é pesada antes e após a preparação da dose usando balanças de alta precisão e deve ser lavada para garantir que toda a atividade foi injetada.
- **Pesagem – pré e pós injeção – não assumindo que toda a atividade foi administrada:** a seringa utilizada na injeção é pesada antes e após a administração da atividade usando balanças de alta precisão, mas a seringa não é lavada. Não pode haver refluxo de sangue na seringa e a seringa deve ser fechada com a mesma tampa antes de ser pesada novamente.
- **Volume – assumindo que toda a atividade foi administrada:** a atividade da solução estoque é diluída em um volume grande o suficiente para evitar erros potenciais devido ao espaço morto da seringa (geralmente 12 mL). O volume requerido do traçador é retirado em uma seringa (geralmente 10 mL para uma precisão

razoável para ambos, dose e padrão). Para garantir que o volume correto seja retirado a partir de uma seringa, a seringa é preenchida até o final da agulha ou interligação de modo que o espaço morto fique sempre cheio de traçador. Não pode haver refluxo de sangue para a seringa.

Cuidados na administração

A atividade deve ser injetada na corrente sanguínea sem extravasamento já que este inviabilizaria o resultado. O extravasamento pode ser verificado comparando-se a taxa de contagem do braço injetado com a do braço oposto utilizando um monitor de taxa de contagem. O uso de conjunto de infusão ou cânula deve ser considerado como medida para evitar extravasamento. As cânulas devem ser lavadas com solução fisiológica. A injeção e a coleta de amostras não devem ser realizadas pelo mesmo lúmen de cateter venoso ou pela mesma cânula periférica. O horário da administração deve ser registrado. O relógio utilizado deve ser o mesmo para determinar o tempo de coleta ou relógios diferentes devem ser sincronizados.

Preparo do padrão

Um frasco volumétrico (tipicamente 1 L) deve ser rotulado e preenchido parcialmente com água destilada. Uma alíquota conhecida da solução estoque do radiofármaco (a mesma solução utilizada para preparar a dose a ser administração ao paciente) é adicionada ao frasco e completamente misturado. A atividade adicionada deve ser escolhida de tal forma que a taxa de contagem dos tubos padrão esteja na faixa linear do contador. Uma vez que a atividade é totalmente misturada, o frasco deve ser completado com água para 1 L e misturado novamente. Uma pipeta precisa deve ser usada para pipetar um volume fixo da solução padrão para tubos de contagem pré-etiquetados em duplicata.

Amostra de sangue

Para minimizar o risco de contaminação, as amostras de sangue não devem ser do local da injeção e idealmente deve vir do braço contralateral. Se isso não for possível, os pés podem ser usados. A maior agulha / borboleta / cânula possível compatível com os requisitos clínicos e condição do paciente deve ser usada para retirar a amostra de sangue para minimizar a hemólise. O sangue deve ser retirado diretamente em um vacutainer ou através de uma seringa em um tubo de coleta contendo heparina. A coagulação da amostra de sangue deve ser evitada, mas não afetará as medições. O volume de cada amostra deve ser de 10 mL (7 mL para crianças, se tomar amostras maiores representaria uma porcentagem significativa de volume de sangue). Se for utilizada uma linha intravenosa para retirar o sangue, a linha deve ser limpa de qualquer heparina / solução salina, retirando e descartando 5 mL de sangue. A amostra deve então ser retirada e a linha lavada de acordo com os procedimentos locais. O momento da coleta da amostra de sangue deve ser registrado. Como o procedimento pode levar um minuto ou dois, o tempo de amostragem é tomado como o ponto médio do tempo de coleta sangue. O mesmo relógio usado para anotar a hora da injeção, ou um sincronizado com ele, deve ser usado.

Processando as amostras de sangue

As amostras de sangue devem ser centrifugadas a 1000 g por 10 minutos para separar os glóbulos vermelhos do plasma. Isso deve ser feito logo que possível após a coleta das amostras. Não há exigência de refrigerar as amostras antes da centrifugação.

