

## **RADIOATIVIDADE A FAVOR DA SAÚDE**

### **RADIOACTIVITY FOR HEALTH**

**Paula Alessandra da Silva<sup>1</sup>; Vânia Gimenes Navarro<sup>1</sup>; Marcio das Neves Palumbo<sup>2</sup>;  
Elaine Patrícia Maltez Souza Francesconi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Acadêmicas da Faculdade de Farmácia - Centro Universitário Padre Anchieta.

<sup>2</sup> Professores do Centro Universitário Padre Anchieta

Autor responsável:

Profa. Dra. Elaine P. M. S. Francesconi - email: efrancesconi@anchieta.br

**Palavras-chave:** radiofármaco, radioterapia, samário-153, câncer

**Keywords:** radiopharmaceuticals, radiotherapy, samarium-153, cancer

#### **RESUMO**

Há décadas, procura-se por diagnósticos mais precisos e terapias com menos efeitos colaterais para doenças crônicas, como o câncer e a artrite reumatóide. Neste perfil, destaca-se o uso dos radiofármacos, embora, de forma geral, exista pouca literatura nacional ou internacional. Apesar disso, o objetivo desse estudo foi o de identificar, através de pesquisa bibliográfica, os radiofármacos e seus benefícios no tratamento do câncer e da artrite reumatóide, utilizando os unitermos: radiofármaco, radioterapia, samário-153 e câncer, na base de dados Scielo e livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário Padre Anchieta. Os radiofármacos são compostos que possuem um componente não radioativo, responsável pelo direcionamento do outro componente, radioativo, que, dependendo de suas características físicas, será utilizado na terapêutica ou em diagnóstico. Algumas características são desejáveis aos radiofármacos, como por exemplo, promover a destruição de células doentes sem causar danos em tecidos saudáveis, diminuir o uso de fármacos que causam efeitos colaterais inconvenientes como vômito, diarreia entre outros, por não serem tóxicos, de baixa energia e serem rapidamente excretados. O uso de radiofármacos é indicado quando o tratamento convencional falha, pois devido à especificidade e diminuição na dose dos fármacos indicados na terapia convencional, esperam-se menos efeitos colaterais além de menor exposição aos efeitos da radioatividade, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

#### **ABSTRACT**

For decades, the aim is for more accurate diagnoses and therapies with fewer side effects for chronic diseases such as cancer and rheumatoid arthritis. In this profile, we highlight the use of radiopharmaceuticals, although, in general, there is little national or international literature. Nevertheless, the objective of this study was to identify, through literature, radiopharmaceuticals and their benefits in the treatment of cancer and rheumatoid arthritis,

using the key words: radiopharmaceutical, radiotherapy, samarium-153 and cancer, the database Scielo and books available in the library of the University Center Padre Anchieta. Radiopharmaceuticals are compounds that have a non-radioactive component, responsible for directing the other component, radioactive, which, depending on their physical characteristics, will be used in therapy or diagnosis. Some features are desirable to radiopharmaceuticals, such as promoting the destruction of diseased cells without harming healthy tissue, reducing the use of drugs that cause terrible side effects such as vomiting, diarrhea, among others, non-toxic, low energy and be rapidly excreted. The use of radiopharmaceuticals is indicated when conventional treatment fails, because due to the specificity and decrease the dose of drugs given in standard therapy, we expect fewer side effects and lower exposure to the effects of radioactivity, providing a better quality life for patients.

## **INTRODUÇÃO**

Radiofármacos são medicamentos com finalidade diagnóstica ou terapêutica que quando prontos para o uso, contêm um ou mais radionuclídeos.

