

DANIEL COIRO DA SILVA

**Radiofármacos no
tratamento da dor metastática
óssea, estado da arte e
perspectivas.**



DANIEL COIRO DA SILVA

Radiofármacos no tratamento da dor metastática óssea, estado da arte e perspectivas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Jose Meyer Nascimento

Salvador
2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Silva, Daniel Coiro da.

Radiofármacos no tratamento da dor metastática óssea, estado da arte e perspectivas / Daniel Coiro da Silva. - 2021.

49 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Jose Meyer Nascimento.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Salvador, 2021.

1. Câncer - Tratamento. 2. Neoplasias ósseas - Tratamento. 3. Metástase. 4. Compostos radiofarmacêuticos. 5. Radioisótopos. 6. Dor do câncer. I. Nascimento, Roberto Jose Meyer. II. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. III. Título.

CDD 616.99 - 23. ed.

Elaborada por Maria Auxiliadora da Silva Lopes - CRB-5/1524



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Ciências da Saúde



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO

DANIEL COIRO DA SILVA

RADIOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DA DOR METASTÁTICA ÓSSEA, ESTADO DA ARTE E PERSPECTIVAS

Salvador, Bahia. 22 de dezembro de 2021.

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:

José Roberto Meyer Nascimento

C0AE5730D2674C3

PROF DR JOSÉ ROBERTO MEYER NASCIMENTO (Examinador Interno)

DocuSigned by:

Prof.ª Songeli Menezes Freire

79E6B4CEEEA04A6

PROFA DRA SONGELI MENEZES FREIRE (Examinadora Interna)

DocuSigned by:

Prof.ª Soraya Castro Trindade

56906ERDAA1B42E

PROFA DRA SORAYA CASTRO TRINDADE (Examinadora Externa)

Dedico este trabalho ao Criador, aos meus pais, Nilza e Luiz (*in memoriam*), à minha sogra, Dona Gé (*in memoriam*) e à minha esposa, Cintia Akamine, e a meus maravilhosos filhos, Ami e Gabriel, pelo carinho e paciência em meus momentos de ausência, dúvida e estresse.

AGRADECIMENTOS

Fazer o curso de Mestrado foi um grande desafio, uma longa, difícil e maravilhosa jornada, na qual precisei da ajuda de pessoas fundamentais para que esta trajetória tivesse êxito.

Agradeço a todas elas, principalmente:

- Ao Professor Dr. Roberto José Meyer do Nascimento, orientador dos meus passos nesta longa jornada.
- A Professora Dra. Songeli Menezes Freire, que me acolheu em suas disciplinas para que eu pudesse fazer o tirocínio docente, e também por seus sempre conselhos primorosos, além da sua amizade.
- Ao Professor Dr. Roberto Paulo Araújo, que sempre ouviu e procurou ajudar em todos os momentos críticos da minha jornada.
- A todos os professores do PIOS, pela transferência de saber.
- A colega Thaise Grazielle Lima de Oliveira Toutain, que sempre dividiu nossas preocupações e angústias.
- Aos funcionários Carlos, Tarcísio, Célia e Alyson do Programa de Pós-graduação, que tanto se empenham em ajudar em tudo o que é possível na nossa experiência no PIOS.
- Ao meu colega de trabalho Anderson Galvão, que por diversas vezes me substituiu no trabalho sem nenhum problema.
- À banca examinadora, por dedicar seu tempo em ler e analisar o meu trabalho e contribuir com seu conhecimento, fazendo importantes sugestões e correções.

“Faz-se ciência com os fatos, como se faz uma casa com pedras; mas uma acumulação de fatos não é ciência, assim como um monte de pedras não é uma casa.”
(Henri Poincaré)

SILVA, Daniel Coiro da. **Radiofármacos no tratamento da dor metastática óssea, estado da arte e perspectivas**. Orientador: Roberto José Meyer Nascimento. 2021. 49 f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021.

RESUMO

Introdução: A doença metastática óssea dolorosa é responsável por mais de 99% dos tumores malignos que acometem o tecido ósseo. O tratamento passa por uso de medicamentos e protocolos diversos e uma possibilidade seria a utilização de radiofármacos e/ou radioisótopos, atualmente ainda com pouca difusão. **Método:** Realizou-se uma busca bibliográfica no período de 2010 a 2020, com os descritores câncer, metástase óssea, radioisótopos, radioisótopos e radiofármacos no tratamento das dores ósseas, tanto em português, como nos vocábulos correspondentes na língua inglesa e suas associações. **Resultado:** Observou-se que vários radiofármacos e/ou radioisótopos já estão disponíveis em outros países. No Brasil, há apenas dois compostos: o Sm^{153} , com produção nacional, e o Ra^{223} , importado. O uso dos radiofármacos e/ou radioisótopos pode trazer um aumento na qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa enfermidade e esse tratamento pode favorecer, além do desenvolvimento da ciência multidisciplinar, a prática de medicina individualizada. **Discussão:** Percebem-se vários estudos estrangeiros, demonstrando a eficácia no uso de variados radiofármacos e/ou radioisótopos, com atenção às propriedades físicas básicas, em busca de uma melhor efetividade no tratamento. Salienta-se ainda que as doses de radiação administradas em cada caso devem ser controladas para que os benefícios sejam efetivos. **Conclusão:** O uso de novos radiofármacos e/ou radioisótopos para tratamento de doença óssea metastática dolorosa poderá ser uma opção positiva. Este tratamento poderá estar disponível desde que ajustadas as questões de produção e da legislação existente atual.

Palavras-chave: Radiofármacos. Radioisótopos. Metástase neoplásica. Osso.

SILVA, Daniel Coiro da. **Radiopharmaceuticals in the treatment of the bone metastasis pain, state of art and perspectives.** Mentor: Roberto José Meyer Nascimento .2021. 49 s. (Master's thesis) Master's degree (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2021

ABSTRACT

Introduction: Painful metastatic bone disease is responsible for more than 99% of malignant tumors that affect bone tissue. The treatment involves the use of medication, and one possibility would be the use of radiopharmaceuticals and/or radioisotopes, but with little diffusion. **Method:** A bibliographic search was carried out from 2010 to 2020, with cancer, bone metastasis, radioisotopes, radioisotopes and radiopharmaceuticals descriptors in the treatment of bone pain both in our language and with correspondence in English and their associations. **Results:** It was observed that several radiopharmaceuticals and/or radioisotopes that are already available in other countries are not yet available in our country. The use of radiopharmaceuticals and/or radioisotopes could increase the quality of life of individuals affected by this disease, in addition to the development of science in this area since it is multidisciplinary and a matter of individualized medicine. **Discussion:** It is perceived several studies outside the national territory, demonstrating the efficacy in the use of various radiopharmaceuticals and/or radioisotopes. Closely watched out to the basic physical properties so that you can have a better treatment effectiveness. Also emphasizing that the administered radiation doses in each case must be controlled so that the benefits are effective. **Conclusion:** The use of new radiopharmaceuticals and/or radioisotopes for the treatment of painful metastatic bone disease may be an available option provided that production issues and current existing legislation are adjusted.

Keywords: Radiopharmaceutical. Radioisotopes. Neoplasm metastasis. Bone

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Formação de metástases, 16
- Figura 2** Tabela de Nuclídeos, 19
- Figura 3** Decaimento radioativo do ^{225}Ac , 38
- Figura 4** Decaimento radioativo do ^{227}Th , 39

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** Recomendações quanto aos cuidados na eleição dos indivíduos para realizar terapias com radioisótopos, 21
- Quadro 2** Dados físicos sobre radioisótopos, 21
- Quadro 3** Informações sobre radiofármacos, 22
- Quadro 4** Radioisótopos e suas características físicas, 35
- Quadro 5** Radiofármacos e autorizações legais, 36

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
ALSYMPICA	Alpharadin in SymPtomatic Prostate Cancer
ANVISA	Agência Nacionalde Vigilância Sanitária
Bq	Becquerel – Unidade de atividade radioativa
CGPM	Conferência Geral de Pesos e Medidas
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Medline/Pubmed	National Library of Medicine (NLM)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
Science Direct	Editora anglo-holandesa Elsevier
SI	Sistema Internacional

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	JUSTIFICATIVA	13
1.2	OBJETIVOS	13
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	O CÂNCER	16
2.2	METÁSTASES ÓSSEAS	16
2.3	RADIOISÓTOPOS	17
2.4	RADIOISÓTOPOS E RADIOFÁRMACOS (RF) NO TRATAMENTO DA DRO ÓSSEA	20
3	MÉTODO	24
4	RESULTADO	25
4.1	ARTIGO	25
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	42
	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

A doença óssea metastática é responsável por mais de 99% dos tumores malignos que acometem o osso e todo tumor maligno pode eventualmente produzir metástase. Fisiologicamente, a metástase é um processo ineficiente. O processo de disseminação metastática parece ser semelhante em todos os tipos de tumor e suas etapas relevantes são a oncogênese, angiogênese, a existência de células tumorais com fenótipo invasivo e com maior velocidade de crescimento, capacidade de sobrevivência à circulação sanguínea, adesão da célula tumoral ao tecido-alvo, extravasamento e crescimento celular na localização secundária, angiogênese no foco metastático e bloqueio da resposta imune hospedeira¹.

Na estimativa do Instituto Nacional do Câncer (INCA), encontrou-se, para o triênio 2020-2022, o número de novos casos, perfazendo uma estimativa de 625 mil novos casos, com a seguinte distribuição aproximada: mama (61 mil), próstata (61mil), cólon e reto (41mil), pulmão (30 mil) e estômago (21mil), mas sem nenhuma referência a metástases ósseas².

Como a doença metastática óssea é considerada uma complicação comum do câncer, este pode ser o motivo pelo qual não há estatísticas, pois somente os casos de câncer primários são computados³.

A doença óssea metastática causa muita dor, sendo considerada o tipo mais comum de dor crônica entre os acometidos por câncer, diminuindo a qualidade de vida das pessoas e estando associada a comorbidades, como hipercalcemia, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal. Atinge, aproximadamente, 65% dos pacientes com câncer de próstata e 35% com câncer de mama e está sendo detectado para os demais tipos de cânceres^{4,5}.

A analgesia da dor pode começar com analgésicos básicos, chegando ao uso de opioides, que podem causar dependência e problemas diversos em seu uso contínuo. Outra possibilidade para aliviar a dor de metástases dolorosas seria através do uso da radioterapia extertóxica, quando apresenta captação focal em exame de imagem, no entanto, se apresentar múltiplos pontos não é mais possível tratamento através dessa técnica⁶.

