

A Importância da Terapia Paliativa para Dor por Metástase Óssea com Uso do Samário-153-EDTMP

Importance of Palliative Therapy for Pain of Bone Metastasis with Use of Samarium-153-EDTMP

Benvinda Ferreira Ishihara*

*Centro Universitário Anhanguera de São Paulo, SP, Brasil

*E-mail: benvinda.ishihara@aedu.com

Resumo

Conforme estudos, as metástases ósseas são uma complicação frequente em pacientes com um câncer avançado. A dor óssea resultante das metástases é um sintoma comum nestes casos. O emprego de analgésicos convencionais, opióides, anti-inflamatórios hormonais e não hormonais é recomendado como primeira abordagem pela Organização Mundial da Saúde OMS, sendo utilizado rotineiramente no combate à dor. Porém, várias modalidades terapêuticas não são eficazes. Os principais radioisótopos utilizados para tratamento paliativo da dor óssea são: O samário-153, rênio-186, rênio-188, estrôncio-89. No Brasil, a produção do samário-153 o torna o mais utilizado pela redução de custos, mas também pela vantagem de sua meia-vida curta de 46,3h. Outra vantagem é a duração da diminuição da dor que pode durar de 2 a 4 meses. O principal efeito colateral do tratamento com Samário-153 EDTMP (Ácido Etileno-amino-tetrametileno-fosfônico) é a mielotoxicidade com reversão espontânea em até oito semanas.

Palavras-chave: Cintilografia. Samário-153. Metástase Óssea. Dor Óssea. Qualidade de Vida.

Abstract

Bone metastases are a frequent complication in patients with an advanced cancer. The pain resulting from bone metastases is a common symptom in these cases. The use of conventional analgesics, opioids, and steroidal anti-inflammatory hormone is not recommended as a first approach by the World Health Organization, which is used routinely in combating pain. However, several treatment modalities are not effective. The main radioisotopes used for palliation of bone pain are: samarium 153, rhenium 186, rhenium 188, and strontium 89. In Brazil, the production of samarium 153 makes it the most widely used due to cost reduction, but also for the benefit of its short half-life of 46.3 h. Another advantage is the lower duration of pain that can last 2-4 months. The main side effect of treatment with samarium-153 EDTMP (ethylene diamine tetra methylene phosphonic acid) is myelotoxicity in spontaneous reversion to 8 weeks.

Keywords: Scintigraphy. Samarium-153. Bone metastasis. Bone pain. Quality of life.

1 Introdução

O câncer é uma doença na qual as células se multiplicam de forma incontrolável porque os mecanismos reguladores foram danificados. Uma das mais importantes descobertas na pesquisa do câncer, no final dos anos 70, foi a de que lesões no material genético estão na origem da doença (LOTTENBERG; SCHVARTSMAN; KNOBEL, 2008).

Tumores malignos ósseos primários são classificados histologicamente pelo tipo de célula ou tecido de onde se originaram. Incluem tumores ósseos, cartilagosos, fibrosos, reticuloendoteliais e vasculares (OTTO, 2002).

Segundo Villarim Neto (2009), aproximadamente 70% dos pacientes com câncer avançado apresenta dor decorrente de metástase óssea.

Metástase é a propagação descontínua da neoplasia maligna, em local próximo ou distante de seu ponto de origem (metastasis = mudança de lugar). Sendo contínua a propagação, não se trata de metástase e, sim, de infiltração. Os novos focos que se formam chamam-se neoplasmas secundários. Para haver metástase, é necessário que as células neoplásicas se desprendam do tumor de origem, ou seja, do

tumor primário (FARIA, 2009).

As dores ósseas causadas por lesões metastáticas, além de comprometer múltiplos segmentos ósseos, causam enorme desconforto aos pacientes, sendo necessário, portanto, o conhecimento de métodos alternativos para aliviar a dor (VIEIRA; BROSE, 2009).

O tratamento da dor por metástase óssea deve ser realizado por uma equipe de saúde multiprofissional e a prescrição de drogas baseadas na escala analgésica da Organização Mundial da Saúde - OMS, associado aos procedimentos antiálgicos ou novas terapias, que resultem em alívio da dor e de outros sofrimentos (INCA, 2001).