Os radiofármacos servem a diversos propósitos, contudo dois são principais. O primeiro, e mais pragmático deles, é o uso como composto marcado para observar alguma anormalidade fisiopatológica e o segundo é o seu uso como medicamento para tratamento de doenças dentre elas tumores. Devido ao grande crescimento dessa vertente de área de trabalho para o farmacêutico, o objetivo deste trabalho foi investigar através de pesquisa bibliográfica, nas bases de dados Scielo, de material nacional disponível sobre radiofármacos, utilizando os unitermos: radiofármaco, radioterapia, samário-153 e câncer.

### **Uso de radioisótopos na medicina nuclear**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), radiofármacos são produtos farmacêuticos que podem ser classificados em quatro categorias (WHO, 2004):

- (a) Produtos radioativos prontos para uso;
- (b) Geradores de radionuclídeos;
- (c) Componentes não radioativos (reagentes liofilizados) para preparação de compostos marcados com elementos radioativos;
- (d) Precursores utilizados para marcação de outras substâncias antes da administração (ex. amostras provenientes dos pacientes, como células sanguíneas).

A utilização das propriedades nucleares é de grande importância na medicina nuclear para a realização de diagnósticos/terapias das condições anatômicas ou fisiológicas, utilizando o benefício dos radiofármacos (Sorenson e Phelps, 1987; Shung et al, 1992; Chandra, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008).

A Medicina Nuclear pode ser definida como a especialidade médica que utiliza as propriedades nucleares de compostos radioativos para realizar avaliações diagnósticas das condições anatômicas ou fisiológicas, tratamentos terapêuticos e pesquisas médicas, demonstrando capacidade de identificação de estruturas internas ou doença através de elementos radioativos que penetram na massa tecidual propiciando a identificação do tipo de doença e onde ela se localiza, para isso é utilizado câmara gama ou tomógrafos (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008).

Um aspecto único da Medicina Nuclear é a sensibilidade elevada para detectar alterações na função ou morfologia de um determinado órgão, fazendo uso dos radiofármacos (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008), pois atinge a estrutura alvo que esteja em desenvolvimento, sem causar danos aos tecidos sadios ao redor da doença, tornando a terapia com radiofármacos uma ferramenta extremamente útil (Couto et al, 2006a; Couto et al, 2006b; Araújo et al, 2008).

Os radiofármacos (Figura 1) apresentam um componente não radioativo (um ligante) e um componente radioativo (radionúclideo) em sua estrutura e podem ser administrados via oral, inalação ou injeção intravenosa. Sua especificidade por órgãos ou regiões é garantida pelas características físico-químicas do ligante que determinam a sua farmacocinética, isto é, sua fixação ao órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionúclideo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Zolle, 2007; Araújo et al, 2008).

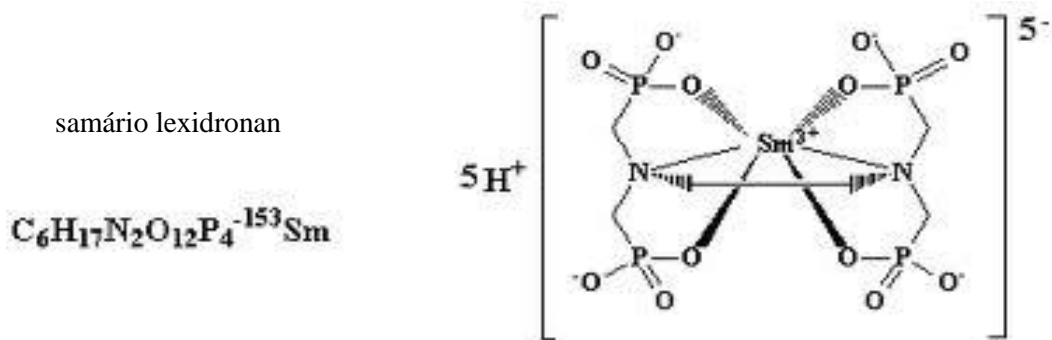


Figura 1 - Estrutura química do radiofármaco samário Lexidronan, utilizado na terapia de metástases ósseas osteoblásticas e osteosarcoma (Anderson, 2006). Representação do radionúclideo samário ( $Sm-^{153}$ ) e do ligante ( $C_6H_{17}N_2O_{12}P_4$ ).