Um pequeno grau de hemólise ocorre ocasionalmente, dando uma ligeira cor cor-de-rosa ao plasma; isso não afetará significativamente a precisão do resultado da TFG. Hemólise intensa, na qual a amostra de sangue centrifugado tem uma cor vermelha forte e é quase opaca, com a interface de plasma / células vermelhas difícil de definir, invalidará a medição.

Um volume fixo de plasma (tipicamente 1 mL) deve ser pipetado com precisão em tubos de contagem identificados em duplicata. Cuidados devem ser tomados para evitar perturbar a interface entre o plasma e os eritrócitos. O volume pipetado deve ser quase sempre o mesmo que o usado para os padrões. No entanto, no caso de plasma insuficiente para amostras de plasma em duplicata, no volume requerido, o máximo volume disponível deve ser determinado a partir da amostra de menor volume. Nesta circunstância, existem duas abordagens para contar:

- Pipetar volumes menores para as amostras e o padrão;
- Elevar o volume dos tubos de amostra até o volume necessário usando água e dimensionar a taxa de contagem dos tubos de amostra na proporção do padrão para amostrar volumes de acordo. O padrão e tubos de amostra devem ter o mesmo volume para garantir eficiência de contagem. Se volumes diferentes forem usados rotineiramente, por exemplo, uma amostra de 2 mL em vez de 1 mL para uma amostra de 24 horas para reduzir o tempo de contagem, um fator de geometria pré-determinado deve ser aplicado.

Escolhendo o tempo de amostragem para o resultado mais preciso

O tempo ideal de amostragem depende da TFG e do volume de distribuição. Tempos de amostragem recomendados, com base na melhor estimativa da TFG normalizada por Superfície de Área Corporal (SAC) são apresentados na tabela a seguir.

As estimativas da TFG normalizadas com a SAC devem basear-se em medidas de creatinina sérica ou medidas prévias de TFG disponíveis e na história e condição clínica do paciente. Em pacientes com massa muscular pronunciada ou caquexia, a estimativa da creatinina sérica é provavelmente imprecisa. Nestas circunstâncias, é recomendado o método “slope-intercept”.

| Tempos de amostragem recomendados para medições de TFG de amostra única | |
|---|--|
| Estimativa da TFG normalizada por SAC (mL/min/1,73m ²) | Tempo recomendado da amostragem (h) |
| Acima de 100 | 2 |
| 70 a 100 | 3 |
| 50 a 70 | 4 |
| 25 a 50 | 6 |
| Abaixo de 25 | 24 |

Para amostras coletadas em 2, 3, 4 ou 6 horas, a fórmula de amostra única desenvolvida por Fleming e col. (2005) é recomendada para o cálculo do resultado da TFG. A fórmula foi validada com amostras de 2, 3 e 4 horas por Fleming e col. em seu trabalho original; sua precisão para medição da TFG em 6 horas entre 25 e 50 mL/min/1,73m² tem sido validada pelos autores das diretrizes (não publicado). O método de Gref e Karp (2009) é recomendado para mensuração de TFG < 25 mL/min/1,73 m². As medições de amostra única não são válidas em pacientes com ascite, edema ou outro espaço corporal expandido.

Contagem

Amostras duplicadas do padrão e plasma de cada amostra de sangue devem ser contadas. O tempo de contagem para cada amostra deve ser suficiente para alcançar uma precisão superior a 2 % na taxa de contagem de fundo (“background”) corrigida.

Calculando o volume aparente de distribuição da amostra de sangue

Os dados do contador estarão na forma de **contagens por minuto (cpm)** de cada tubo. O **volume aparente de distribuição (Vapp)** no tempo de amostragem é uma medida útil a ser calculada, como aparece nas equações de cálculo da TFG descritas abaixo. Pode ser entendido como o volume no qual o traçador deve ser diluído para atingir a concentração medida na amostra de plasma naquele momento, assumindo nenhuma outra rota de extração de traçador. Não é o mesmo que o volume de distribuição que pode ser calculado na intersecção na abordagem de “slope-intercept”.