Desta forma, o objetivo deste artigo é destacar a importância do conhecimento de novos métodos de tratamento para dores ósseas causadas pelo câncer.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Para a realização deste estudo foi utilizada uma metodologia de pesquisa descritiva por meio de levantamento literário de autores nacionais em bases dados como Pubmed,

SciELO e outros, e não por relatos de pessoas ou experimentos. A busca foi ampliada mediante investigação com palavras-chave análogas, por aproximação: Câncer; Tratamento da dor óssea; Radioisótopos; Medicina nuclear; Cintilografia.

2.2 Câncer

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que quer dizer caranguejo, e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. (INCA, 2011).

As células normais que formam os tecidos do corpo humano são capazes de se multiplicar por meio de um processo contínuo que é natural. A maioria das células normais cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada, porém, nem todas as células normais são iguais: algumas nunca se dividem, como os neurônios; outras – as células do tecido epitelial – dividem-se de forma rápida e contínua. Dessa forma, a proliferação celular não implica necessariamente presença de malignidade, podendo simplesmente responder a necessidades específicas do corpo (INCA, 2011; LOTTENBERG, 2008; OTTO, 2002).

O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais. As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais. Diversos organismos vivos podem apresentar, em algum momento da vida, anormalidade no crescimento celular – as células se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, espalhando-se para outras regiões do corpo – acarretando transtornos funcionais. O câncer é um desses transtornos (INCA, 2011; CARMO *et al.*, 2005; OTTO, 2002).

Segundo Suzuki (2003) a incidência do câncer tem aumentado consideravelmente tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. O número de casos que era da ordem de dois milhões em 1985, passou para cinco milhões em 2000 e espera-se um número de dez milhões para 2015.

2.3 Como o câncer se propaga

Conforme descrito por Lottenberg; Schvartsman; Knobel (2008), a característica que define um tumor canceroso é a capacidade de se propagar não só no local de origem, mas também para outras partes do organismo, por meio de um processo chamado metástase. Na metástase, uma célula cancerosa se separa do tumor e é transportada pelo fluxo sanguíneo ou linfático. Ela precisa transpor diversos obstáculos para se alojar em outro local e aí formar um tumor secundário. Para isso, deve sobreviver aos ataques do sistema imunológico e estimular o crescimento dos vasos sanguíneos (angiogênese) para dispor de oxigênio e nutrientes.

A localização da metástase vai variar de acordo com o tumor primário (HIRONAKA; BUCHPIGUEL; SAPIENZA, 2008).

Todo tumor maligno pode eventualmente produzir metástase. Porém, as metástases para pulmão são mais comuns em sarcomas, as metástases ósseas surgem com

maior frequência dos carcinomas de mama (49%), pulmão, rim, próstata e tireoide; localizando-se mais comumente nas vértebras, arcos costais (esqueleto axial 80%), na pelve e no fêmur. Muitas vezes, a localização primária permanece desconhecida (3%), chamando a atenção para a doença apenas o quadro metastático (MEOHAS *et al.*, 2005).

2.4 Convivendo com a dor oncológica

Otto (2002) destaca que a dor é qualquer sensação assim caracterizada pela pessoa que a esteja apresentando e considerada presente sempre que a pessoa disser que a está sentindo. Sendo que o profissional de enfermagem desempenha um importante papel no sucesso do tratamento de pessoas com dor por câncer, ao intervir administrando medicação orientada pelo médico para evitar o agravamento da doença.

A dor é uma das mais frequentes razões de incapacidade e sofrimento para pacientes com câncer em progressão. Em algum momento da evolução da doença, 80% dos pacientes experimentarão dor (INCA, 2001).

Os mecanismos de produção da dor são mal compreendidos e sua fisiopatologia é complexa, sua evolução é progressiva e de difícil manuseio (DONOSO *et al.*, 1999).

Outra apresentação da dor pode ser na forma de fratura, pela liberação de cálcio do osso para o sangue (hipercalcemia) deixando o osso frágil, causando fraturas. As localizações mais frequentes das metástases ósseas são os ossos do crânio, costelas, vértebras, pelve, fêmur (osso da coxa) e o úmero (osso do braço). O diagnóstico de metástases ósseas é baseado na história, exame clínico, nos exames de imagens, e algumas vezes, nos exames laboratoriais (CAMARGO, 2012).

Para os pacientes oncológicos, a dor gera restrições nas atividades de vida diária, como a alteração no padrão alimentar, no sono e no relacionamento com pessoas ao seu redor, bem como os faz conviver com a incerteza do que está por vir, suscitando a experiência de angústia, temor e súplica pela morte (RETICENA; BEUTER; SALES, 2014).