Em técnicas de diagnóstico, os radiofármacos mais utilizados são classificados em radiofármacos de perfusão (ou 1ª geração) e específicos (ou 2ª geração) (Dilworth et al, 1998). Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e alcançam o órgão alvo na

proporção do fluxo sanguíneo, sem especificidade e provavelmente distribuídos de acordo com seu tamanho e carga; os radiofármacos específicos são direcionados por moléculas biologicamente ativas, como, por exemplo, anticorpos e peptídeos. A capacidade da biomolécula de reconhecer os receptores vai determinar a fixação do radiofármaco no tecido pretendido e não deverá ser alterada com a incorporação do radionuclídeo (Jurisson et al, 1999; Fichna et al, 2003).

Os radiofármacos com finalidades diagnósticas, utilizados na obtenção de imagens, com auxílio de tomografia computadorizada por emissão de fóton único - SPECT (Single Photon Emission Computed Tomograph), devem ser preferencialmente, emissores de radiação gama ou emissores de pósitrons ( $\beta^+$ ), de energia entre 100-300 keV e com tempo de meia vida ( $T_{1/2}$ ) relativamente curto (horas a poucos dias) uma vez que o decaimento destes radionuclídeos dá origem a radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente. São exemplos de radioisótopos utilizados em radiofármacos para diagnóstico o Tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ), Iodo-123 ( $^{123}\text{I}$ ), Gálio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ), Tálcio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ), Índio-111 ( $^{111}\text{In}$ ), entre outros.

A aplicação dos radiofármacos em procedimentos terapêuticos (Tabela 1) envolve desde a destruição de células doentes até o tratamento paliativo da dor óssea, devido, por exemplo, a presença de câncer e artrite reumatóide (Ferkel, 1991; Mcewan, 2000; Silberstein et al, 2001; Sapienza et al, 2004; Lima e Campo, 2005), sendo os emissores de partículas ionizantes ( $\alpha$ ,  $\beta^-$  ou elétrons Auger) os indicados para o tratamento de tumores e a escolha do tipo de partícula depender do tamanho do tumor, da distribuição intratumoral e farmacocinética do radiofármaco (Jurisson et al, 1999).

Os radionuclídeos emissores de partículas  $\beta^-$  são os mais utilizados em terapia, pois permitem uma dose de radiação uniforme, embora sua deposição nos tumores seja heterogênea, já os emissores de partículas  $\alpha$  são os escolhidos quando se pretende que a radiação tenha energia para promover a destruição de células e alcance relativamente curto, evitando a irradiação de tecidos sadios situados ao redor do tecido alvo. E apesar de existirem mais de 100 radionuclídeos emissores  $\alpha$ , a maioria apresenta tempos de meia-vida demasiado longos, incompatíveis com as aplicações *in vivo* sendo também de difícil produção. Apresenta aplicação mais frequente na terapia do câncer (destruição do tecido tumoral) e também em radiosinovectomia (tratamento de artrite reumatóide a partir da aplicação de radiofármacos na cavidade sinovial) (Couto et al, 2006a; Couto et al, 2006b).

Os elétrons Auger apresentam capacidade ionizante baixa, quando situados no citoplasma das células, mas elevada, quando incorporados em compostos que interagem diretamente com o DNA. Ainda não existem radiofármacos comercializados emissores de elétrons Auger, mas a concepção de radiofármacos baseados nos elétrons Auger é uma área ativa de investigação (Volkert et al, 1999; Vallabhajosula, 2001).