Uma possibilidade, então, recai sobre o uso de radiofármacos e/ou radioisótopos⁷.

Diante do exposto, percebe-se a necessidade de aprofundar os estudos neste tema específico de tratamento da dor metastática, com uso de radiofármacos e/ou radioisótopos e sua aplicabilidade na rotina clínica.

1.1 JUSTIFICATIVA

Na crescente evolução do câncer na população², podendo cursar para doença óssea metastática e sendo causadora de dor no indivíduo, o que contribui para a diminuição da qualidade de vida das pessoas⁵, buscou-se nesta revisão de literatura efetuar uma análise das possibilidades do uso de radioisótopos e/ou radiofármacos para esse tipo de patologia.

Segundo Choi⁹, a terapia com radioisótopos para doença óssea metastática deve seguir certos critérios clínicos e conhecimento sobre qual o tipo de emissão está envolvida em cada radionuclídeo a ser utilizado.

Novos radiofármacos/radioisótopos emissores de partículas beta e alfa estão sendo produzidos, estudados, abrindo, assim, uma nova perspectiva de aplicação para os pacientes acometidos por esse mal, como será mostrado.

A revisão de literatura e a análise das possibilidades do uso de radioisótopos e/ou radiofármacos para esse tipo de patologia podem favorecer discussões para novas abordagens e questionamentos futuros.

1.2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar, em documentos disponíveis na literatura, o uso de radiofármacos/radioisótopos no tratamento de metástases ósseas dolorosas, até 10 anos, e em quais casos está sendo aplicado esse procedimento, bem como identificar perspectivas.

Objetivos Específicos

- Revisar na literatura:

1. Acerca da evolução do tratamento de metástases ósseas dolorosas;
2. Quais os tratamentos de metástases ósseas dolorosas através de radiofármacos e radioisótopos estão autorizados no mundo;

3. Buscar os possíveis tratamentos a serem realizados no futuro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Esta seção compreende o referencial teórico que embasou este estudo.

2.1 O CÂNCER

A história do câncer remete ao tempo dos dinossauros, onde são encontradas massas fossilizadas desses répteis. Em ossos humanos, essas massas somente foram detectadas com uso de tecnologias modernas, como a tomografia computadorizada⁸

Breasted¹¹, um clássico da cirurgia, baseado em achados escritos em hieróglifo sobre papiros nas pirâmides do Egito do século XVII a.C, percebeu, no chamado *caso 45*, o primeiro relato feito pelos faraós acerca de uma massa (tumor) na parte anterior do tórax, assim como no *caso 46*, encontra-se a análise de um caso indicando câncer de mama. O câncer está ligado à história da civilização. Em Hadju¹², sabe-se que Hipócrates (460-375 a.C.) observou que os tumores cresciam principalmente em adultos e que esse crescimento lembrava um caranguejo em movimento, levando, assim, ao termo *carcinos* (caranguejo/câncer).

A Organização Mundial de Saúde¹³ define câncer como um grande grupo de doenças que podem começar em quase qualquer órgão ou tecido do corpo, quando células anormais crescem incontrolavelmente, indo além de seus limites habituais, para invadir partes adjacentes do corpo e/ou se espalhar para outros órgãos. O último processo é chamado de metástase e é uma das principais causas de morte por câncer. Neoplasia maligna e tumor maligno são outros nomes comuns para câncer, sendo considerada a segunda principal causa de morte no mundo.

Conforme o *Global Cancer Observatory*¹⁴, tem-se a previsão mundial para o ano de 2020 de um aumento de 5% em número de novos casos, quando comparados a 2018, chegando, assim, a um número maior que 18 milhões de novas pessoas acometidas pela doença e uma mortalidade maior que 55% das pessoas com a doença.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)², o número de novos casos para o triênio 2020-2022 apresenta como estimativa cerca de 625 mil

novos casos, com a seguinte distribuição aproximada: mama (61 mil), próstata (61mil), cólon e reto (41mil), pulmão (30 mil) e estômago (21mil).

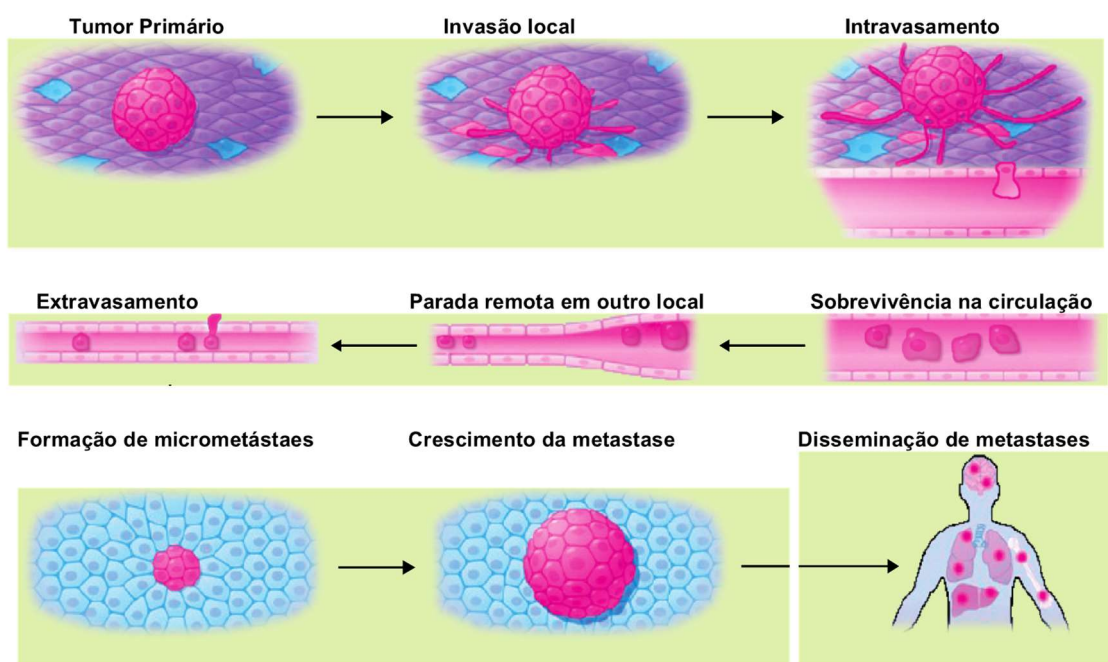
Donahue¹³ observa que o atributo de célula cancerígena é sua capacidade de gerar metástases.

2.2 METÁSTASES ÓSSEAS

Segundo Meohas¹⁶, o termo metástase vem do grego (*meta* = além; *stasis* = parar), sendo originalmente empregado no contexto da Teoria Fisiológica Humoral, vigente entre os anos 400-500 a.C.

Robert¹⁷ demonstra, conforme a figura que segue, como ocorre a formação de metástases:

Figura 1 – Formação de metástases



Fonte: Adaptado de Robert¹⁷.

Após a formação do tumor primário, ocorre a invasão do local e com crescimento e invasão dessas células no sistema circulatório tem-se a sua movimentação. Nos vasos, elas poderão se fixar nas paredes, agrupando-se e, a

seguir, extravasando, formando micrometástases que poderão se disseminar por todo o organismo.

As metástases ósseas representam uma complicação comum do câncer, cuja incidência atinge 70-95% no mieloma múltiplo, 65-90% no câncer de próstata e cerca de 65-75% no câncer de mama. O envolvimento esquelético é menos frequente em outras neoplasias, variando de aproximadamente 10% nos tumores colorretais a 17-64% no câncer de pulmão, segundo D'Oronzo¹⁸.

A dor, devido a metástases ósseas, constitui o tipo mais comum de dor crônica entre os acometidos por câncer, diminuindo significativamente a qualidade de vida das pessoas e estando associada a comorbidades, como hipercalcemia, fraturas patológicas e compressão da medula espinhal, segundo Paes e Serafini¹⁹.

Ainda salientam os mesmos autores que a utilização de radiofármacos para amenizar a dor óssea se mostra como uma terapia sistêmica eficaz, com expressiva diminuição de morbidade e melhora da qualidade de vida das pessoas. Esses autores enfatizam que é importante sejam utilizados nos estágios iniciais e não como último recurso, bem como recomendam seja estudado o seu uso em conjunto com quimioterapia, ebifosfonatos, visando a aumentar a eficácia do tratamento da dor e melhorar a sobrevivência dos pacientes.

2.3 RADIOISÓTOPOS

Para a compreensão de radioisótopos, deve ser lembrado que os elementos químicos estão dispostos em tabela concebida por Dmitri Ivanovich Mendeleiev²⁰. Eles podem ser classificados em isótopos, isóbaros, isótonos e isômeros, cuja ênfase, para este estudo, recai sobre o primeiro.

Isótopos, do grego *iso* (igual) e *topos* (lugar), são elementos que ocupam a mesma posição na Tabela Periódica, somente com características químicas diferentes. Temos, então, os elementos químicos que apresentam o mesmo número atômico ($Z =$ número de prótons) e diferente número de massa ($A =$ número de prótons + número de nêutrons). Como exemplo, vamos tomar o caso do carbono, onde todos são isótopos de carbono com variações de quantidade encontradas na natureza:

${}^6\text{C}^{12}$ – Carbono que possui 6 prótons e 6 nêutrons

${}^6\text{C}^{13}$ – Carbono que possui 6 prótons e 7 nêutrons

${}^6\text{C}^{14}$ – Carbono que possui 6 prótons e 8 nêutrons

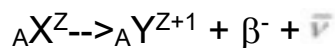
Com isto, pode-se observar a importância de Marie Sklodowska Curie²¹ para a ciência moderna. Com seu trabalho, analisou e desenvolveu um método para separar e caracterizar os elementos polônio e rádio, ambos radioativos, já com estudo cuidadoso das propriedades terapêuticas. Esses trabalhos lhe concederam prêmio Nobel de Física, em 1903.

Elemento radioativo - ou radioisótopo - tem a propriedade de emitir radiação em forma de ondas e/ou partículas, porque é instável e com as emissões ele irá à estabilidade.

Segundo Knoll²², quando se trata de decaimento radioativo, tem-se decaimento beta, conversão interna, elétrons Auger, decaimento alfa, fissão espontânea, emissão de radiação gama após decaimento beta, radiação de aniquilação, transição isomérica, efeito Bremsstrahlung, raio-x característico e radiação sincrotron.

Entre vários, somente três processos serão apresentados a seguir, devido à sua relevância clínica atual⁹.

1. Decaimento beta menos (β^-): partimos de um elemento X e com este decaimento teremos um novo elemento Y, emissão de partícula β^- e um antineutrino, onde sua interação é mínima, mas tem a função de balancear energeticamente a equação.

