

METÁSTASE ÓSSEA: Diagnóstico por Cintilografia Óssea e PET-CT e Tratamentos Paliativos com Radiofármacos

Leonardo Martins Correa

Graduando em Tecnologia em Radiologia
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Letícia de Jesus Chaves

Graduanda em Tecnologia em Radiologia
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

João Borges da Silveira

Físico – UNIFEV/SP; Doutor em Ciências dos Materiais – UNESP;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Anderson Lúcio Ferreira do Carmo

Biomédico e Tecnólogo em Radiologia – FITL/AEMS;
Espec. em Diagnóstico por Imagem – UNOESTE;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

As células cancerígenas que deixam um tumor primário e entram nos vasos linfáticos ou na corrente sanguínea podem chegar a quase todos os tecidos do corpo. Os ossos são onde frequentemente estas células se estabelecem e começam a crescer. Os tumores que resultam destas células que atingem os ossos são denominados metástases ósseas. Esta patologia pode ser detectada por vários exames de imagens, porém o objetivo deste trabalho é demonstrar através de outras literaturas os mais eficientes e precisos, que é a Cintilografia e o PET-CT. Para este estudo, foram realizadas pesquisas bibliográficas com a finalidade de investigar e encontrar um resultado coerente sobre o assunto. Os mecanismos de tratamentos que serão citados incluem os radiofármacos, que possuem a finalidade de diminuir a dor óssea do paciente com a enfermidade.

PALAVRAS-CHAVE: metástase óssea; diagnósticos; tratamentos.

1 INTRODUÇÃO

A metástase óssea é a forma mais frequente de neoplasia do esqueleto. Na disseminação do tumor primário, é superada apenas pela metástase pulmonar e hepática. Os casos mais frequentes de metástase óssea ocorrem nos tumores de mama, pulmão, rim, tireoide e próstata. As lesões são múltiplas na maioria dos casos (90%), manifestando-se com dor local de intensidade progressiva ou fratura patológica como primeiro sinal em 15% dos casos (CAMARGO, 2014).

Existem diversos métodos para a detecção desta patologia que incluem testes laboratoriais como hemograma completo, dosagem de eletrólitos (Na^+ , K^+ , PO_4^{3-} , Mg^{2+}), dosagem de enzimas (fosfatase alcalina, desidrogenase láctica,

fosfatase ácida), dosagem de marcadores tumorais específicos (antígeno carcinoembrionário, antígeno prostático específico), dosagem de imunoglobulinas, de proteínas específicas (Bence Jones) e dosagem hormonal (paratormônio) (MEOHAS et al., 2005). Entretanto, os mais eficazes são os exames de imagem que são procedidos por diversos fatores clínicos. Os mais utilizados são radiografia simples, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), cintilografia e TC por emissão de pósitrons (PET-CT). Os dois últimos são exames da medicina nuclear que utilizam radiotraçadores para o procedimento e são altamente eficazes no diagnóstico (MEOHAS et al., 2005).

2 OBJETIVOS

Este artigo tem por objetivo dar ênfase aos meios de diagnósticos por imagem mais efetivos para metástases ósseas, a fim de auxiliar os bancos de dados para os estudos desta doença para que se tenha melhores resultados em diagnósticos e tratamentos futuros. Os exames a qual serão discorridos são a cintilografia óssea e a tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), assim como dissertar sobre o tratamento que ajuda a aliviar a dor através de radiofármacos, uma vez que a doença metastática não tem cura.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Adotou-se para o desenvolvimento deste artigo a pesquisa bibliográfica através de literaturas de especialistas da área da saúde. Foram estudados artigos originais, livros e monografias publicados em bancos de dados online (google acadêmico) para a obtenção de informação e elaboração desse trabalho.

4 METÁSTASE

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 (INCA, 2011).

A metástase é o processo pelo qual células cancerosas deixam o local de desenvolvimento primário do tumor e se instalam em sítios secundários e distantes de onde se iniciaram (COOKA; HURSTA; WELCH, 2011). Para alcançarem outros órgãos, as vias mais comumente utilizadas pelas células tumorais são a hematogênica e a linfática (FILHO, 2013).