Os mecanismos que promovem a ligação do radiofármaco ao sítio alvo podem ser diversos, envolvendo desde uma simples perfusão sanguínea do composto pelos órgãos de interesse, até a ligação a receptores celulares específicos ou participação em uma via metabólica ou processo bioquímico. Esta particularidade dos radiofármacos os distingue da Medicina Nuclear diagnóstica de outras técnicas como a Ressonância Magnética ou Tomografia convencional que se limitam, na maioria das vezes, a obter imagens da estrutura anatômica, sem uma correlação funcional (Sorenson e Phelps, 1987; Chandra, 1992; Shung et al, 1992; Dilworth e Parrot, 1998; Clarke e Sadler, 1999).

O crescimento sem precedentes no conhecimento de diversas doenças alavancou a utilização de novas terapias como o uso de radiofármacos no combate ao câncer e suas conseqüências (Missailidisi et al, 2008).

Tabela 1 - Radiofármacos utilizados na terapêutica oncológica.

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÕES
	<b>1. Agentes da tiróide</b>
<sup>131</sup> I-iodeto de sódio	Tratamento do hipertiroidismo e carcinoma papilar e folicular da tiróide
	<b>2. Agentes tumorais de cavidades</b>
<sup>32</sup> P-fosfato de cromo coloidal	Tratamento de metástases intraperitoneais, como tumor dos ovários, renal, gastrointestinal
	<b>3. Agentes tumorais ósseos</b>
<sup>32</sup> P-ortofosfato de sódio <sup>89</sup> Sr-cloreto (Metastron®) <sup>153</sup> Sm-EDTMP (Quadramet®) <sup>186</sup> Re-HEDP <sup>a)</sup> <sup>117m</sup> Sn-DTPA <sup>a)</sup>	Tratamento paliativo da dor nas metástases ósseas
	<b>4. Agentes neurotumoriais</b>
<sup>131</sup> I-MIBG	Tratamento de tumores neuroendócrinos como o neuroblastoma ou feocromocitoma
<sup>90</sup> Y-DOTA-Tyr <sup>3</sup> -octreotideo <sup>a)</sup> <sup>90</sup> Y-DOTA-lanreotideo <sup>a)</sup>	
	<b>5. Radioimunoterapia</b>
<sup>131</sup> I-anticorpo anti-B1 (BEXAR®) <sup>a)</sup> <sup>90</sup> Y-MX-DTPA-anticorpo anti-B1 (IDEC-Y2B8®) <sup>a)</sup>	Tratamento do linfoma não-Hodgkin

<sup>a)</sup> ainda em ensaios clínicos

Fonte: adaptado de Oliveira et al, 2006

O câncer pode originar-se por uma série de estímulos de várias naturezas (virais, químicos e físicos) por meio de células com capacidade proliferativa, e depende, na maioria

das vezes, de exames microscópicos para o seu diagnóstico, cabendo ao estágio da doença em cada tipo clínico e o aspecto microscópico das células a identificação, definição e classificação dos tumores (Terry, 1977).

Em algumas situações, o câncer sofre metástase, que é a formação de um câncer à distância e sem continuidade com o tumor primário, o qual depende diretamente do número de células cancerosas que passam para a circulação sanguínea, com capacidade de se alojar em qualquer órgão ou tecido do corpo, inclusive no tecido ósseo. A intenção de tratar metástases ósseas é aliviar a dor e reduzir o uso de esteróides e antiinflamatórios contínuos, farmacoterapia comum nesses casos. A qualidade de vida desses pacientes que sofrem de câncer tende a cair muito por causa das altas doses de opióides que provocam efeitos colaterais como vômitos, constipação e sedação (Campa e Payne, 1992; Etchebehere et al, 2004).

Os principais radioisótopos utilizados para o tratamento paliativo da dor óssea gerado por tumores metastáticos são o estrôncio-89 e o samário-153. No Brasil, o samário é o mais utilizado devido à sua ampla disponibilidade comercial e baixo custo quando comparado ao estrôncio, que tem um custo bem mais elevado (Mcewan, 2000; Silberstein et al, 2001; Sapienza et al, 2004).