2.5 Medicina nuclear e cintilografia óssea

A história da medicina nuclear começou com a descoberta da radioatividade natural por Henri Becquerel, em 1896, e de elementos radioativos naturais por Marie e Pierre Curie, em 1898. Entretanto, foi o “princípio do traçador” proposto pelo químico húngaro George de Hevesy, em 1913, que realmente forneceu o fundamento biológico para que essa modalidade médica fosse possível (MORAES, 2007).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde, Resolução N° 38 – Anexo 3.22, define Medicina Nuclear como uma especialidade médica que utiliza substâncias radioativas, também chamadas radiofármacos, na forma de fontes não seladas, para “administração a pacientes” ou uso por técnicas “*in vitro*” com finalidades diagnóstica e terapêutica (ANVISA, 2008).

A Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN define

radiofármaco como um medicamento marcado com material radioativo. Somam-se então as propriedades do medicamento com as propriedades do material radioativo para tratar doenças, tumores ou ser usado em terapias (CNEN, 2012).

Radiofármacos específicos denominados traçadores são introduzidos no corpo do paciente por via endovenosa, inalação ou oral para avaliar órgãos e funções metabólicas específicas (BONTRAGER, 2003).

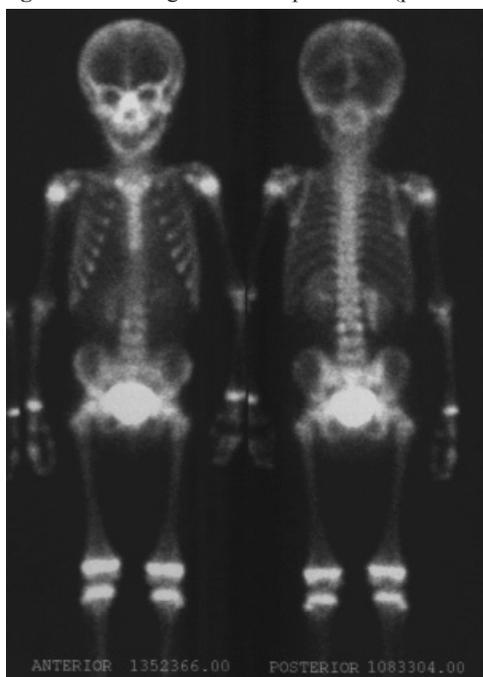
Para Araújo (2008), um aspecto único da medicina nuclear é a sensibilidade elevada para detectar alterações na

função ou morfologia de um determinado órgão, pelo uso dos radiofármacos.

De acordo com Castro Junior (2007), com esta técnica, é possível acompanhar a dinâmica da molécula marcada durante sua trajetória fisiológica, uma vez que sua passagem pelo corpo humano pode ser acompanhada externamente através de equipamentos especiais chamados de câmara de cintilação.

A cintilografia óssea é um exame realizado em um serviço de Medicina Nuclear em regime ambulatorial ou hospitalar (Figura 1).

Figura 1: Cintilografia de Corpo Inteiro (posicionamento)

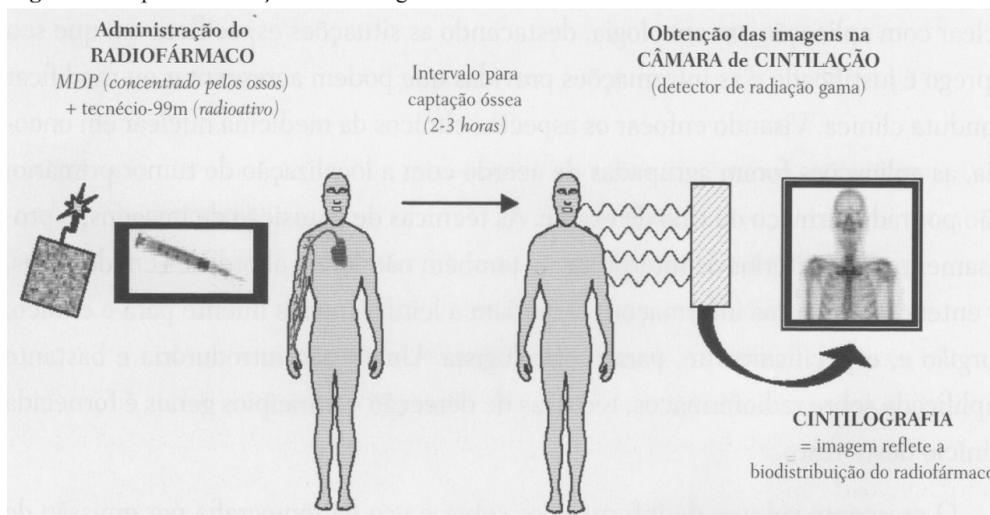


Fonte: http://www.mnuclear.com.br/orientacoes_especificas1.htm

O radiofármaco administrado é o MDP-99mTc (metilendifosfonato marcado com tecnécio-99m), usualmente