Os locais mais comuns para o acometimento de metástases são osso, fígado e pulmão (Quadro 1). Embora a maioria dos tumores malignos tenha a capacidade de se disseminar para diferentes partes do corpo, os mesmos tendem, com mais frequência, para um local (ONCOGUIA, 2018).

Quadro 1. Tipos de câncer e prováveis locais de metástases.

Tipo de câncer	Principais locais de metástases
Bexiga	Fígado, osso, pulmão
Mama	Cérebro, fígado, osso, pulmão
Colorretal	Fígado, peritônio, pulmão
Rim	Cérebro, fígado, glândula adrenal, osso, pulmão
Pulmão	Cérebro, fígado, glândula adrenal, osso, pulmão
Melanoma	Cérebro, fígado, osso, pele/músculo, pulmão
Ovários	Fígado, peritônio, pulmão
Pâncreas	Fígado, peritônio, pulmão
Próstata	Fígado, glândula adrenal, osso, pulmão
Estômago	Fígado, peritônio, pulmão
Tireoide	Fígado, osso, pulmão
Útero	Fígado, osso, peritônio, pulmão, vagina

Fonte: Extraído de ONCOGUIA, 2018.

As metástases representam a neoplasia mais frequente no tecido ósseo, acometem principalmente o esqueleto axial (crânio, costelas, coluna vertebral e pelve) e parte proximal dos membros (úmero e fêmur), raramente acomete além do cotovelo ou do joelho (KIM et al., 2018). Os principais sítios primários das metástases ósseas são mama, próstata, pulmão, rim e tireoide (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência das metástases ósseas em vários tipos de tumor primário

Tumor primário	Incidência (%)
Carcinoma de mama	50-85
Carcinoma de próstata	50-75
Carcinoma de pulmão	30-50
Carcinoma renal	30-50
Carcinoma da tireoide	39
Carcinoma pancreático	5-10
Carcinoma colateral	5-10
Carcinoma do estômago	5-10
Carcinoma hepatocelular	8
Carcinoma do ovário	2-6

Fonte: Extraído de “metástases ósseas revisão teórica”, 1998.

Em geral, o acometimento ósseo nessas neoplasias sugere doença disseminada, com outros órgãos provavelmente acometidos (VALENTE et al., 1998).

4.1 Manifestações Clínicas

Clinicamente, a dor é o principal sintoma, podendo ser acompanhada de aumento de volume local e/ou fratura patológica (MEOHAS et al., 2005). A fratura pode acontecer com uma queda ou lesão e muitas vezes causam dor súbita e intensa. Em alguns casos, a fratura é o primeiro sinal de metástase óssea (ONCOGUIA, 2018).

Os locais mais comuns de ruptura são os ossos longos dos braços e pernas e os ossos da coluna vertebral. Dor repentina na coluna é um sintoma comum de fratura óssea na coluna vertebral (ONCOGUIA, 2018). A lesão, no entanto, pode evoluir de forma assintomática e se mostrar em vigência do edema local, muitas vezes confundido com trombose venosa (MEOHAS et al., 2005)

Os principais objetivos do tratamento local são: alívio da dor, manutenção ou restauração da função, com descompressão neurológica e controle do crescimento tumoral local quando possível (MEOHAS et al., 2005)

4.2 Diagnóstico

Para identificar metástase deve ser realizado um criterioso estudo por imagem iniciando com radiografia simples do local acometido, procurando alterações como lesões osteolíticas, que exibe comportamento agressivo e crescimento rápido e que predominam em metástases de rim, tireoide, pulmão e trato gastrointestinal, lesões osteoblásticas, mais indolentes, ou seja, menos agressivos e que são mais frequentes em câncer de próstata (97% dos casos), bexiga e estômago ou lesões mistas (MEOHAS et al., 2005).

A investigação por imagem deve seguir com estudo tomográfico local e à distância (TC de tórax, abdome e pelve) e RM, com a finalidade de melhor avaliar o comprometimento das partes moles ou compressão neurológica nas metástases de coluna. A cintilografia óssea complementa a avaliação, mapeando todo o esqueleto e definindo se a lesão em questão é única ou múltipla (MEOHAS et al., 2005).