O samário é um radiofármaco utilizado para tratar a dor óssea pós metástase, que ocorre em pacientes com tumores, principalmente os de próstata, mama e pulmão. Nesses pacientes, a associação do samário ao tratamento oncológico foi capaz de diminuir a dor óssea (Coleman, 1997; Sapienza et al, 2004). O samário-153 também é utilizado na artrite reumatóide, uma doença sistêmica do tecido conjuntivo que provoca lesões nas articulações causando a inflamação, essa inflamação é mais propícia acontecer em áreas como as articulações do joelho (Vidigal, et al, 1975; Lima e Campo, 2005). Cerca de 1% da população do mundo é atingida pela artrite reumatóide, sendo que as mulheres são duas a três vezes mais afetadas do que os homens, é mais comum entre 40 e 70 anos de idade, mas nenhum grupo etário está imune (Robbins e Cotran, 1999). No caso da artrite reumatóide, o tratamento escolhido quase sempre é baseado nos antiinflamatórios e esteróides, mas isso só acontece depois da avaliação do nível da doença e o grau da perda da função, ocasionado pela artrite (Chinol et al, 1991; Lima e Campo, 2005). Acredita-se que a artrite reumatóide seja uma doença auto-imune desencadeada pela exposição do hospedeiro geneticamente suscetível a um antígeno artritogênico desconhecido. Quando o tratamento com antiinflamatório não é bem sucedido, pode causar a destruição da cartilagem articular, necessitando de outros tratamentos, como a cirurgia ou até mesmo a colocação de uma prótese total no joelho,

conhecida por sinovectomia cirúrgica, esse procedimento requer muita atenção devido ao risco de complicações e até perda da mobilidade articular daquele joelho (Ferkel, 1991; Lima e Campo, 2005).

Quando os tratamentos convencionais falham, opta-se pela utilização da radiação intra-articular de colóides, que tem por objetivo a destruição da membrana sinovial, o que só deve ser feito sob orientação médica e avaliação completa do paciente (Ferkel, 1991; Lima e Campo, 2005).

É importante frisar que as partículas coloidais devem ser grandes o suficiente para permanecer na articulação, para que os órgãos que estão distantes não sofram irradiação (Ferkel, 1991; Lima e Campo, 2005), e que o radioisótopo não seja tóxico e quimicamente puro, para acompanhar a migração do radionuclídeo no sistema linfático (Murray, 1998; Lima e Campo, 2005).

O samário apresenta essas características, pois tem uma meia-vida física curta e baixa energia, suas partículas são de tamanhos adequados, podendo ser utilizado com segurança de modo que os radioativos não vão se espalhar no sistema linfático (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005). Além disso, o samário possui grande afinidade pelos tecidos ósseos, se depositando em sua superfície, dando origem a um efeito paliativo da dor óssea (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005).

Nos pacientes que fazem uso de samário observou-se um alívio da dor geralmente após o tratamento, então eles podem ser orientados a diminuir o uso de analgésicos opióides (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005).

A dose de samário absorvida próximo da sinóvia inflamada deve ser o suficiente para eliminar a doença e não causar nenhum tipo de radiação em outros locais (Johson 1993; Yoriyas et al, 2000; Lima e Campo, 2005). O uso do samário tem o objetivo de reduzir a inflamação e a dor, e melhorar a mobilidade articular causada pela artrite reumatóide (Esteban, 1995; Lima e Campo, 2005).

#### **Cuidados no uso de radiofármacos**

Os pacientes que fazem uso de samário ou qualquer outro tipo de radiofármaco devem ser aconselhados a ingerir ou receber por administração intravenosa uma quantidade de 500 ml de líquido antes da injeção de radiofármaco, com o propósito de diminuir a exposição da bexiga a radiação (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2010). A excreção urinária de samário ocorre de 4-8 horas, portanto, é recomendado que durante ao menos 6 horas após administração sejam tomadas precauções especiais como cateterismo

urinário em doentes incontinentes, com propósito de diminuir o risco da radioatividade do vestuário, roupas de cama e ambiente que o paciente se encontra.