administrado por via intravenosa, conforme ilustra a Figura 2. (CASTRO JUNIOR, 2007; MORAES, 2007; CARVALHO, 2011).

Figura 2: Etapas de obtenção da Cintilografia Óssea.



Fonte: Hironaka, Buchpiguel e Sapienza (2008).

Como são necessárias de duas a quatro horas para existir uma concentração tecidual, ou seja, a captação do radiofármaco nos ossos, muitos centros permitem que o paciente se ausente durante esse período e que regressem mais tarde para concluir o exame. Quando regressar, o paciente deverá deitar-se na própria cama do equipamento (gama-câmara). A Gama-câmara detecta a radiação emitida pelo corpo do paciente sem lhe tocar. Depois deste procedimento, o paciente pode retomar as suas atividades normais (CARVALHO, 2011).

A cintilografia óssea - CO com tecnécio-99m (MDP-99mTc) é uma ferramenta diagnóstica complementar bastante sensível e custo-efetiva, tanto na avaliação do comprometimento ósseo metastático de algumas neoplasias como de tumores ósseos primários e doenças ósseas benignas (MELLO, 2009).

2.6 Propriedades Químicas do Samário (Sm¹⁵³)

Samário é um elemento químico de símbolo Sm, pertencente ao grupo dos lantanídeos, de número atômico 62

e peso 150,35 (Figura 03). Descoberto em 1879 por Lecoq de Boisbaudran, pela análise espectral da samarsquita (mineral de urânio e tório, contendo samário como impureza). Os lantanídeos são frequentemente chamados de “terras raras” embora as “terras” possuam os seus óxidos.

Os metais terras-raras, geralmente, ocorrem na natureza juntos, no mineral monazita e gadolinita. Estes elementos são: lantânio, cério, praseodímio, neodímio, promécio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio e algumas vezes: ítrio e escândio (MEDEIROS, 2005).

O samário (Sm) apresenta sete isótopos naturais, sendo cinco estáveis e dois radioativos. Embora sejam conhecidos mais de vinte radioisótopos artificiais, somente o de número de massa 153 possui propriedades convenientes para o uso em medicina nuclear (GASIGLIA, 2000).

O Samário-153 é produzido em reator nuclear (IEA-R1, IPEN-SP), em alta atividade utilizando-se alvo natural (Sm152 26,7%) ou enriquecido (Sm152 > 98%) (GASIGLIA, 2000).

Figura 3: Localização do Samário na Tabela Periódica

Número Atômico Símbolo Massa Atômica () = n.º de massa do isótopo mais estável	Série dos Lantanídeos														
	57 La 139	58 Ce 140	59 Pr 141	60 Nd 144	61 Pm (145)	62 Sm 150	63 Eu 152	64 Gd 157	65 Tb 159	66 Dy 163	67 Ho 165	68 Er 167	69 Tm 169	70 Yb 173	71 Lu 175
	Série dos Actínídeos														
	89 Ac (227)	90 Th 232	91 Pa 231	92 U 238	93 Np (237)	94 Pu (244)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (251)	99 Es (252)	100 Fm (257)	101 Md (258)	102 No (259)	103 Lr (262)

(IUPAC, 22.06.2007.)

Fonte: <https://www.tecnolegis.com/provas/id/2616-cetesb-companhia-ambiental-do-estado-de-sao-paulo-quimico-vunesp-2013-prova-objetiva?pagina=4>

2.7 O uso do Samário153-EDTMP em dores ósseas

A dor aguda ou crônica é um problema de difícil manejo na prática clínica em Oncologia. Em cerca de 70% dos pacientes em que se apresenta, ela está relacionada à infiltração tumoral de estruturas sensíveis, como músculos, vísceras, nervos periféricos e ossos. A dor óssea relacionada ao crescimento metastático tumoral é considerada como a mais frequente síndrome intratável do câncer e, entre outros fatores, associa-se à compressão e invasão do periosteio, que é rico em inervação nociceptoras, à instabilidade óssea secundária a fraturas e ao desencadeamento de fenômenos inflamatórios em estruturas adjacentes (LIMA, 2005).