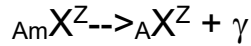


O elemento fósforo decai para o enxofre, com emissão de uma partícula beta menos.

2. Decaimento alfa (α): o elemento X emite uma partícula alfa e com isto se torna outro elemento, com número de massa 4 vezes menor e número atômico 2 vezes menor.



3. Transição isomérica: quando o núcleo do elemento está em nível excitado e emite radiação gama para chegar ao estado básico.

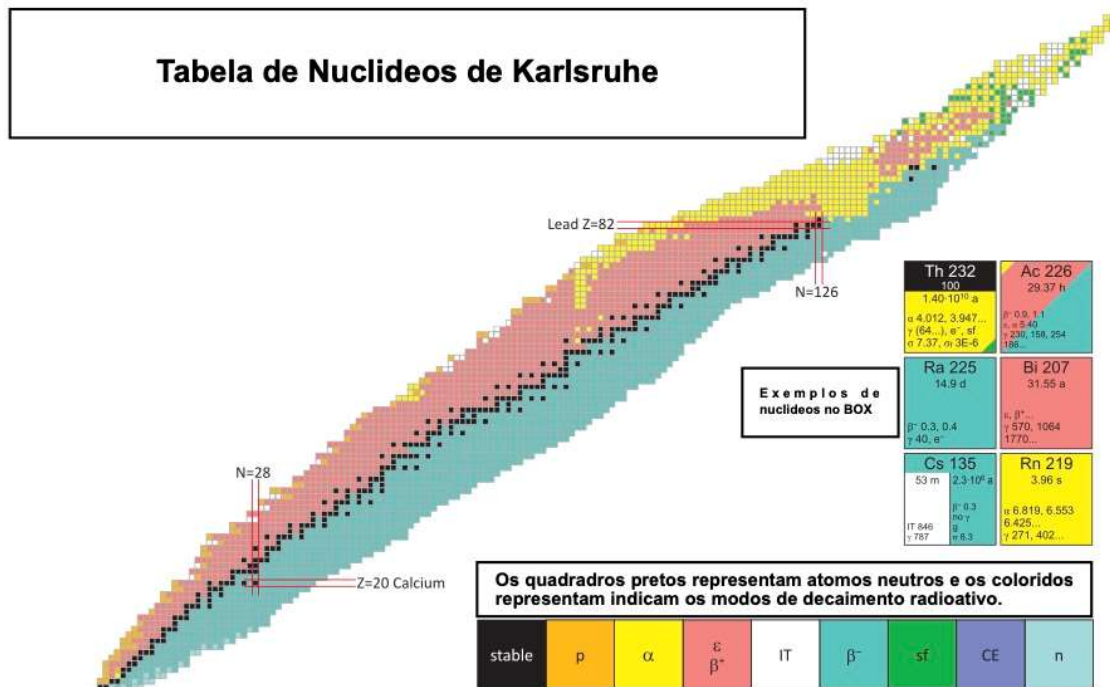


Em um exemplo prático temos: ${}_{99m}\text{Tc}^{43} \rightarrow {}_{99}\text{Tc}^{43} + \gamma$

É importante ressaltar que o mesmo elemento pode ter mais de um tipo de decaimento.

A tabela de nuclídeos, com seus decaimentos, segundo Zsolt Sóti e colaboradores²³, encontra-se na Figura 2.

Figura 2 – Tabela de Nuclídeos



Fonte: Adaptação de nuclídeos, segundo Zsolt Sóti e colaboradores.²³

Cada cor representa o tipo de emissão envolvida no processo de decaimento do elemento, assim como os dados da energia dessas emissões. Para saber a quantidade de material radioativo que temos, a grandeza utilizada é a atividade, definida como sua taxa de decaimento e dada pela lei fundamental do decaimento radioativo a seguir²²:

$$(dN/dt) = - \lambda N$$

onde N é o número de núcleos radioativos e λ é definida como constante de decaimento e cada elemento tem a sua. Historicamente, a unidade de atividade é o Curie (Ci), definida como exatamente $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações/segundo; esta definição vem da estimativa da atividade contida em 1g de ${}_{88}\text{Ra}^{226}$.

Em 1975, na Conferência Geral de Pesos e Medidas (CGPM), definiu-se que a unidade no SI (sistema internacional) de atividade seria o Becquerel (Bq), sendo este definido como 1 desintegração/segundo²². Portanto, temos que:

$$1 \text{ Bq} = 2,703 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

Outra grandeza importante é a meia vida física que fornece a informação de quanto tempo deve passar até que tenhamos metade da sua atividade. Está descrita matematicamente como²²:

$$T_{1/2} = (\ln 2 / \lambda).$$

relembrando que λ é a constante de decaimento de cada elemento.

2.4 RADIOISÓTOPOS E RADIOFÁRMACOS (RF) NO TRATAMENTO DA DOR ÓSSEA

Define-se radiofármaco como a união de dois componentes: um radionuclídeo (radioisótopo) e um fármaco, sendo que, no caso do uso diagnóstico, o fármaco deverá apresentar localização preferencial em um órgão ou participar da função fisiológica do órgão²⁴.

No Brasil, o radiofármaco está definido como medicamento, logo deverá seguir as normativas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)²⁵.

Paes e Serafini¹⁹ recomendam os cuidados na eleição dos pacientes para realizar terapias com radioisótopos:

Quadro 1 – Recomendações quanto aos cuidados na eleição dos pacientes para realizar terapias com radioisótopos.

Clínica do paciente e Imagem	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cintilografia óssea positiva 2. Correlação positiva entre locais de dor e lesões osteoblásticas 3. Paciente apresenta severas dores apesar dos analgésicos 4. Não é candidato a Radioterapia. 5. Não realizou quimioterapia ou Radioterapia não localizada entre 4-12 semanas. 6. Em caso de incontinência usar sonda. 7. Expectativa de vida maior que 4 semanas.
Exames laboratoriais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina > 9,0 mg/dL 2. Glóbulos brancos > 3500/dL 3. Neutrófilos > 1500/dL 4. Plaquetas > 100.000/dL
Contraindicações	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gravidez. 2. Realizar teste de gravidez no dia da injeção. 3. Para amamentação permanente. 4. Diálise. 5. TFG <30mL/min. 6. Compressão da medula espinhal. 7. Envolvimento extenso da medula óssea <p>:Baixo hemograma ou "superscan"</p>

Fonte: Traduzido de Paes e Serafini¹⁹

Essas precauções de realizar a administração do composto radioativo terapêutico também são sugeridas por Ishisara²⁶.

A evolução da terapia com radioisótopos segue em expansão, pois em 2012 Fischer e Willm²⁷ ampliaram a lista com mais informações sobre as emissões de cada elemento, meia vida física, conforme segue:

Quadro 2 – Dados físicos sobre radioisótopos

Radionuclídeo	Fármaco	Tipo de emissão	Meia vida física – dias
Sr ⁸⁹	Cloreto	Beta	50,5
Sm ¹⁵³	EDTMP	Beta e gama	1,95
P ³²	Fosfato	Beta	14,28
Re ¹⁸⁸	HEDP	Beta e gama	0,71
P ³³	Fosfato	Beta	25,34
Ra ²²³	Cloreto	Alfa e gama	11,4

Fonte: Traduzido e adaptado de Fischer e Willm²⁷

Percebe-se em 70 a 80% dos indivíduos com câncer primário de mama e próstata o benefício do uso de radiofármacos para palição da dor óssea, sendo uma opção segura e eficaz, no caso de metástases ósseas osteoblásticas multifocais, obtendo-se na maioria dos indivíduos a redução ou retirada integral de analgésicos opiáceos²⁵. Os mesmos autores²⁷ sustentam que para emissores beta e alfa existem dados convincentes de que, além do efeito paliativo da dor, até um prolongamento da sobrevida média é alcançado. Prevê-se que a dose absorvida alta, entregue pelos radionuclídeos emissores de alfa, atinja um efeito antitumoral direto no osso.

Soma-se a estas informações que metástases ósseas são causadoras de morbidade e mortalidade consideráveis entre pacientes com neoplasias geniturinárias, segundo Syalor²⁸ e Dorff²⁹.

Ainda Ishihara²⁴ apresenta as indicações para uso dos radiofármacos e radioisótopos e a existência de produção brasileira, conforme Tabela que segue:

Quadro 3 - Informações sobre radiofármacos

Radiofármaco/ Radioisotopo	Indicação Clínica	Produção Brasileira	Administração
Estrôncio 89 – SrCl	Metastases ósseas	Não	Endovenosa
Rênio 186 – HEDP	Metastases ósseas	Não	Endovenosa
Samario 153 – EDTMP	Metastases ósseas	Sim	Endovenosa

Fonte: Adaptado de Ishihara²⁴

Esta mesma autora conclui que a terapia com o Samário¹⁵³-EDTMP se apresenta atualmente como uma boa opção de tratamento no combate à dor óssea metastática, pois permite não só a redução do uso de medicações analgésicas convencionais, como analgésicos anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, mas, acima de tudo, promove melhora significativa da dignidade e da qualidade de vida dos pacientes oncológicos²⁴.

O uso do Ra²²³ em casos de metástases ósseas é relativamente novo, tendo sido registrado na ANVISA em 2015, sob o número MS-1.7056.0104³⁰, não sendo de fabricação nacional.

O Sm¹⁵³ já está sendo usado desde 2002 no Brasil, conforme Kasai e colaboradores³¹, mas foi registrado só em 2020, sob número MS 181000020, sendo produzido no IPEN-CNEN/SP³².

Ahmadzadehfar e colaboradores³³, em 2018, ampliam a tabela de Fischer com a introdução de Lu¹⁷⁷, um beta e gama emissor. Também salientam que, no estudo ALSYMPICA (ALpharadin in SYMPtomatic Prostate CAncer), o uso do Ra²²³ para pacientes com metástases ósseas, oriundas de câncer de próstata, apresentou aumento na sobrevivência de um modo geral.

Recomenda-se o uso de Ra²²³ em monoterapia ou em associação com análogo do hormônio de liberação do hormônio luteinizante (LHRH), indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da próstata metastático, resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas³⁴.

Costa e colaboradores³⁵, analisando o caso de uma paciente com metástase óssea oriunda de câncer de mama com uso de Ra²²³, concluíram que a terapia com Radium-223 é eficiente no desempenho e na sobrevida geral da paciente e pode ser usada em pacientes com esse tipo de metástase óssea, sem metástases viscerais conhecidas.