Mais recentemente a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT ou PET scan) que é um exame simples de realizar e não invasivo, implicando apenas a punção de uma veia periférica para a administração de um produto designado ^{18}F -

FDG (radiofármaco) e a posterior obtenção de imagens num aparelho próprio (DUARTE; TEIXEIRA, 2018).

A última etapa da investigação das lesões ósseas metastáticas é a biópsia, que pode ser feita de forma aberta (cirurgicamente) ou fechada (por trocarer ou biopsia por agulha grossa). A biópsia óssea se faz necessária somente nos casos onde os exames de estadiamento (processo para determinar a extensão do câncer) não conseguiram definir a localização primária da lesão, devendo sempre ser feita após a investigação por imagem, para que o hematoma decorrente do trauma cirúrgico não altere o resultado da cintilografia, tomografia, RM e radiografia simples (MEOHAS et al, 2005).

5 RADIOFÁRMACOS

Os radiofármacos são compostos, sem ação farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo, e são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2005). As características físico-químicas do radiofármaco determinam a sua farmacocinética, isto é, a sua fixação no órgão alvo, metabolização e eliminação do organismo, enquanto que as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto em diagnóstico ou terapia (OLIVEIRA et al., 2006).

A medicina nuclear obtém as imagens através da administração de radiofármacos e medindo externamente a radiação emitida que atravessa o organismo, ao contrário das técnicas radiológicas convencionais, que medem a absorção da radiação aplicada externamente. A dose de um radiofármaco necessária a um exame é muito mais baixa do que a dose de agentes de contraste utilizada em outras técnicas de diagnóstico, tais como a radiografia e a ressonância magnética nuclear (RMN). Assim, em medicina nuclear não ocorrem efeitos farmacológicos, sendo uma técnica não invasiva que permite avaliar a função e não só a morfologia do órgão. Do ponto de vista do paciente, as técnicas são simples e apenas requerem administração endovenosa, oral ou inalatória de um radiofármaco e as reações adversas são excepcionais (DILWORTH et al., 1998).

As técnicas utilizadas para a aquisição de imagens são a tomografia e a cintilografia. As imagens são obtidas através de sistemas de detecção sensíveis às radiações γ emitidas pelos radiofármacos, que se concentram nos órgãos ou tecidos

de interesse, permitindo o estudo metabólico e funcional de tais órgãos. A cintilografia emprega o iodo como composto radioativo que permite observar a distribuição do radiofármaco no organismo do paciente, quantificando sua fixação nos órgãos de modo a facilitar o diagnóstico (BOMBARDA; JUNIOR; FILHO, 2002).

A tomografia permite a aquisição de imagens em cortes, possibilitando a avaliação de um órgão em toda a sua profundidade. De acordo com OLIVEIRA, et al (2006), existem dois métodos tomográficos para aquisição de imagens em medicina nuclear: o SPECT (Tomografia Computarizada de Emissão de Fóton Único), que utiliza radionuclídeos emissores γ (tecnécio 99 meta-estável (^{99m}Tc), ^{123}I , ^{67}Ga , ^{201}Tl) e o PET (Tomografia por Emissão de Pósitrons), que usa radionuclídeos emissores de pósitrons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F). Para se obter as imagens, é necessário administrar um radiofármaco marcado aos pacientes, com um emissor de pósitrons para PET ou com um emissor de fóton simples no caso de SPECT.

Em termos de terapia, a medicina nuclear utiliza radiofármacos, que têm na sua composição um radionuclídeo, que emite radiação ionizante. O efeito desta radiação sobre os tecidos ou órgãos-alvo promove a destruição das células tumorais. A captação do radiofármaco no órgão alvo deve ser seletiva, de modo a minimizar os efeitos secundários, que são uma das grandes desvantagens da radioterapia externa em que é delicado controlar a dose de radiação fornecida, especialmente para tratamento de metástases disseminadas. No caso da radioterapia externa, os tecidos saudáveis estão também expostos a elevadas doses de radiação, o que pode aumentar a incidência de leucemias e câncros secundários (ELDER et al., 1994; VOLKERT et al., 1999).