A administração do samário acarreta risco para outras pessoas devido à fonte externa de radiação ou a contaminação resultante de derramamento de urina ou vômitos, etc. São necessário cuidados na proteção contra as radiações conforme as regulamentações nacionais e os pacientes devem ser tratados em locais autorizados para a utilização terapêutica de material radioativo. A dose de radiação que atinge determinados órgãos, que pode não ser os órgãos alvo da terapia, deve ser levada em consideração ao utilizar radiofarmacos (Quadro 2).

Quadro 2 - Quantidade de radiação absorvida por atividade injetada de samário (em mGy/MBq) por órgão, por um paciente adulto (70 kg).

<b>Órgãos</b>	<b>Dose absorvida por atividade injetada</b>
<b>Supra renal</b>	0,009
<b>Cérebro</b>	0,011
<b>Vesícula biliar</b>	0,004
<b>Parede de cólon ascendente</b>	0,005
<b>Parede de cólon descendente</b>	0,010
<b>Intestino delgado</b>	0,006
<b>Parede do miocárdio</b>	0,005
<b>Rins</b>	0,018
<b>Fígado</b>	0,005
<b>Pulmões</b>	0,008
<b>Músculos</b>	0,007
<b>Ovários</b>	0,008
<b>Pâncreas</b>	0,005
<b>Medula óssea vermelha</b>	1,540
<b>Superfície óssea</b>	6,760
<b>Baço</b>	0,004
<b>Estômago</b>	0,004
<b>Testículos</b>	0,005
<b>Tireóide</b>	0,007
<b>Parede da bexiga</b>	0,973

Fonte: Adaptado de The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, 2010.



### **Desenvolvimento de radiofármacos**

Os radiofármacos comerciais correspondem aos requisitos necessários para o seu uso, mas o que se pretende atualmente são radiofármacos específicos que permitam o diagnóstico precoce de várias patologias ou a terapia extremamente seletiva do órgão alvo. Alguns dos fatores que influenciam a concepção de novos radiofármacos são (Saha, 1998):

- Compatibilidade entre o radionuclídeo e a molécula a que se pretende ligar, avaliada através do conhecimento das propriedades químicas dos dois componentes;
- Estequiometria, que indica a quantidade a adicionar de cada componente, é muito importante, principalmente quando se trabalha com concentrações muito baixas. Concentrações demasiadamente altas ou baixas de algum componente podem afetar a integridade da preparação;
- Carga e tamanho da molécula, que podem determinar a absorção no sistema biológico. Por exemplo, moléculas com massa molecular maior do que 60.000 não são filtradas no glomérulo renal;
- Ligação às proteínas, que afeta a distribuição e depuração do radiofármaco, e é influenciada pela carga da molécula, pH, tipo de proteína e concentração de ânions no plasma. As principais proteínas plasmáticas ligantes são albumina, lipoproteínas e transferrina;
- Solubilidade, que determina a distribuição e localização. Substâncias lipossolúveis difundem-se melhor na membrana celular e, conseqüentemente, maior será a sua localização no órgão alvo. A ligação às proteínas reduz a lipofilia e as moléculas iônicas são menos lipossolúveis do que as moléculas neutras;
- Estabilidade dos radiofármacos, que compromete a sua utilização. Os compostos devem ser estáveis *in vitro* e *in vivo*;
- Biodistribuição, que indica a utilidade e eficácia do radiofármaco. Os estudos de biodistribuição incluem a avaliação da distribuição nos tecidos, a depuração plasmática e o tipo de excreção após administração do radiofármaco. A distribuição tecidual indica se o composto tem interesse para o diagnóstico de determinado órgão e a excreção avalia o tempo durante o qual o paciente vai estar exposto à dose de radiação.