Em 2020, Ueno e colaboradores³⁶ realizaram um trabalho multicêntrico, a fase 2 sobre o uso do Ra²²³, juntamente com receptores hormonais (HR+), avaliando sua eficácia e segurança. Foram estudados 36 pacientes que receberam 55KBq/Kg de Ra²²³ intravenoso, em intervalo de 4 semanas a cada ciclo, com um total de 6 ciclos. A conclusão foi que o Ra-223 com terapia hormonal mostrou uma possível eficácia na metástase do câncer de mama com HR+ e os eventos adversos foram toleráveis.

O uso de radioisótopos e/ou radiofármacos obrigatoriamente implica o respeito às normas de radioproteção vigentes, pois nenhuma pessoa pode se expor à radiação sem que seja necessário, de forma segura e em local apropriado para o uso.^{37,38}

Em pouco mais de um século, a ciência médica evoluiu da observação inicial da radioatividade para uma visão bastante sofisticada das complexidades do *design* e a criação de soluções com uso de radiofármacos²⁵.

3 MÉTODO

O presente trabalho é uma revisão integrativa. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs e Science Direct, usando os seguintes descritores na língua portuguesa e os seus correspondentes no idioma inglês: câncer, metástase óssea, radioisótopos, radioisótopos e radiofármacos no tratamento das dores ósseas.

Esta busca compreendeu o período de dez anos (2010 a 2020), sendo que fizemos uso também de publicações anteriores a esta época, entre artigos, livros e publicações oficiais, devido à sua importância histórica.

4 RESULTADO

Este artigo foi submetido à *Brazilian Journal of Radiation Sciences - BJRS* ISSN 2319-0612, segundo as normas editoriais pertinentes.

4.1 ARTIGO

Revisando terapia com radioisótopos para metástases ósseas dolorosas e sua possível evolução.

Reviewing therapy with radioisotopes for pain bone metastases and their possible evolution.

Daniel Coiro da Silva¹,
Roberto Jose Meyer Nascimento²

¹Físico, mestrando do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.² Professor Titular do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA

RESUMO

Introdução: A terapia com radioisótopos é amplamente utilizada, sendo seus primórdios no tratamento de patologias tireoidianas. Ao longo dos anos, os radiofármacos e/ou radioisótopos foram tendo seu uso ampliado, para aplicação no caso de metástases ósseas dolorosas. **Material e Métodos:** Foi realizada uma busca bibliográfica nas principais bases científicas de saúde para avaliar o que as terapias têm a oferecer a pacientes acometidos por esse mal. **Resultado:** Atualmente, há somente dois compostos disponíveis no Brasil, sendo um o Sm¹⁵³ de produção nacional e o Ra²²³, importado. Existem vários compostos já aprovados em outras instituições sanitárias fora do Brasil, os quais, por motivos de produção e questões de legislação, ainda não podemos fazer uso. **Conclusão:** Além dos possíveis radiofármacos e/ou radioisótopos que poderiam ser utilizados, sistemas de dosimetria devem ser implementados para assim poder-se realizar tratamentos com mais eficácia e com atividades mais precisas a serem administradas aos pacientes.

Palavras-chave: Radiofármacos. Radioisótopos. Metástase neoplásica. Osso.

ABSTRACT

Introduction: Radioisotope therapy is widely used, with its beginnings being the treatment of thyroid pathologies. Over the years, radiopharmaceuticals and / or radioisotopes have been expanded, as it is the case of painful bone metastases. **Material and Methods:** A bibliographic search was carried out in the main scientific bases to evaluate what it is available in therapies to be offered to patients affected by this disease. **Results:** There are several composites already approved by Health Institutes outside our country, whether for production issues or Legislation issue cannot yet be used here.

Conclusion: Besides the possible use of radiopharmaceuticals and / or radioisotopes, we must implement dosimetry systems must be implemented so that treatments to be more effective and with more accurate activities to be administered to patients.

Keywords: Radio pharmaceutical, Radioisotopes, Neoplasm metastasis e Bone.

1 Introdução

A terapia pelo uso de radioisótopos sempre foi muito utilizada na Medicina, sendo um dos seus primeiros compostos, o I-131 (Iodo 131), o emissor de partículas beta (β^-) e o emissor de radiação gama (γ); o registro do primeiro uso remete ao ano de 1941, quando foi aplicado para tratamento de hipertireoidismo, no Hospital Geral de Massachusetts¹.

Segundo Costa², metástase óssea é um dos mais comuns cânceres secundários, sendo mais comum em pacientes acometidos câncer de mama e de próstata. Esses casos relatam mobilidade prejudicada, perda de independência funcional e diminuição da qualidade de vida por parte dos pacientes. Narendra Nair³ avaliou o uso de P³² (Fósforo 32) comparando o uso de Sr⁸⁹ (Estrôncio 89) em 31 indivíduos com metástases ósseas, no alívio da dor óssea; no referido estudo, foram detectadas algumas diminuições na função medular, sendo mais acentuada a toxicidade plaquetária com P³² que Sr⁸⁹, sendo um marco no uso de radioisótopos emissores partículas β (beta).

Em 2014, Pandit-Taskar⁴ descreve que a terapia alfa com Ra²²³ (Radio 223) é efetiva, segura e eficaz para pacientes com câncer de próstata resistente à castração, sendo útil não só no controle da dor, mas, mais importante, na redução dos eventos relacionados ao esqueleto e no aumento da sobrevida.

Kolesnikov-Gauthier⁵ faz uma análise da eficácia e também um estudo de segurança sobre o uso do Sm¹⁵³ (Samário 153 – EDTMP), afirmando que é um radiofármaco de alívio ativo da dor, seguro e bem tolerado por pacientes com dor óssea metastática severa, melhorando sua qualidade de vida.

Ajit S. Shinto⁶, em 2018, apresenta a possibilidade de um radioisótopo sendo emissor de partículas beta (β^-) e emissor de radiação gama (γ), efetivos para terapia das dores oriundas de metástases ósseas e capazes de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo assim uma real teranóstico.

Jörgen Elgqvist⁷ discute sobre TAT (*Target Alpha Therapy*), no uso de partículas alfa para terapias, onde cita a possibilidade de uso de elementos radioativos com decaimento complexo, como o caso do Ac²²⁵.

Em 2020, Mareike Roscher⁸ relata o uso de sistema de nanogeradores, através do uso dos radioisótopos Ac²²⁵ (Actinium 225) e Th²²⁷ (Tório 227), imprescindíveis no desenvolvimento de novos quelantes para que essa terapia seja aplicável a clínica médica.

2 Materiais e Métodos

O presente estudo foi realizado baseado em uma busca bibliográfica nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs e Science Direct, usando os seguintes descritores na língua portuguesa e os seus correspondentes no idioma inglês: metástases ósseas tratadas com radiofármacos; metástases ósseas dolorosas tratadas com radiofármacos; metástases ósseas tratadas com radioisótopos e metástases ósseas dolorosas tratadas com radioisótopos

O horizonte temporal cobre o período de 2010 a 2020. Foi feita consulta também a publicações anteriores a essa época, devido à sua importância histórica, conforme tabela abaixo.

Os resultados indicam a necessidade de aprofundamento deste tema.

3 Resultados

A seguir, apresenta-se o levantamento dos números encontrados nesta pesquisa.

Tabela 1 - Distribuição das publicações sem associação entre elas.

Descritor	Quantidade
Câncer	1.865.892
Metástase óssea	17.836
Dor óssea	52.765
Tratamento dor óssea	31.632
Radioisótopos	41.574
Radiofármacos	41.110

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao serem realizada as diversas associações terminológicas, chegou-se ao resultado que segue.

Tabela 2 - Publicações com associações aplicadas:

Associação de descritores	Quantidade
Câncer e metástase óssea	16.687
Câncer e metástase óssea e dor óssea	1.956
Câncer e metástase óssea e dor óssea e tratamento	1.634
Câncer e metástase óssea e dor óssea e tratamento radiofármacos	105

Fonte: Dados da pesquisa.

As publicações foram separadas e baseadas na abordagem temática, conforme segue.

Tabela 3 - Distribuição das publicações por origem da metástase óssea:

Metástase óssea de origem	Percentual
Próstata	64%
Mama	22%
Próstata e mama	8%
Outros sítios	6%

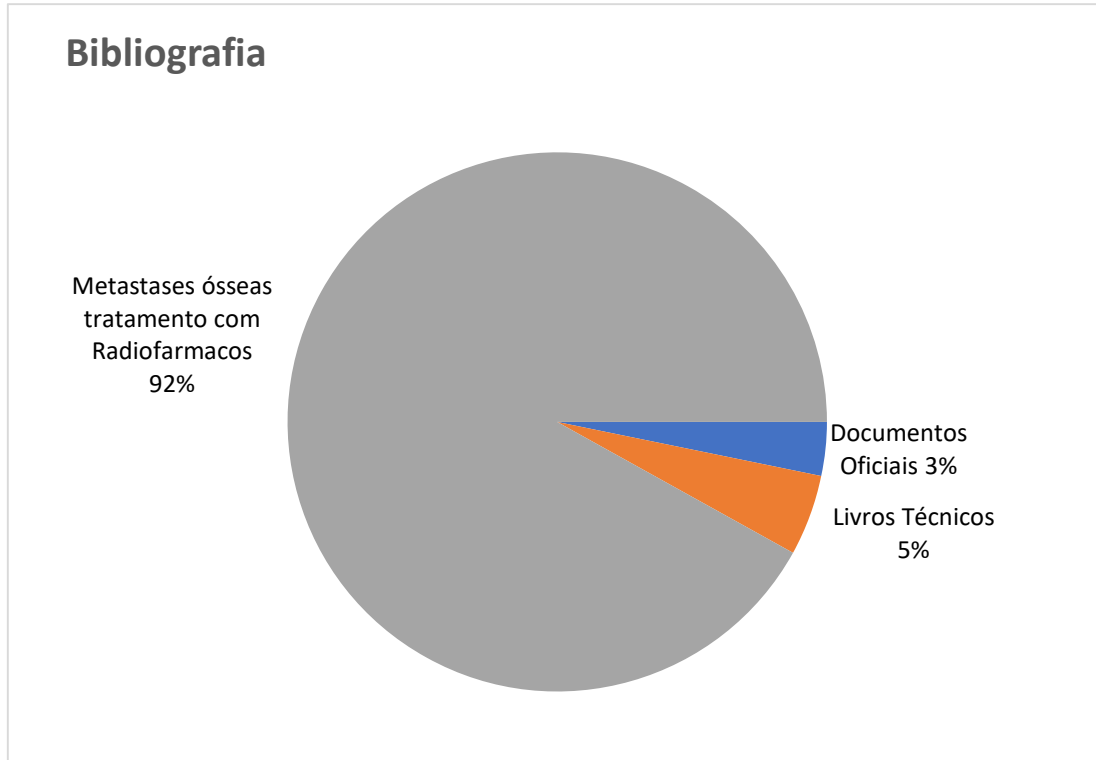
Fonte: Dados da pesquisa.