Vapp para cada amostra pode ser calculado usando a expressão a seguir. As unidades são incluídas entre parênteses. Onde cpm é mencionado, o cpm médio de ambos os tubos deve ser usado quando a contagem for duplicada:

$$V_{app}(\text{mL}) = \frac{\text{cpm administrada (contagem por minuto)}}{\text{cpm amostra corrigida para background (contagem por minuto/mL)}}$$

Onde a “cpm administrada” é calculada usando a expressão a seguir:

$$\text{cpm administrada (contagens por minutos)} = \frac{\text{cpm do padrão corrigida para decaimento e background}}{(\text{contagem por minuto mL}) \times \text{volume total do padrão (mL)}}$$

Em geral, a correção do “background” e decaimento serão realizados pelo computador do contador, mas pode haver circunstâncias em que cálculos manuais são necessários. Se o conteúdo das seringas foi determinado pelo método de volume essas quantidades devem ser substituídas pela relação de massa na equação anterior.

Calculando a área de superfície corporal do paciente

A **área de superfície corporal (ASC)** será usada no cálculo da TFG. A altura e o peso do paciente devem ser precisamente medidas e inseridas na seguinte fórmula para obter a ASC:

$$ASC (m^2) = 0,024265 \times \text{peso}^{0,5378} (\text{kg}) \times \text{altura}^{0,3964} (\text{cm})$$

Técnica de medida da TFG em pacientes com TFG > 25 mL/min / 1,73m²: Fleming e col. (2005) TFG com amostra simples

Para usar essa fórmula, o Vapp calculado deve ser normalizado (Vappnorm) para uma ASC de 1,73 m² e convertido em litros/1,73 m² usando a relação:

$$Vappnorm (L/1,73m^2) = Vapp(\text{mL}) \times \frac{1,73 (m^2)}{1000 \times ASC (m^2)}$$

O volume aparente normalizado é combinado com a ASC e o tempo da amostragem, t, nesta fórmula:

$$TFG (mL/min/1,73m^2) = t(\text{min})^{-1} \times [X + Y]$$

$$X = -11297 - A - B$$

$$Y = 5862 + C + D \times E$$

$$A = 4883 \times ASC(m^2)$$

$$C = 1282 \times ASC(m^2)$$

$$B = 41,9 \times t(\text{min})$$

$$D = 15,5 \times t(\text{min})$$

$$E = \ln Vappnorm(L/1,73m^2)$$

Observe que a TFG calculada usando a equação anterior já é normalizada pela ASC, não sendo necessário aplicar uma nova normalização.

Se for necessário um resultado não normalizado da ASC, a normalização da ASC deve ser revertida:

$$TGF (mL/min) = TGF (mL/min/1,73m^2) \times \frac{ASC (m^2)}{1,73}$$

Técnica de medida da TFG em pacientes com TFG < 25 mL/min/1,73m²

O método de 24 horas de Gref e Karp (2009) é recomendado nesta situação. Para usar esta fórmula, o Vapp deve ser calculado em 24 horas após a injeção e o volume extracelular, VEC, deve ser calculado de acordo com:

$$VEC(\text{mL}) = [8116,6 \times ASC(m^2)] - 28,2$$

A TFG pode então ser calculada como:

$$TGF(\text{mL}/\text{min}/1,73m^2) = \ln \frac{VEC(\text{mL})}{Vapp(\text{mL})} \times \frac{VEC(\text{mL})}{t(\text{min})} \times \frac{1,73}{ASC(m^2)}$$

Técnica de medida da TFG em pacientes com um terceiro espaço como ascite ou edema: A técnica de 4 amostras de Wickham e col. (2013, 2015) deve ser usada.

A verificação completa da história clínica e radiológica prévia é crucial para identificar esses pacientes. O envolvimento com os médicos de referência também é importante: pacientes sendo encaminhados para indicações específicas, por exemplo, como parte do trabalho para um transplante de fígado, ou tratamento para câncer de ovário, apresentam maior risco de ascite. As medições de amostra única não são precisas para esses pacientes sendo recomendado um regime de 4 amostras, com amostras a 2, 4, 8 e 24 horas. O recíproco de Vapp para cada amostra deve ser representado em função do tempo em um gráfico log-linear e a área sob a **curva de depuração plasmática (CDP)** calculada usando a regra trapezoidal com extrapolação para zero e infinito. A TFG é então calculada como:

$$TGF (mL/min) = \frac{1}{CDP (min/mL)}$$

Em seguida, a normalização da ASC é aplicada. É importante que isso seja aplicado antes, não depois, da correção de Brochner-Mortensen.