6 CINTILOGRAFIA ÓSSEA

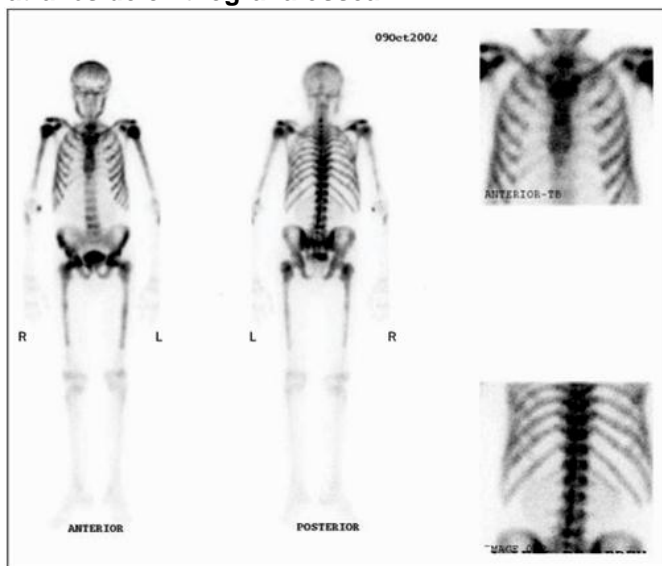
A cintilografia óssea utilizando compostos difosfonados marcados com ^{99m}Tc é o método mais usado na detecção e seguimento das metástases do esqueleto. Por este procedimento, a metástase é diagnosticada através das áreas de concentração aumentada do material radioativo ou radiotraçador na cintilografia; se existirem dúvidas em relação à concentração anormal do radiofármaco, exames radiológicos complementares são realizados para afastar doenças benignas (ABREU et al., 2005).

Com o surgimento de novas técnicas anatômicas como a RM e a TC, houve um aumento potencial de formas de avaliação, entretanto, a cintilografia óssea manteve-se com a vantagem de ser um método funcional e uma técnica de imagem inerentemente sensível (ABREU et al., 2005).

O exame de cintilografia forma primariamente imagens funcionais, em contraste com o de radiologia geral, que forma imagens anatômicas. O radiotraçador (ou radiofármaco) é geralmente a união de um radioisótopo com um análogo de uma molécula fisiológica (traçador que é escolhido de acordo com o órgão e função a ser estudada). A radiação γ é uma onda eletromagnética semelhante à luz visível, porém seu “brilho” ou cintilação é apenas detectado pela máquina chamada γ câmara que permite a visualização de imagens dos órgãos internos (CERDIL, 2018).

Dentre os radioisótopos mais utilizados, destaca-se o ^{99m}Tc devido às suas propriedades físicas vantajosas, como tempo de meia de vida de 6,01 horas, decaimento por emissão gama pura com fótons de 140 keV, facilidade de sua obtenção a partir do molibdênio 99 (^{99}Mo), além de estados 1-6 de oxidação e vários modos de coordenação que permitem uma boa e prática ligação ao traçador (CERDIL, 2018).

Figura 1. Imagem de paciente de 73 anos com adenocarcinoma de próstata, apresentando metástases ósseas disseminadas diagnosticadas através de cintilografia óssea.



Fonte: Extraído de ABREU et al., 2005

A cintilografia óssea, pela possibilidade de confirmação visual que proporciona, é o método de imagem mais apropriado para detectar metástases