Note-se que, nesta revisão, utilizaram-se seis livros técnicos, cujo temário refere-se aos seguintes assuntos: detecção das radiações, ortopedia, fundamentos de física nuclear, proteção radiológica, gestão de metástases ósseas e dosimetria das radiações.

No quesito documentos oficiais, usaram-se publicações das seguintes instituições Organização Mundial da Saúde (OMS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional

de Energia Nuclear (CNEN) e Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde do Brasil (INCA-MS), conforme se ilustra a seguir:

Gráfico 1 – Distribuição do material utilizado:



Fonte: Dados da pesquisa.

Para o tratamento, pode ser utilizado o radioisótopo na sua forma pura ou na forma de radiofármaco, o qual tem dois componentes: um radionuclídeo e um farmacêutico.

A utilidade de um radiofármaco é ditada pelas características desses dois componentes⁹. O radioisótopo I^{131} (iodo-131) estudado e utilizado na clínica desde 1941, por apresentar emissões de partículas beta (β^-) e de radiação gama (γ), é considerado o primeiro composto teranóstico da Medicina Nuclear.

Conforme Ballinger¹⁰, a definição de um teranóstico envolve a administração de um composto diagnóstico que tem como função:

- (1) Determinar a localização ou estado da doença em estudo, como um substituto para um agente terapêutico potencial com propriedades químicas semelhantes;
- (2) Examinar sua biodistribuição como preditiva de efeitos fora do alvo (adversos) do agente terapêutico potencial;
- (3) Auxiliar na determinação da dosagem terapêutica ideal ou na atividade a ser administrada, com base nas doses tumorílicas antecipadas, medidas no local do tumor (i.e. dosimetria); e / ou
- (4) Monitorar a resposta a este tratamento.

Em meados de 1992, inicia-se a discussão sobre a atividade que deve ser administrada para fins diagnósticos e/ou terapêuticos para cada paciente, no encaminhando da questão de dosimetria individualizada¹¹, atendendo os princípios de Medicina nessa modalidade.

Segundo Lyra¹², as principais características para escolha de um radionuclídeo adequado para uso terapêutico deverão estar associado:

- a) à sua característica de decaimento e reatividade bioquímica;
- b) que a meia vida física desejável seja de algumas horas a vários dias;

- c) as partículas emitidas devem ter um elevado LET (energia de transferência linear);
- d) o radionuclídeo escolhido deverá ter alta pureza radionuclídica;
- e) alta pureza radioquímica e alta atividade específica são desejáveis;
- f) alta retenção do radiofármaco no tumor, enquanto a concentração nos tecidos normais deva se manter nos níveis mais baixos.

Conforme Saha⁹, a transferência linear de energia é definida como a perda de energia da partícula por unidade de comprimento, ou seja, a deposição de energia necessária para o efeito desejado está associada a esta característica.

Em Ahmadzadehfar¹³, são apresentados os seguintes radioisótopos que estão em uso no tratamento de metástases ósseas dolorosas.

Tabela 4: Radioisótopos e propriedades físicas

Isótopo	Tipo de emissão	Meia Vida Física(dias)	Energia máxima da partícula β (MeV)	Energia máxima do γ (MeV)	Máxima penetração tecido (mm)
P^{32}	β	14,3	1,709	x	8,5
Sr^{89}	$\beta - \gamma$	50,5	1,5	x	7
Sm^{153}	$\beta - \gamma$	1,9	0,8	0,103	4
Re^{186}	$\beta - \gamma$	3,7	1,07/3,93	0,137	5
Re^{188}	$\beta - \gamma$	0,7	2,120	0,188	10
Lu^{177}	$\beta - \gamma$	6,7	0,498	0,208 / 0,113	1,8
Ra^{223}	α	11,4	5,9	x	0,1

Fonte: Tradução e adaptação de Ahmadzadehfa.

Legenda: β -partícula beta; α -partícula alfa e γ - radiação gama

Nos elementos apresentados no Tabela 4 pode-se observar que, com exceção do P^{32} (que é um emissor somente de partículas beta) e o Ra^{223} (emissor alfa), os demais seriam candidatos a ser teranósticos, pois teremos parte de terapia com as partículas e parte de diagnóstico com a emissão de radiação gama, podendo realizar varreduras em sistemas de imagens.

Os oito requisitos radiofarmacêuticos direcionados ao tratamento de metástases ósseas são¹⁴:

- (1) Captação seletiva e retenção prolongada em ossos metastáticos, com uma alta taxa de captação de osso metastático para normal;
- (2) Eliminação rápida de locais não esqueléticos e rápida excreção na urina ou fezes;
- (3) Biodistribuição que pode ser estimada por modalidades de imagem, como cintilografia óssea;
- (4) Processo de produção simples, boa estabilidade radioquímica e disponibilidade clínica;
- (5) Custo-efetividade;
- (6) Baixa toxicidade e poucos efeitos colaterais;
- (7) Segurança de radiação para pacientes e equipe de Medicina Nuclear;

(8) Efeitos terapêuticos clinicamente comprovados referentes à redução do uso de analgésicos e palição da dor óssea e/ou a benefícios de sobrevida.

O Quadro que segue apresenta as diversas aprovações dos radiofármacos para uso clínico por algumas agências reguladoras, incluindo o território nacional, com aprovação da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)¹⁴:

Quadro 1 – Radiofármacos e autorizações de uso

Radiofármaco	Korea MDS	US FDA	EU	ANVISA
P ³² -Ortofosfato	NA	NA	NA	NA
Sr ⁸⁹ - Dicloreto	A	A	A	NA
Re ¹⁸⁶ - HEDP	NA	NA	A	NA
Re ¹⁸⁸ - HEDP	NA	NA	NA	NA
Sm ¹⁵³ -EDTMP	NA	A	A	A
Lu ¹⁷⁷ - EDTMP	NA	NA	NA	NA
Ra ²²³ - Dicloreto	A	A	A	A

Legenda: NA (não aprovado); A (aprovado)

Fonte: Traduzida e adaptada de Choi¹⁴ (2018)

A abordagem do tratamento pelo uso de radiofármacos para pacientes com câncer apresenta vantagens sobre as alternativas atuais existentes, já havendo uma lista 30 novos compostos que estão em desenvolvimento, com alguns dos quais já liberados comercialmente e outros, em fase pré-clínica a fase 3¹⁵.

A capacidade de obter imagens e caracterizar quantitativamente o provável resultado biológico do tratamento com radiofármaco, por meio da dosimetria e do planejamento do tratamento, é um ponto forte único dessa abordagem de tratamento.

Roscher¹⁶ traz uma análise de uso de radioisótopos, como o Ac²²⁵ e o Th²²⁷, que por apresentarem uma série de decaimentos radioativos estão sendo chamados de nanogeradores atômicos *in vivo* cujos decaimentos podem ser vistos a seguir.

vez que a maioria dos oncologistas não é reembolsada pela administração de radiofármacos. A exigência de um hospital aprovado para oferecer serviço de Medicina Nuclear /Radiologia para a administração de radiofármacos surgiu como uma barreira, uma vez que os oncologistas não estão licenciados para reembolso por esses procedimentos, ao contrário dos tratamentos administrados em consultório, como a quimioterapia.

4 Conclusão:

A terapia com radioisótopos e/ou radiofármacos está em ampla evolução na Medicina¹⁸. Observa-se também que vários requisitos devam ser cumpridos para que um radiofármaco possa chegar a ser utilizado na Clínica Médica, tanto de ordem sanitária, como de questões de produção e distribuição^{19,20,21}.

Pode-se perceber que caminhamos para oferecer tratamentos a base de radioisótopos e/ou radiofármacos mais eficazes e com menos efeitos colaterais aos pacientes, assim como melhora na qualidade de vida das pessoas acometidas por cânceres.

Percebemos a necessidade de desenvolver sistemas de dosimetria efetivos e simples de serem utilizados para os que os planejamentos terapêuticos sejam cada vez mais exitosos.

Não se detecta um modelo padrão de cálculo dosimétrico, o que indica que ainda há muito a ser trabalhado, pois os algoritmos atuais fazem os cálculos, mas os equipamentos devem ser bem calibrados, uma vez que as imagens partem deles.

Referências

1. V. Ralph McCreedy. Radioiodine – the success story of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2017) 44:179–182
2. Luis Costa & Xavier Badia & Edward Chow et all. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional Independence. *Support Care Cancer* (2008) 16:879–889
3. Narendra Nair, Relative Efficacy of ³²P and ⁸⁹Sr in Palliation in Skeletal Metastases. *J NucIMed*1999.40:256 a 261
4. Neeta Pandit-Taskar, Steven M. Larson et all, Bone-Seeking Radiopharmaceuticals for Treatment of Osseous Metastases, Part 1: α Therapy with ²²³Ra-Dichloride. *J Nucl Med* 2014; 55:268–274
5. Hélène Kolesnikov-Gauthier, Nathalie Lemoine, Emmanuelle Tresch-Bruneel et all. Efficacy and safety of ¹⁵³Sm-EDTMP as treatment of painful bone metastasis: a large single-center study. *Support Care Cancer* DOI 10.1007/s00520-017-3885-3.
6. Ajit S. Shinto, Madhava B. Mallia, Mythili Kameswaran, et all. Clinical utility of ¹⁸⁸Rhenium-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate as a bone pain palliative in multiple malignancies. *World J Nucl Med.* 2018 Oct-Dec; 17(4): 228–235.
7. Jörgen Elgqvist, Sofia Frost, Jean-Pierre Pouget, Per Albertsson. The potential and hurdles of targeted alpha therapy – clinical trials and beyond. *Frontiers in Oncology* January 2014 | Volume 3 | Article 324
8. Mareike Roscher, Gábor Bakos and Martina Benešová. Atomic Nanogenerators in Targeted Alpha Therapies: Curie's Legacy in Modern Cancer Management. *Pharmaceuticals* 2020, 13, 76.
9. G.B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Springer International Publishing AG 2018 (paperback).
10. Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol* 2018; 91
11. Harry R. Maxon III, Emanuela E. Englaro, Stephen R. et all. Radioiodine-131 Therapy for Well Differentiated Thyroid Cancer - A Quantitative Radiation Dosimetric Approach: Outcome and Validation in 85 Patients., *J NucIMed* 1992;33:1132-1136.