As metástases ósseas costumam levar a um quadro de dor progressiva, exigindo o emprego de diversas modalidades terapêuticas, incluindo medicamentos (exemplo, anti-

inflamatórios, opióides, bloqueadores hormonais, bifosfonatos e quimioterápicos), intervenções cirúrgicas e o uso de radiações ionizantes: radioterapia externa ou tratamento com radiofármacos (VILLARIM NETO, 2009; MINSON *et al.*, 2010).

Segundo Etchebehere *et al.* (2004), o tratamento da dor óssea metastática visa minimizar a dor, reduzir o uso de opióides e manter os movimentos.

Os principais isótopos utilizados para tratamento paliativo de dor por metástase óssea são: Compostos fosfonados marcados com Samário-153; Rênio-186 ou Rênio-188 e Estrôncio-89 (Quadro 1). No entanto, a disponibilidade e custo do Samário-153 o tornaram o isótopo de escolha para esta modalidade de tratamento em nosso país, apesar de não haver uma clara definição na literatura sobre qual o radiofármaco mais indicado (HIRONAKA; BUCHPIGUEL; SAPIENZA, 2008).

Quadro 1: Tipos de radiofármacos e isótopos radioativos

Radio fármacos/ Isótopos radioativos	Indicação	Produzido no Brasil	Via de Administração
Iodo-131	CA da tireoide com Metástases	Sim	Oral
Estrôncio-89 – SrCl	Metástase óssea	Não	Endovenosa
Rênio-186 – HEDP	Metástase óssea	Não	Endovenosa
Samário-153 EDTMP	Metástase óssea	Sim	Endovenosa
Ítrio-90 – (90Y)	Doenças Linfomieloproliferativas	Não	Endovenosa
Lutécio-177	TU Gastroenteropáticos-gep	Não	Endovenosa

Fonte: Minson (2010).

Segundo Marone (2002), os custos para o paciente serão ainda menores se comparados com a aplicação de medicamentos tradicionais, como a morfina, por exemplo. A morfina cria dependência, exige um período de internação maior e o paciente ainda terá que receber mais doses, já que seu efeito de alívio da dor óssea dura bem menos que o do samário. Outra vantagem do samário-153 sobre seu concorrente radioativo é o tempo de seu decaimento radioativo à metade de sua atividade inicial, que é de menos de dois dias, enquanto o do estrôncio-89 é de quase 51 dias. Isto representa um risco menor para aqueles que o utilizam.

O EDTMP (Ácido Etileno-amino-tetrametileno-fosfônico) é um composto fosfonado disponível comercialmente, que atua como carreador do isótopo radioativo terapêutico, o EDTMP-Samário153, e apresenta grande afinidade por metástases ósseas (MINSON, 2010).

Dentro de duas a três horas após a injeção, de 50% a 66% da dose administrada concentra-se nos ossos, de 33% a 50% é excretada pelos rins, e menos de 2% é localizada em tecidos não ósseos (ETCHEBEHERE *et al.*, 2004).

O primeiro relato da terapia paliativa da dor óssea com radionuclídeos ocorreu em 1942. Radioisótopos que decaem por emissões de partículas como o estrôncio-89 e o fósforo-32 foram inicialmente utilizados, porém a ocorrência de mielotoxicidade em níveis mais elevados que o desejável e o alto custo para a importação limitaram o uso em nosso meio (LIMA, 2005).

De acordo com Marone (2002), em 1995 se iniciou a produção através de reator nuclear e a comercialização do EDTMP-Samário-153 no Brasil, pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares de São Paulo (IPEN/SP), da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

O EDTMP-Samário-153 possui decaimento em raios-X e gama, além do decaimento principal por partículas beta. Sua meia-vida física é de 46,3 h e a dose recomendada para tratamento de dor óssea é de 37 MBq/Kg, administrada lentamente por acesso endovenoso (VILLARIM NETO, 2009).