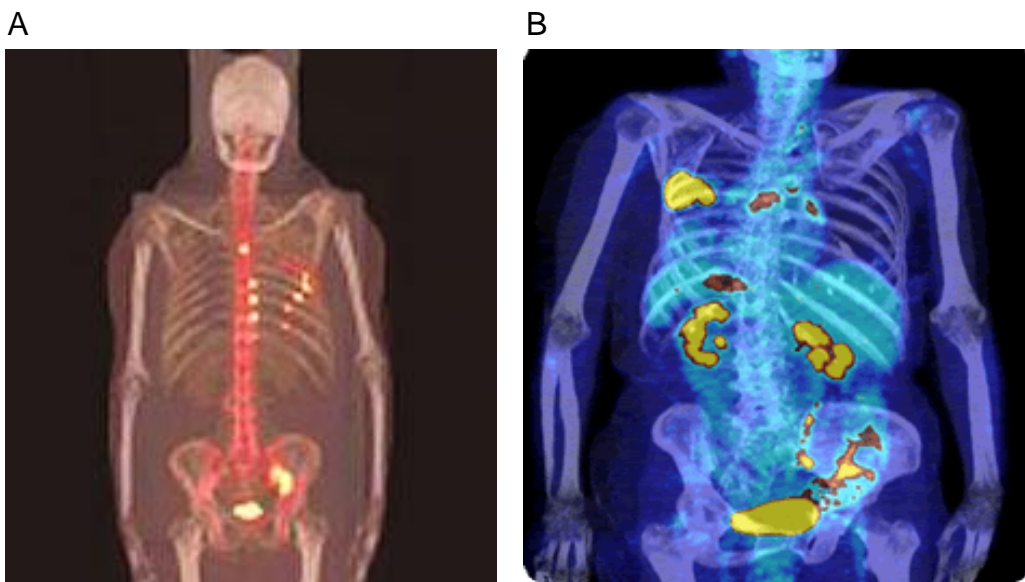
múltiplas no esqueleto (Figura 1). Além da vantagem de visibilizar, ao mesmo tempo, as metástases de todo o esqueleto em um só estudo, identifica as lesões que causam sintomas e também avalia áreas com risco potencial de fraturas (ABREU et al., 2005).

7 PET-CT

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é o mais preciso dos exames conhecidos hoje para detecção de câncer, doenças do coração e problemas neurológicos. De acordo com estatísticas internacionais, de cada 100 condutas estabelecidas por médicos para cuidar de um paciente com câncer, 44 são revistas após ele ser submetidos ao PET-CT (CERDIL, 2018).

O PET-CT é um equipamento que une os recursos diagnósticos da medicina nuclear (PET) e da radiologia (CT). O equipamento sobrepõe imagens metabólicas (PET) às imagens anatômicas (CT), produzindo assim um terceiro tipo de imagem (MARTINS et al., 2008).

Figura 2. Imagens de PET-CT com a utilização de ^{18}F .



Fonte: A. Extraído de FRAGA, 2009. B. Extraído de CERDIL, 2018.

Na prática, de maneira geral, injeta-se glicose marcada com material radioativo na veia do paciente e submete-se à TC após 60 minutos. Como as células atingidas pelo câncer tendem a um consumo muito maior de glicose do que as normais, isto permite a identificação dos focos e a localização exata da região ou

órgão que apresenta alterações na captação do radionuclídeo (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2013), como representadas na Figura 2 (A e B).

O radiofármaco mais usado é a fluordesoxiglicose marcada com ^{18}F (^{18}F -FDG). A ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, a principal fonte de energia utilizada pelo nosso corpo (CAMARGO, 2005). Após ser injetada na veia, a mesma é transportada pelo sangue até as células, onde ela é absorvida para ser transformada em energia. Só que diferentemente da glicose, a ^{18}F -FDG entra na célula, mas não consegue ser transformada em energia, ficando “presa” dentro dela. As células que consomem mais energia absorvem mais ^{18}F -FDG e, portanto são fontes de maior radiação detectada pelo aparelho (CIMOL, 2012). Entretanto, a utilização do radiofármaco fluoreto de sódio marcado com flúor-18 (NaF - ^{18}F) tem sido utilizada na avaliação de metástases ósseas em uma variedade de malignidades. O rápido e intenso acúmulo de fluoreto- ^{18}F nas lesões osteoblásticas ativas e no componente osteoblástico de lesões osteolíticas ocorre porque os íons fluoreto- ^{18}F são trocados pelos grupos hidroxilas dos cristais de hidroxiapatita. A acurácia é bastante elevada; diversos estudos demonstram que PET/CT com fluoreto- ^{18}F é um método mais sensível e específico que a cintilografia óssea na identificação de metástases ósseas, porque apresenta maior resolução espacial e biocinética mais favorável do radiofármacos (RAMOS, 2015)

Dentre as vantagens deste tipo de exame estão desde a detecção precoce da doença com possível redução de diagnósticos evasivos ou intervenção médica (MARTINS et al., 2008); diferenciação de tumores benignos e malignos (SOARES JUNIOR et al., 2010); sensibilidade à localização anatômica precisa (MURTA; NOMELINE, 2010) até melhorar o planejamento e análise da eficácia do tratamento (MARTINS et al., 2008).