12. Maria E. Lyra, Maria Andreou, Antonios Georgantzoglou et al. Radionuclides Used in Nuclear Medicine Therapy – From Production to Dosimetry. *Current Medical Imaging Reviews*, 2013, 9, 51-75 51.
13. Hojjat Ahmadzadehfar, MD, MSc , Markus Essler, MD , Kambiz Rahbar, MD , et al Radionuclide Therapy for bone metastases utility of scintigraphy and PET imaging for treatment planning. *PET Clin.* 2018; 13:491–503).
14. Joon Young Choi. Treatment of Bone Metastasis with Bone-Targeting Radiopharmaceuticals. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2018) 52:200–207
15. George Sgouros , Lisa Bodei , Michael R. McDevitt et al. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* **19**, 819 (2020)
16. Mareike Roscher, Gábor Bakos, Martina Benešová. Atomic Nanogenerators in Targeted Alpha Therapies: Curie’s Legacy in Modern Cancer Management. *Pharmaceuticals* **020**, 13, 76;
17. Stephen A. Graves, PhD, and Robert F. Hobbs, PhD. Dosimetry for Optimized, Personalized Radiopharmaceutical Therapy .*Semin Radiat Oncol* 31:37–44.2020
18. Ashutosh Dash, Tapas Das, and Furn F. (Russ) Knapp Jr. Targeted Radionuclide Therapy of Painful Bone Metastases: Past De- velopments, Current Status, Recent Advances and Future Directions. *Current Medicinal Chemistry*, 2020, 27, 3187-3249
19. Diretrizes básicas de proteção radiológica. Norma CNENNN3.01 Resolução 164/14Março/2014
20. Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear. Norma CNEN NN 3.05 Resolução CNEN 159/13 dez./2013
21. Resolução-RDC No 64, de 18 de dezembro de 2009. ANVISA

5 DISCUSSÃO

Desde os primórdios do Egito antigo¹¹ que se tem relatos do câncer. Oriunda do câncer primário, podemos ter a evolução para metástases ósseas que causam dor, interferindo diretamente na qualidade de vida dos indivíduos.

Além dos fármacos utilizados para o tratamento, o uso de radioisótopos e/ou radiofármacos vem se mostrando uma alternativa. Os avanços na qualidade de vida dos indivíduos são significativos com o seu uso⁵.

Em 1977, Patel³⁹ tratou 11 pacientes acometidos de metástases ósseas dolorosas com Sr⁸⁹, com uma atividade entre 166,5 MBq e 185MBq deste radionuclídeo, que é emissor beta puro, sendo 6 indivíduos oriundos de câncer prostático e 5 de câncer mamário. Segundo o estudo, todos os indivíduos reportaram alívio da dor óssea duas semanas após a aplicação do radionuclídeo, reduzindo assim o uso de analgésicos e melhorando a qualidade de vida.

Em 2013, Longo⁴⁰ executa uma análise sobre o uso de Sm¹⁵³-EDTMP no quesito atividade a ser injetada, números de ciclos de tratamento de metástases ósseas dolorosas e conclui que o radiofármacos é seguro, efetivo, desde que seja bem controlado o seu uso.

Em 2015, demonstra-se que o novo radiofármaco Ra²²³ apresenta um elevado espectro de possibilidades no tratamento aos pacientes acometidos por metástases osseas⁴¹.

Segundo Lyra⁴², as principais características na escolha de um radionuclídeo adequado para uso terapêutico estão associadas à sua característica de decaimento e reatividade bioquímica. Acerca da meia vida física, o desejável é que seja de algumas horas a vários dias, e que as partículas emitidas tenham um elevado LET (energia de transferência linear), alta pureza do radionuclídeo, alta pureza radioquímica e alta atividade específica são desejáveis. Tem-se ainda que a base para o resultado esperado da terapia está associada à alta retenção do radiofármaco no tumor, enquanto a concentração nos tecidos normais deve se manter os níveis mais baixos.

Estudo experimental *in-vitro*, realizado por Erfrani³⁹, no uso do Re¹⁸⁸ Pamidronato, demonstrou que há estabilidade no composto >95% quando mantido em solução salina; quando realizado com camundongos albinos suíços, eles apresentaram excreção urinária no composto Re¹⁸⁸. O uso deste composto pode

representar uma grande vantagem, pois pode ser obtido de um sistema de gerador W188 -->Re188 que pode ficar nos serviços de Medicina Nuclear.

A transferência linear de energia (TLE) é definida como a perda de energia da partícula por unidade de comprimento, ou seja, a deposição de energia necessária para o efeito desejado está associada a essa característica⁴⁴, donde se preconiza que sejam usados elementos com elevado TLE.

Sabe-se que os radioisótopos com elevado TLE são elementos radioativos emissores de partículas beta e /ou alfa²².

Segundo Ahmadzadehfar³³, para o tratamento de metástases ósseas dolorosas, estão sendo usados os seguintes compostos:

Quadro 4 - Radioisótopos e suas características físicas:

Isótopo	Tipo de emissão	Meia Vida Física(dias)	Energia máxima da partícula β (MeV)	Energia máxima do γ (MeV)	Máxima penetração tecido (mm)
P ³²	β	14,3	1,709	x	8,5
Sr ⁸⁹	$\beta - \gamma$	50,5	1,5	x	7
Sm ¹⁵³	$\beta - \gamma$	1,9	0,8	0,103	4
Re ¹⁸⁶	$\beta - \gamma$	3,7	1,07/3,93	0,137	5
Re ¹⁸⁸	$\beta - \gamma$	0,7	2,120	0,188	10
Lu ¹⁷⁷	$\beta - \gamma$	6,7	0,498	0,208 /0,113	1,8
Ra ²²³	α	11,4	5,9	x	0,1

Legenda: β -partícula beta; α -partícula alfa e γ - radiação gama

Fonte: Tradução e adaptação de Ahmadzadehfa³³.

Percebe-se, na tabela radioisótopos, que eles têm emissões de partícula beta e radiação gama na faixa de detecção das gama-câmaras, podendo ser utilizados como compostos teranósticos.

Deve-se sempre observar oito requisitos radiofarmacêuticos direcionados ao tratamento de metástases ósseas, que são⁹:

(1) Captação seletiva e retenção prolongada em ossos metastáticos, com uma alta taxa de captação de osso metastático para normal;

(2) Eliminação rápida de locais não esqueléticos e rápida excreção na urina ou fezes;

(3) Biodistribuição que pode ser estimada por modalidades de imagem, como cintilografia óssea;

(4) Processo de produção simples, boa estabilidade radioquímica e disponibilidade clínica;

(5) Custo-efetividade;

(6) Baixa toxicidade e poucos efeitos colaterais;

(7) Segurança de radiação para pacientes e equipe de Medicina Nuclear;

(8) Efeitos terapêuticos clinicamente comprovados quanto à redução do uso de analgésicos e palição da dor óssea e/ou benefícios de sobrevida.

Ainda Choi⁹, em 2018, gerou a seguinte tabela com as aprovações dos radiofármacos para uso clínico por algumas agências reguladoras de diferentes países. Procedemos a uma adaptação dessa tabela, incluindo o território nacional, com aprovação da ANVISA:

Quadro 5: Radiofármacos e autorizações legais

Radiofármaco	Korea MDS	US FDA	EU	Anvisa
P ³² -Ortofosfato	NA	NA	NA	NA
Sr ⁸⁹ - Dicloreto	A	A	A	NA
Re ¹⁸⁶ - HEDP	NA	NA	A	NA
Re ¹⁸⁸ - HEDP	NA	NA	NA	NA
Sm ¹⁵³ -EDTMP	NA	A	A	A
Lu ¹⁷⁷ - EDTMP	NA	NA	NA	NA
Ra ²²³ - Dicloreto	A	A	A	A

Fonte: Traduzida e adaptada de Choi⁹ Legenda: NA (não aprovado); A (aprovado)

Como pode ser observado em Sgouros⁴⁷, a abordagem do tratamento do câncer pelo uso de radiofármacos apresenta vantagens sobre as alternativas atuais existentes, havendo uma lista 30 novos compostos que estão em desenvolvimento, dos quais alguns já estão liberados comercialmente e outros, de fase pré-clínica à fase 3 de estudos. A capacidade de obter imagens e caracterizar quantitativamente o provável resultado biológico do tratamento com radiofármaco por meio da dosimetria e do planejamento do tratamento é um ponto forte único dessa abordagem de tratamento.

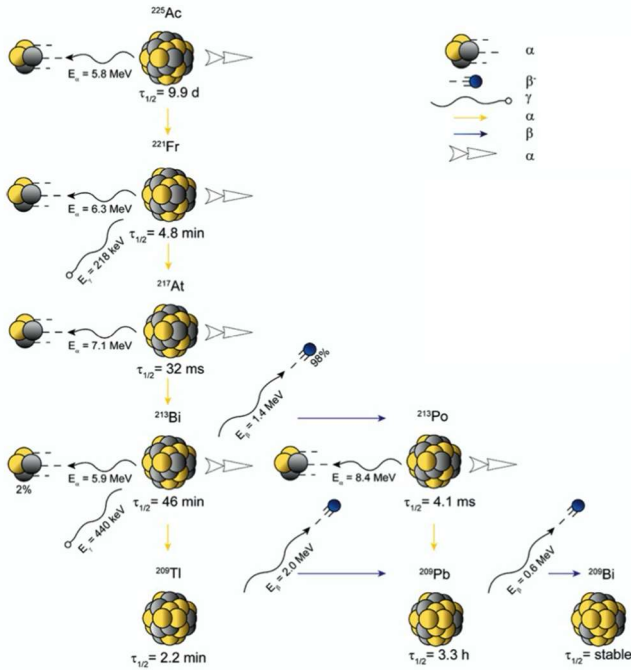
Em Das⁴⁸, temos a análise dos radiofármacos já citados no seu uso clínico, onde ele evidencia vantagens e desvantagens associadas a cada um, mas relata que tem muito a ser feito.

Shinto⁴⁹, em seu estudo com 10 pacientes, demonstra que o uso do Lu¹⁷⁷-EDTMP reduziu as dores ósseas metastáticas e que a qualidade de vida, em um estudo de Hoffman⁵⁰ com 30 pacientes, apresenta dados semelhantes e salienta inclusive a baixa toxicidade do composto.