O desenvolvimento de novos radiofármacos para terapia baseia-se na tentativa de aumentar cada vez mais a especificidade pelos locais-alvo, mesmo que esses locais sejam desconhecidos, diminuindo ao máximo a toxicidade para os tecidos saudáveis, e para isso, deverão apresentar as seguintes características (Volkert et al, 1999):

- Direcionamento seletivo *in vivo* para as células cancerígenas;

- Capacidade para alcançar elevadas concentrações radioativas e distribuição no tecido tumoral;
- Capacidade para retenção no tecido alvo;
- Capacidade de eliminação dos tecidos saudáveis com o objetivo de minimizar os efeitos secundários.

Portanto, é possível observar que o desenvolvimento de novos radiofármacos é um esforço multidisciplinar, que requer a colaboração de áreas variadas como química, física, biologia e medicina, para o melhoramento e obtenção de radiofármacos cada vez mais próximos do ideal, focando na melhora dos diagnósticos e terapia, bem como da qualidade de vida de milhares de pessoas.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Na área da saúde, qualquer avanço que signifique melhora na qualidade de vida torna-se objeto de desejo da comunidade científica. No caso do uso da radioatividade, guardada as devidas proporções, não é exceção. A produção de compostos com elementos radioativos, embora desperte certo receio na comunidade leiga, com os devidos cuidados e orientação, mostra ser uma fonte quase ilimitada de progressos no diagnóstico precoce, bem como na terapia de diversas doenças, o que para milhares de pessoas pode significar viver alguns anos a mais e/ou viver alguns anos a mais e melhor.

### **REFERÊNCIAS**

- Araújo EB, Lavinias T, Colturato MT, Mengatti J. Ver. Brás. Cienc. Farm. 44(1) São Paulo ISSN 1516-9332, 2008.
- Campa JA, Payne R. O controle da dor óssea intratável: perspectiva de um médico. Semin. Nucl. Medicina. 22(1): 3-10, 1992.
- Clarke MJ, Sadler PJ. Metallopharmaceuticals II Diagnosis and therapy. New York: Ed. Springer, 1999. p. 48-49.
- Dilworth JR, Parrot SJ. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. Chem. Soc. Rev. 27: 43-55, 1998.
- Chandra R. Introductory Physics in Nuclear Medicine, 4 ed. Philadelphia: Ed. Lea & Febiger: 9-23, 43-53, 141-155, 157-170, 1992.
- Chinol M, Vallabhajosula S, Goldmish SJ. Avaliação de novos radiofármacos para sinovectomia por radiação. The Journal of Nuclear Medicine. 32: 963, 1991.
- Coleman RE. Complicações ósseas de malignidade. Câncer. 80: 1588-1594, 1997.
- Couto RM, Araújo EB, Souza AA, Mengatti J, Babosa MF. Preparation of Hidroxiapatite for synovectomy. Radiol. Bras. 39(2): 95, 2006a.