2.8 Indicação e contraindicação de Samário 153-EDTMP

O EDTMP-Samário-153 está indicado para o tratamento de dores ósseas causadas por lesões metastáticas comprometendo múltiplos segmentos ósseos e com comprovada reação osteogênica demonstrada por cintilografia óssea, ou seja: deve haver confirmação de que as metástases ósseas concentram o radiofármaco e excluídas outras causas de dor (HIRONAKA; BUCHPIGUEL; SAPIENZA, 2008).

As contraindicações ao tratamento com EDTMP-Sm153 incluem:

- Baixa contagem das células sanguíneas (diminuição do número de plaquetas e leucócitos).
- Presença de fratura patológica.
- Sinais de compressão de medula espinhal.
- Tratamento quimioterápico concomitante.

- Gravidez ou suspeita de gravidez e amamentação (MARONE, 2002).

2.9 Efeitos colaterais

O principal efeito colateral do tratamento com EDTMP-Samário153 é a depressão da medula óssea (mielotoxicidade), levando à diminuição do número de plaquetas, glóbulos brancos, e redução do número de glóbulos vermelhos, o que poderá causar sangramentos, aumento da suscetibilidade às infecções e anemia, com reversão espontânea em até 8 semanas. (LIMA, 2005).

2.10 Resposta ao tratamento

Segundo Hironaka e Buchpiguel e Sapienza (2008), a maior experiência na literatura é representada pelos pacientes com carcinoma de próstata refratários a hormonioterapia e pacientes com câncer de mama. A melhora da dor é observada em 55 a 88% dos pacientes tratados com EDTMP-Samário153, após um intervalo de 5 a 7 dias da injeção e com duração de 2 a 4 meses.

Deve-se ressaltar que se trata de uma terapia paliativa para dor, e não de um tratamento curativo, embora algumas células tumorais possam ser inativadas.

Como já exposto anteriormente, pode ocorrer uma piora transitória da dor nos primeiros dias após a dose (geralmente nas primeiras 24 a 48 horas), o que pode ocorrer em cerca de 20% dos pacientes.

A melhora da dor em geral ocorre dentro de uma semana. A dor poderá diminuir ou desaparecer por cerca de 2 a 4 meses. Uma nova aplicação poderá ser reavaliada após este período (VILLARIM NETO, 2009).

O tratamento paliativo não deve ser confundido com o abandono ou rejeição, como a transmitida por alguns médicos quando informam de maneira cruel para pacientes/ família que está morrendo e “não há mais nada a se fazer”. Não há mais nada a se fazer na perspectiva da cura, mas existe muito a fazer na linha do cuidado da dimensão da mortalidade e da finitude humana, maximizando qualidade de vida e o controle dos sintomas indesejáveis (MINSON, 2010).

3 Conclusão

A terapia com o Samário-153 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 a melhora significativa da dignidade e qualidade de vida desses pacientes oncológicos.

Referências

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Resolução N° 38, de 4 de junho de 2008. Dispõe sobre a instalação e o funcionamento de Serviços de Medicina Nuclear “in vivo”. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/res0038_04_06_2008.html. Acesso em: 28 mar. 2015.