Sabe-se que com Lu¹⁷⁷-EDTMP, sendo Lu¹⁷⁷ um radioisotopo emissor de partículas β e de radiação gama, pode-se executar imagens em sistemas de gama-câmaras (Medicina Nuclear) para acompanhamento do tratamento. Liu⁵¹ mostra qual o melhor momento e o tipo de aquisição para se obterem as melhores resultados clínicos e imagens desses pacientes. Jörgen Elgqvist⁵² já traz a questão de nanogeradores, levantando a possibilidade de utilizar radioisótopos com múltiplos decaimentos.

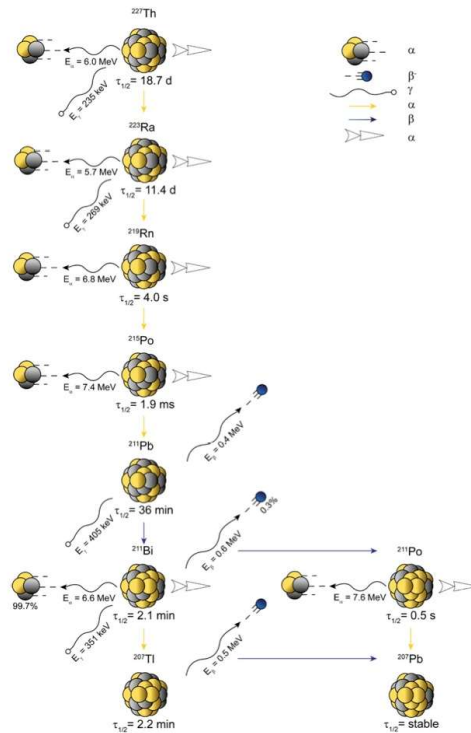
Roscher⁴⁵ aprofunda a análise de uso de radioisótopos como o Ac²²⁵ e o Th²²⁷ que, por terem uma série de decaimentos radioativos, estão sendo chamados de nanogeradores atômicos *in vivo*, podendo ser vistos abaixo:

Figura 3: Decaimento radioativo do ^{225}Ac



Fonte: Adaptação de Roshier e colaboradores⁵³.

Figura 4: Decaimento radioativo do ^{227}Th



Fonte: Adaptação de Roshier e colaboradores⁵³.

Percebem-se vários isótopos nesse decaimento, com meias vidas físicas de frações de segundo até dias e com energias variáveis, logo o cuidado com a dosimetria se faz mais evidente.

Salienta ainda Rosher⁵³ que, para o uso desses radioisótopos, sejam estudados quelantes cada vez mais específicos e que mantenham suas propriedades com os isótopos filhos, pois somente assim a terapia será efetiva; acrescenta ainda que é uma área em grande expansão, esclarecendo que cada vez o desenvolvimento depende mais da multidisciplinaridade das questões envolvidas.

Challapalli⁵⁴ e Iagaru⁵⁵ evidenciam que o diagnóstico de metástases ósseas poderá ser realizado através do uso da cintilografia óssea ou Pet-CT e essas imagens já poderiam servir no cálculo de dosimetria para uma terapia com uso de radionuclídeos.

Em 2019, Sadremomtaz⁵⁶, em estudo computacional com simulação de Monte Carlo, demonstra que os resultados dos parâmetros dosimétricos variam em função do tamanho da fonte ou alvo das energias das partículas e da localização da fonte. Hindorf⁵⁷ reforça a necessidade de que sejam realizados cálculos dosimétricos para cada paciente, fazendo assim uma terapia individualizada.

A favor da proteção do paciente, temos a indicação de um programa de dosimetria de radioisótopos para que os tratamentos sejam cada vez mais precisos e obtenham êxito, com menores taxas de exposição³⁵.

Ainda sobre o tipo de partícula a ser usada para terapia, demonstra-se que terapia com radionuclídeos emissores alfa, nos estudos iniciais de alguns tipos de câncer, é promissora, devendo seu estudo ser aprofundado^{58,59,60}.

Zacho⁶² alerta que o tratamento de metástases ósseas dolorosas em pacientes com câncer primário de pulmão ainda não está estabelecido, sendo ainda baixo o nível de evidência do benefício nesses casos e mais estudos devem ser realizados.

Percebe-se a existência de questionamentos em relação ao custo-eficácia, real disponibilidade do radiofármaco, logística de fornecimento e ampla distribuição na definição de qual melhor radiofármaco deve ser utilizado em cada caso^{62,63}.

Para Dash⁶⁴, apesar de a terapia com radioisótopos estar bem definida há mais de três décadas, ainda apresenta alguns entraves em sua ampla utilização:

a) falta de conhecimento e conscientização dos médicos, com conceitos errôneos sobre a potencial de toxicidade do tratamento, e de uma falta de política de saúde;

b) aceitação limitada pelos médicos a novos radiofármacos para seus pacientes;

c) devido à falta de uma licença específica, os oncologistas não podem usar radiação, tendo que encaminhar o paciente ao médico nuclear para efetuar o tratamento;

d) o tamanho do mercado de radiofármacos é muito menor que de outros medicamentos genéricos;

e) limitações de disponibilidade na qualidade exigida e quantidades necessárias para o tratamento;

f) as primeiras formas de radiofármacos baseados em P^{32} e Sr^{89} causavam mielossupressão; por esta fama, os oncologistas reservam o uso de radiofármacos para pacientes com câncer em estágio avançado;

g) os dados clínicos são limitados quando indicam os benefícios e aceitabilidade dos radiofármacos usados em combinação com tratamentos oncológicos contemporâneos, com perfis de toxicidade potencialmente sobrepostos;

h) O custo do tratamento não é apenas o custo de aquisição dos radiofármacos e, sim, todo o processo necessário para administração em um ambiente apropriado. A falta de incentivo financeiro aos oncologistas que tratam de pacientes constitui um impedimento que não reverbera no progresso, uma vez que a maioria deles não é reembolsada pela administração de radiofármacos. A exigência de um hospital aprovado para oferecer serviço de Medicina Nuclear/Radiologia para a administração de radiofármacos surgiu como uma barreira, uma vez que os oncologistas não estão licenciados para reembolso por esses procedimentos, ao contrário dos tratamentos administrados em consultório, como a quimioterapia

Tem-se a sinalização de que não deve descuidar a questão de toxicidade hematológica e deve ser analisado cada caso separadamente⁶⁵, assim como deve dar-se atenção ao desenvolvimento de técnicas de dosimetria de radionuclídeos e a necessidade de se dispor de uma ferramenta realmente aplicável⁶⁶.

Para Rubini⁶⁷, o uso da terapia com radioisótopos para metástases ósseas dolorosas representa um avanço, quando comparado a tratamentos convencionais, inclusive porque a terapia pode ser acompanhada por exames de imagem ao longo do tempo, além do aumento da qualidade de vida do paciente.

6 CONCLUSÃO

Pelas informações apresentadas, percebe-se que o tratamento de dores ósseas metastáticas, oriundas dos mais variados tipos de cânceres primários, ainda não estão presentes nas estatísticas oficiais do Brasil e apresentam várias possibilidades em aberto para tentar mitigar esse problema.

Várias substâncias farmacológicas estão sendo aplicadas e testadas na rotina clínica, mas a busca por uma substância que possa tratar e ainda fornecer um ganho na qualidade de vida continua em pesquisa. Nesse caminho, temos o uso dos mais variados tipos de radioisótopos baseados nas suas emissões, podendo ser partículas alfa, beta, radiação gama ou a combinação destas. É importante a análise da toxicidade hematológica de cada um dos elementos, pois os pacientes que podem vir a fazer uso desse produto têm suas limitações clínicas devido à doença prévia.

Existem pesquisas na busca de um produto realmente teranóstico, ou seja, um mesmo radioisótopo que tenha propriedades para realizar diagnóstico (imagem) e tenha propriedades terapêuticas.

Estes radioisótopos/radiofármacos somente devem ser administrados e utilizados em ambientes específicos para esse uso e seguindo as normas vigentes, tanto da Comissão Nacional de Energia Nuclear, como da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Pensando em poder beneficiar mais pacientes, o custo deste material deve ser compatível com a situação econômica.

Poderíamos em um mesmo estudo abranger metástases ósseas dolorosas oriundas dos mais variados cânceres primários, tendo assim a possibilidade de análise mais aprofundada de eficácia mais ampla e contribuir para um número maior de pessoas acometidas pelo mesmo mal.

Não podemos esquecer que somos levados para um tratamento cada vez mais individualizado, sendo assim análises e cálculos mais precisos no uso de compostos radioativos devem ser realizados, remetendo-nos aos cálculos de dosimetria de quanto é efetivo e seguro administrar aos pacientes.

É preciso que seja realizado um trabalho junto aos médicos prescritores acerca da importância e viabilidade do uso de radiofármacos aos seus pacientes.

No território nacional, há apenas dois compostos aprovados pela ANVISA para uso, sendo que um deles é exclusivamente para pacientes que tiveram câncer de próstata e não são produzidos no Brasil, dificultando o acesso amplo da população.

Deve-se ter estudos multicêntricos para avaliação do custo-eficácia dessa terapia, para desenvolvimento e aplicação de novos compostos, avaliando o uso dos existentes para metástases ósseas dolorosas que não sejam oriundas de câncer primário prostático.

REFERÊNCIAS

1. MEOHAS, W. *et al.* Metástase óssea: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 43-47, 2005.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. D'ORONZO, S. *et al.* Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options up-date on bone metastasis management. **Journal of Bone Oncology**, Amsterdam, v. 15, p. 1-13, 2019.
4. PAES, F. M.; SERAFINI, A. N. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. **Seminars in Nuclear Medicine**, New York, v. 40, n. 2, p. 89-104, 2010.
5. BODY, J.J.; CASIMIRO, S.; COSTA, L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. **Nature Reviews Urology**, London, v. 12, p. 340-356, 2015.
6. GOUGH, N.; MIAH, A. B.; LINCH, M. Nonsurgical oncological management of cancer pain. **Current Opinion in Supportive & Palliative Care**, London, v. 8, p. 102-111, 2014.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents**. Genebra: WHO, 2018.
8. FISCHER, M.; KAMPEN, W. U. Radionuclide therapy of bone metastases. **Breast Cancer**, Oxford, v. 7, n. 2, p. 100-107, 2012.
9. CHOI, J. Y. Treatment of bone metastasis with bone-targeting radiopharmaceuticals. **Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, Berlin, v. 52, n. 3, p. 200-207, 2018.
10. FAGUET, G. B. A brief history of cancer: age-old milestones underlying our current knowledge database. **International journal of cancer**, New York, v. 136, n. 9, p. 2022-2036, 2015.
11. BREASTED, J. H. **The Edwin Smith surgical papyrus**. Chicago: University of Chicago Press, 1930.
12. HAJDU, S. I. Greco-Roman thought about cancer. **Cancer**, New York, v. 100, n. 10, p. 2048-2051, 2004.
13. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Official page. Geneve, [2021]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab1>.