- Couto RM, Araújo EB, Souza AA, Mengatti J, Barbosa MF. Preparation of Y-citrate for synovectomy. *Radiol. Bras.* 39(2): 95, 2006b.
- Dilworth JR, Parrot SJ. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. *Chem. Soc. Rev.* 27: 43-55, 1998.
- Esteban CC, Wilke WSS. Abordagens inovadoras para o tratamento de artrite reumatóide. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 9(4): 787-801, 1995.
- Etchebehere ECSC, Neto CACP, Lima MCL, Santos AO, Ramos CD, Silva CM, Camargo EE. Tratamento da dor óssea secundária uma metástase com EDTMP-153-SAMÁRIO, versão impressa ISSN 1516-3180, *SP. Méd. J.* (5), 2004.
- Fichna J, Janecka A. Synthesis of target-specific radiolabeled peptides for diagnostic imaging. *Bioconjugate Chem.* 14: 1-13, 2003.
- Ferkel RD. Patologia dos tecidos moles do tornozelo. *In-Operative Arthroscopy*, Nova York: 713, 1991.
- Johson LS, Yanch J. Cálculo de dosimetria beta em sinovectomia radiação usando simulação de Monte Carlo. *Méd. Phuy.* 20(3): 747-754, 1993.
- Jurisson SS, Lydon JD. Potencial technecium small molecule, radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.* (99): 2205-2218, 1999.
- Lima CF, Campo TPR. *Revista Brasileira de Ciências e Tecnologia*, versão impressa ISSN 1516-8913. *Braz. Arch. Biol. Technol.* 48 (2) Curitiba, 2005.
- Mcewan AJ. Utilização de radionuclídeos para o tratamento paliativo de metástases ósseas. *Semin. Radiat. Oncol.* 10: 103-114, 2000.
- Missailidis S, Perkins A, Santos Filho SD, Fonseca AS, Filho MB. Aptamer baseado radiofármacos para diagnóstico por imagem e radioterapia alvo de tumores epiteliais. *Ver. Brasileira de Ciência e Tecnologia* ISSN 1516-8913. *Bras. Arch. Biol. Technol.* 51 Curitiba spe, 2008.
- Missailidis S. Aptâmeros em oncologia: Uma perspectiva de diagnostico. *Gene Ther. Mol. Biol.* 12: 111-128, 2008.
- Murray JP, ELL PJ. Sinovectomia radioisótopos. *In-Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis.* Churchill Livingstone, Edinburg: 1293, 1998.
- Oliveira R, Santos D, Ferreira D, Coelho P, Veiga F. Preparações Radiofarmacêuticas e suas Aplicações. *Rev. Bras. Ciências Farmacêuticas.* 42(2): 156-165, 2006.
- Robbins S, Cotran R. *Patologia - Bases patológicas das doenças.* Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005.
- Saha GB. *Fundamentals of nuclear pharmacy.* Springer, 1998. p. 34-170.
- Sapienza MT, ONO CR, Guimarães MIC, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. *Revista do hospital das clínicas*, 54(6): 321-328, 2004.
- Shung KK, Smith MB, Tsui B. *Principles of medical imaging*, 1 ed. California: Academic Press, 1992.
- Silberstein EB, Eugene L, Saenger SR. Metástases osteoblásticas dolorosas: o papel da medicina nuclear. *Oncologia*, 15: 157-153, 2001.
- Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in nuclear medicine.* 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 13-21, 143-151, 391-451, 543-548, 1987.

- Terry R. Manual de clinica oncológica: aspectos multidisciplinares. 4 ed. São Paulo: Ed. Savier S/A, 1977.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register>. [2010 nov. 26].
- Vidigal E, Jacoby RK, Dixin ASJ, Ratliff AH. O pé na artrite reumatóide crônica. *Ann. Rheum. Dis.* 34: 292, 1975.
- Vallabhajosula S. Radiopharmaceuticals in oncology. In: Khalkhali I, Maublant JC, Goldsmith SJ, (Eds.). *Nuclear oncology – diagnosis and therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2001. p. 31-59.
- Volkert WA, Hoffman TJ. Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Chem. Rev.* 99: 2269-2292, 1999.
- World Health Organization. About Global Alcohol Database [on line]. 2004. Available on <URL: [http://www3.who.int/whosis/alcohol/alcohol\\_about\\_us.cfm?path=whosis,alcohol,alcohol\\_about&language=English](http://www3.who.int/whosis/alcohol/alcohol_about_us.cfm?path=whosis,alcohol,alcohol_about&language=English)
- Yoriyas H, Stabin MG, Santos AD. Monte Carlo MCNP-4B estimativas da dose de base de distribuição para dosmetry específico paciente. *Journal of Nuc. Méd.* 42(4): 662-669, 2000.
- Zolle I. Technetium-99m pharmaceuticals. Preparation and quality control in Nuclear Medicine. Viena: Ed. Soringer, 2007.