- CNEN. Comissão Nacional de Energia Nuclear. Perguntas Frequentes. Disponível em: <http://www.cnen.gov.br/perguntas-frequentes#14>. Acesso em: 28 mar. 2015.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde. Cuidados paliativos oncológicos - Controle da dor. Rio de Janeiro: 2001. (Manual Técnico). Disponível em: http://www.inca.gov.br/publicacoes/manual_dor.pdf. Acesso em: 23 set. 2014.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde. ABC do Câncer. Abordagens básicas para o Controle do Câncer. Rio de Janeiro, 2011. (Manual Técnico). Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf. Acesso em: 24 set. 2014.
- A.C.CAMARGO Cancer Center. Tumores ósseos: Metástase óssea. s.d. Disponível em: <http://www.accamargo.org.br/tudo-sobre-o-cancer/tumores-osseos/42/>. Acesso em: 28 set. 2014.
- ARAÚJO, E.B. *et al.* Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. *RBCF Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v.44, n.1, p.1-123, 2008. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322008000100002>
- BONTRAGER, K.L. *Tratado de técnica radiológica e bases anatômicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- CARMO, E.J.S.; FONSECA, C.A.; RODRIGUES, A.J.L. *Atualizações em câncer: tratamento*. 2005. Disponível em: http://www.prp2.ueg.br/06v1/conteudo/pesquisa/inic-cien/eventos/sic2005/arquivos/biologicas/atualizacoes_cancer.pdf. Acesso em: 6 set. 2014.
- CARVALHO, A. *Cintigrafia óssea*. Harvard Medical School. 2011. Disponível em: [http://harvard.umic.pt/portal/server.pt/community/Diagnostico/Diagnostico\\$Detail?idDiagnostico=AZP0008_021&recomendation=pos](http://harvard.umic.pt/portal/server.pt/community/Diagnostico/Diagnostico$Detail?idDiagnostico=AZP0008_021&recomendation=pos). Acesso em: 29 out. 2014.
- CASTRO, A.; ROSSI, G.; DIMENSTEIN, R. *Guia prático em medicina nuclear: a instrumentação*. São Paulo: Senac, 2000.
- CASTRO JUNIOR, A. *et al.* *Tecnologia radiológica e diagnóstico por imagem*. São Caetano do Sul: Difusão, 2007.
- DONOSO, G.R. *et al.* Uso de radioisótopos em metástases ósseas dolorosas: samário 153 EDTMP. *Bol. Hosp. San Juan de Dios*, v.46, n.3, p.177-181, 1999.
- ETCHEBEHERE, E.C.S.C. *et al.* Tratamento da dor óssea secundária a metástases com EDTMP-153-samário. *São Paulo Med. J.*, v.122, n.5, p.208-212, 2004.
- FARIA, J.L. *Patologia humana I: PLT - Programa do Livro Texto*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- GASIGLIA, H.T. *Estudo sobre a formação do complexo do Sm¹⁵³ com EDTMP e dos complexos do Sm¹⁵³ com outros fosfonatos, em temperatura ambiente*. Tese (Doutorado Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, 2000.
- HIRONAKA, F.; BUCHPIGUEL, C.A.; SAPIENZA, M.T. *Medicina nuclear em oncologia*. São Paulo: Atheneu, 2008.
- LIMA, E.N.P. *Terapia radioisotópica da dor óssea metastática*. 2003. Disponível em: <http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/14100>. Acesso em: 8 out. 2014.
- LOTTENBERG, C.L.; SCHVARTSMAN C.; KNOBEL, E. *Guia de Saúde da Família: diagnóstico e doenças*. *Rev. Méd. Albert Einstein*, v.6, 2008.
- MARONE, M. *Controle da dor crônica é tema de discussão*. 2002. Disponível em: <http://www.ipen.br/sitio/?idc=908>. Acesso em: 19 out. 2014.
- MEDEIROS, M.A. *Série dos lantanídeos*. 2005. Disponível em: <http://www.quipocura.net/elementos/descricao/lanta.htm>. Acesso em: 4 maio 2015.
- MELLO, M.E.; FLAMINI, R.C.; LACERDA, S. *Alteração da Biodistribuição do MDP-99mTc na Cintilografia óssea após o uso de Pamidronato: relato de caso*. 2009. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_56/v01/pdf/09_relato_de_caso_cintilografia_ossea_pamidronato.pdf. Acesso em: 10 set. 2014.
- MEOHAS, W. *et al.* *Metástase óssea: revisão da literatura*. 2005. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v01/pdf/revisao1.pdf. Acesso em: 1 set. 2014.
- MORAES, A.F. *Manual de medicina nuclear*. São Paulo: Atheneu, 2007.
- MINSON, F.P. *et al.* *Consenso Nacional de Oncologia*. São Paulo: EPM, 2010.
- OTTO, S.E. *Oncologia*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2002.
- RETICENA, K.O.; BEUTER, M.; SALES, C.A. Vivências de idosos com a dor oncológica: abordagem compreensiva existencial. *Rev. Esc. Enferm. USP*, v.49, n.3, p.417-423, 2015. doi: 10.1590/S0080-623420150000300009
- SUZUKI, M.F. *Avaliação dos efeitos genotóxico e citotóxico do Sm¹⁵³ EDTMP em linfócitos periféricos de pacientes com metástase óssea*. 2003. Tese (Mestre em Ciências em Tecnologia Nuclear) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, 2003.
- THRALL, J.H.; ZIESSMAN H.A. *Medicina nuclear*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
- VIEIRA, G.O.; BROSE, M.M. *Terapia de dores ósseas com EDTMP-samário-153*. 2009. Disponível em: http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2104&idioma=Portugues. Acesso em: 28 set. 2014.
- VILLARIM NETO, A. *Biodisponibilidade de EDTMP- SM 153 em ratos tratados com Docetaxel*. 2009. 58f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2009.