14. WORLD HEALTH ORGANIZATION. A tool that predicts the future cancer incidence and mortality burden worldwide from the current estimates in 2020 up until 2040. **Cancer Tomorrow**, Geneve, [2019]. Disponível em: https://gco.iarc.fr/tomorrow/graphicisotype?type=0&type_sex=0&mode=population&sex=0&populations=900&cancers=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0&single_unit=500000&print=0.
15. DONAHUE, H. J. Summary - bone metastasis. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, Kifissia, v. 4, n. 4, p. 381-382, 2004.
16. MEOHAS, W. *et al.* Metastase óssea: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 43-47, 2005.
17. ROBERT, J. Biologie de la métastase. **Bulletin du Cancer**, Paris, v. 100, p. 333-342, 2013.
18. D'ORONZO, S. *et al.* Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options up-date on bone metastasis management. **Journal of Bone Oncology**, Amsterdam, v. 15, p. 1-13, 2019.
19. PAES, F. M.; SERAFINI, A. N. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain. **Seminars in Nuclear Medicine**, New York, v. 40, n. 2, p. 89-104, 2010.
20. NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Periodic table of elements. **PubChem**, Bethesda, 2019. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/periodic-table/>.
21. MARIE CURIE: biographical. **The Nobel Prize**, [s. l.], 27 jul. 2019. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1903/marie-curie/biographical>
22. KNOLL, G. F. **Radiation detection and measurement**. 4. ed. Hoboken: John Wiley, 2010.
23. SOTI, Z.; MAGILL, J.; DREHER, R. Karlsruhe Nuclide Chart – New 10th edition 2018. **EPJ Nuclear Sciences & Technologies**, Les Ulis, v. 5, n. 6, p. 1-11, 2019.
24. SAHA, G. B. **Fundamentals of nuclear radiopharmacy**. 5. ed. Cleveland: Springer Science, 2003.
25. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Dispõe sobre o Registro de Radiofármacos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 19 dez. 2009.
26. ISHIHARA, B. F. Importance of palliative therapy for pain of bone metastasis with use of Samarium-153- EDTMP. **Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, Londrina, v. 19, n. 4, p. 141-146, 2015.

27. SADREMOMTAZ, A.; MASOUMI, M. Comparison between targeted radionuclide therapy of bone metastases based on b-emitting and a-emitting radionuclides. **Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences**, New York, v. 50, n. 2, p. 272-279, 2019.
28. SAYLOR, P. J. *et al.* New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers. **European Urology**, Amsterdam, v. 63, n. 2, p. 309-320, 2013.
29. DORFF, T. B.; AGARWAL, N. Bone-targeted therapies to reduce skeletal morbidity in prostate cancer. **Asian journal of andrology**, Oxford, v. 20, n. 3, p. 215-220, 2018.
30. REGISTRO Anvisa nº 1705601040016 – Xofigo. **SMERP visa**, [s. /], [20--]. Disponível em:
<https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisald=1705601040016>.
31. KASAI, E. T.P. *et al.* Terapia com ¹⁵³Sm em lesões óssea mestáticas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 33-38, 2002.
32. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas: Registro Anvisa nº 181000020. **Anvisa**, Brasília, DF, 2020. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351398386201521/?nomeProduto=samar>.
33. AHMADZADEHFAR, H. *et al.* Radionuclide Therapy for bone metastases utility of scintigraphy and PET imaging for treatment planning. **PET clinics**, Philadelphia, v. 2, n. 13, p. 491-503, 2018.
34. DESHAYES, E. *et al.* Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. **Drug Design, Development and Therapy**, Auckland, v. 11, p. 2643-2651, 2017.
35. COSTA, R. P. *et al.* Therapeutic effect of RA223 in the management of breast cancer bone metastases. **Clinical Therapeutics**, Detroit, v. 170, n. 1, p. 1-3, 2019.
36. UENO, N. T. *et al.* Phase II study of Radium-223 dichloride combined with hormonal therapy for hormone receptor-positive, bone-dominant metastatic breast cancer. **Cancer Medicine**, Malden, v. 9, n. 3, p. 1025-1132, 2020.
37. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Diretrizes básicas de proteção radiológica**. Brasília, DF: CNEN, 2014.
38. COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR. **Requisitos de segurança e proteção radiológica para serviços de medicina nuclear**. Brasília, DF: CNEN, 2013.
39. PATEL, B. R.; FLOWERS JUNIOR, W. M.; MISS, J. Systemic radionuclide therapy with strontium chloride sr 89 for painful skeletal metastases in prostate and breast cancer. **Southern Medical Journal**, v. 90, n. 5, 1997. Não paginado.

40. LONGO, J.; LUTZ, S.; JOHNSTONE, C. Samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate, a beta-emitting bone-targeted radiopharmaceutical, useful for patients with osteoblastic bone metastases. **Cancer Management and Research**, Albany, v. 5, p. 235-242, 2013.
41. BIENZ, M.; SAAD, F. Management of bone metastases in prostate cancer: a review. **Current Opinion in Supportive & Palliative Care**, London, v. 9, p. 261-267, 2015.
42. LYRA, M. E. *et al.* Radionuclides used in nuclear medicine therapy – from production to dosimetry. **Current Medical Imaging Reviews**, Bussum, v. 9, n. 1, p. 51-75, 2013.
43. ERFANI, M. *et al.* Preparation and evaluation of rhenium-188-pamidronate as a palliative treatment in bone metastasis. **Nuclear Medicine and Biology**, New York, v. 49, p. 1-7, 2017.
44. GOLDSMITH, S. J. Targeted radionuclide therapy: a historical and personal review. **Seminars in Nuclear Medicine**, New York, v. 50, p. 87-97, 2019.
45. SAHA, G. B. **Fundamentals of nuclear radiopharmacy**. 5. ed. Cleveland: Springer Science, 2018.
46. BRASIL. Resolução - RDC nº 203, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios e procedimentos para importação, em caráter de excepcionalidade, de produtos sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, 27 dez. 2017.
47. SGOUROS, G. *et al.* Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. **Nature Reviews. Drug discovery**, London, v. 19, n. 9, p. 589-608, 2020.
48. DAS, T.; BANERJEE, S. Radiopharmaceuticals for metastatic bone pain palliation: available options in the clinical domain and their comparisons. **Clinical & Experimental Metastasis**, Dordrecht, v. 34, p. 1-10, 2017.
49. SHINTO, A. S. *et al.* ¹⁷⁷Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, Reston, v. 42, p. 55-61, 2014.
50. HOFMAN, M. S. *et al.* [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. **The Lancet oncology**, London, v. 19, n. 6, p. 825-833, 2018.
51. LIU, C. *et al.* Timing and optimized acquisition parameters for the whole-body imaging of ¹⁷⁷Lu-EDTMP toward performing bone pain palliation treatment. **Nuclear Medicine Communications**, London, v. 33, n. 1, p. 90-96, 2012.
52. ELGQVIST, J. *et al.* The potential and hurdles of targeted alpha therapy – clinical trials and beyond. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 3, n. 324, p. 1-33, 2014.

53. ROSCHER, M.; BAKOS, G.; BENEŠOVÁ, M. Atomic nanogenerators in targeted alpha therapies: curie's legacy in modern cancer management. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 13, n. 4, p. 1-42, 2020.
54. CHALLAPALLI, A. *et al.* Spine and non-spine bone metastases e current controversies and future direction. **Clinical Oncology**, New York, v. 32, p. 728-744, 2020.
55. IAGARU, A. H. *et al.* Bone-targeted imaging and radionuclide therapy in prostate. **Journal of Nuclear Medicine**, Chicago, v. 57, p. 19-24, 2016.
56. SADREMOMTAZ, A.; MASOUMI, M. Comparison between targeted radionuclide therapy of bone metastases based on b-emitting and a-emitting radionuclides. **Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences**, New York, v. 50, n. 2, p. 272-279, 2019.
57. HINDORF, C. *et al.* Clinical dosimetry in the treatment of bone tumors: old and new agents. **Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, Torino, v. 55, n. 2, p. 198-204, 2011.
58. MORGENSTERN, A.; BRUCHERTSEIFER, F. Development of targeted alpha therapy from bench to bedside. **Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences**, New York, v. 50, p. 18-20, 2019.
59. MANAFI-FARID, R. *et al.* Targeted palliative radionuclide therapy for metastatic bone pain. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 9, n. 8, p. 1-48, 2020.
60. PANDIT-TASKAR, N.; LARSON, S. M.; CARRASQUILLO, J. A. Bone-seeking radiopharmaceuticals for treatment of osseous metastases, Part 1: α therapy with ^{223}Ra -dichloride. **Journal of Nuclear Medicine**, Chicago, v. 55, n. 2, p. 268-274, 2014.
61. ZACHO, H. D. *et al.* Treatment with bone-seeking radionuclides for painful bone metastases in patients with lung cancer: a systematic review. **BMJ Supportive & Palliative Care**, London, p. 1-8, 2016.
62. LIBERAL, F. D. C. G. *et al.* Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: a perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. **Applied Radiation and Isotopes**, Elmsford, v. 110, p. 87-99, 2016.
63. ZAKALY, H. M. H. *et al.* Comparative studies on the potential use of ^{177}Lu -based radiopharmaceuticals for the palliative therapy of bone metastases. **International Journal of Radiation Biology**, London, v. 96, n. 6, p. 779-789, 2020.
64. DASH, A.; DAS, T.; KNAPP, F. F. R. Targeted radionuclide therapy of painful bone metastases: past developments, current status, recent advances and future directions. **Current Medicinal Chemistry**, [Hilversum], v. 27, p. 3187-3249, 2020.

65. SMITH, A. W. *et al.* Radiopharmaceuticals for bone metastases. **Seminars in Radiation Oncology**, Philadelphia, v. 31, p. 45-59, 2020.

66. GRAVES, S. A.; HOBBS, R. F. Dosimetry for optimized, personalized radiopharmaceutical therapy. **Seminars in Radiation Oncology**, Philadelphia, v. 31, p. 37-44, 2020.

67. RUBINI, G. *et al.* Radiometabolic treatment of bone-metastasizing cancer: from ¹⁸⁶rhenium to ²²³radium. **Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals**, Larchmont, v. 29, n. 1, p. 1-11, 2014.



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>