$$TGF (mL/min/1,73m^2) = TGF (mL/min) \times \frac{1,73}{ASC (m^2)}$$

Com este regime de amostragem, o rápido e exponencial decréscimo da concentração do traçador no plasma é ignorado, fazendo com que a ASC seja subestimada e a TFG seja superestimada. A fórmula derivada de Brochner-Mortensen (BM) corrige isso:

$$TFG_{BM-corrigido}(\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2) = 1,0004 \times TGF(\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2) - 0,00146 \times [TGF(\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2)]^2$$

Este é o resultado de TFG normalizado pela ASC a ser reportado. Se um resultado não normalizado por ASC for requerido, a normalização por ASC pode ser revertida após a correção de BM usando a equação de correção do item anterior.

Referências Bibliográficas

Os procedimentos descritos nesta bula, relacionados a cuidados prévios à administração, administração, coleta das amostras de sangue e cálculos da TFG foram retirados do Clinical Guideline for the measurement of glomerular filtration rate (GFR) using plasma sampling, Report 2018 - British Nuclear Medicine Society (BNMS) – acesso em https://www.bnms.org.uk/images/BNMS_GFR_guidelines_in_BNMS_template_format_FINAL.pdf e artigos relacionados: BRATHENA, D.B. e col. Clin. Nephrol. 1978;9(3):103-10; FLEMING, J.S. e col. Nucl. Med. Commun. 2005;26(8):743-8; GREF, M.C. e KARP, K.H. Nucl. Med. Commun. 2009;30(3):202-5; WICKHAM e col. Nucl. Med. Commun. 2013; 34(11):1124-32; WICKHAM e col. Nucl. Med. Commun. 2015; 36(2).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Embora raras ou muito raras, reações alérgicas ao radiofármaco edetato crômico (51 Cr) podem ocorrer. Tais reações são comumente leves, reversíveis, sem muita gravidade e geralmente não necessitam de intervenção médica, dependendo da intensidade.

As reações adversas, de acordo com a frequência e categorizadas da seguinte maneira: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), reação pouco comum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunológico: Hipersensibilidade (frequência desconhecida).

Doenças do sistema nervoso: Síncope vasovagal (frequência desconhecida).

Efeitos indesejados foram relatados como pouco comuns após administrações intravenosas repetidas de edetato crômico (51 Cr) tais que a incidência de reações individuais não pode ser quantificada. Limitados detalhes estão disponíveis, mas fenômenos alérgicos leves foram descritos. A causa dos eventos adversos relatados até o momento não foi firmemente estabelecida. A exposição à radiação ionizante está ligada à indução do câncer e um potencial para o desenvolvimento de defeitos hereditários, porém como a dose efetiva é baixa para a atividade recomendada, estas reações adversas devem ocorrer com uma baixa probabilidade.

O uso repetitivo, por longo prazo, de substâncias radioativas pode promover alterações somáticas ou dano genético.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não existem informações disponíveis acerca de sintomas por superdose de radiação com este radiofármaco. Caso isto ocorra, o tratamento deverá ser direcionado para a manutenção das funções vitais.

A dose absorvida pelo paciente deve ser reduzida o quanto possível através do aumento da eliminação do radiofármaco pelo organismo forçando a diurese com ingestão de líquidos, e aumentando-se a frequência do esvaziamento da bexiga.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

11. DIZERES LEGAIS

MS 1.8100.0018

Farmacêutica responsável:

Dra. Elaine Bortoleti de Araújo – CRF/SP 12.527

REGISTRADO POR:

Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN
Rua General Severiano, 90, Botafogo
Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22290-901
CNPJ 00.402.552/0001-26

Indústria Brasileira**FABRICADO POR:**

Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) – Centro de Radiofarmácia
Av. Prof. Lineu Prestes, 2.242, Cidade Universitária, Butantã
São Paulo, SP, Brasil, CEP 05508-000

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

Fone: 0800 121 2030, (11) 2810-5954 e 2810-5984
e-mail: sac@ipen.br

USO RESTRITO A HOSPITAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/01/2022.