As desvantagens do PET-CT incluem o difícil acesso dos pacientes ao procedimento (CAMARGO, 2005); altas doses de radiação (SOARES JUNIOR et al., 2010) e por ser um recurso considerado de alto custo, o que dificulta chegar a uma grande parcela de pessoas portadoras de metástase óssea e outras doenças que pode ser diagnosticada através da mesma (MURTA; NOMELINE, 2010).

8 TRATAMENTO POR RADIOFÁRMACO

O tratamento da dor óssea causada por metástases ainda é até o momento

paliativo. Quimioterapia, hormonioterapia, administração de analgésicos, agentes antitumorais, cirurgia local, anestésicos, radioterapia externa (teleterapia) e a terapia radiofarmacêutica são exemplos das modalidades terapêuticas que podem ser usadas na palição da dor (SERAFINI, 2001).

Os radiofármacos para o tratamento de metástase óssea são medicamentos que contêm elementos radioativos. Eles são administrados via intravenosa e se estabelecem nas áreas dos ossos com doença ativa. A radiação emitida localmente destrói as células cancerígenas (ONCOGUIA, 2015)

A terapia radiofarmacêutica tem como objetivos, o alívio da dor; a melhora na qualidade de vida do paciente; diminuição da utilização de opioides, radiação e quimioterapia; e melhorar os resultados do tratamento e as taxas de sobrevivência (SERAFINI, 2001).

Ela é baseada na administração de radioisótopos emissores de partícula β negativa (em geral são emissores de radiação β , mas podem ser aplicados radionuclídeos que emitem radiação Alfa ou elétrons Auger) associados a traçadores, que serão incorporados pelo tecido ósseo mineral (SRIVASTAVA, 2002).

O sucesso do tratamento da terapia radionuclídica depende das características fisiológicas do tecido alvo correspondente ao fármaco carregador e o radionuclídeo ideal. A marcação óssea depende da retenção prolongada e absorção seletiva em áreas de maior atividade osteoblástica (LEWINGTON, 2005).

Atualmente, existem três radiofármacos que podem ser usados no tratamento das metástases ósseas: samário-153, estrôncio-89 e radium-223. Os dois últimos têm uma afinidade natural pela atividade metabólica óssea, ao contrário do samário-153, que precisa formar complexos estáveis, como fosfatos e difosfonatos (LEWINGTON, 2005).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste estudo, conclui-se que a medicina diagnóstica juntamente com o avanço da medicina nuclear está progressivamente evoluindo no que tange ao diagnóstico e tratamento de doenças crônicas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimasse que, no ano de 2030, pode se esperar 27 milhões de casos de câncer no mundo. O diagnóstico precoce da metástase no esqueleto pode melhorar e aumentar a expectativa de vida de pacientes com esta patologia. No

entanto, as dificuldades relacionadas ao acesso aos procedimentos e por serem onerosos, implicam na eficiência de alcançar uma porcentagem satisfatória de pessoas com essas malignidades para o diagnóstico e tratamento através desses recursos. Apesar disso, os resultados de terapias por radiofármacos serem menos invasivos e um diagnóstico mais ágil aumenta as chances de um portador de câncer a apresentar uma melhor qualidade e o aumento da sobrevida.

REFERÊNCIAS

ABREU, B. A. L. Cintilografia óssea no câncer de próstata. Revista Radiologia Brasileira. v. 38, n. 5, p. 365-369, out. 2005.

BOMBARDA, S., JÚNIOR, J. S., FILHO, M. T., Estudo do metabolismo da glicose na tuberculose pulmonar ativa utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (18F-FDG PET). Revista J Pneumol., n. 28 v. 5, p. 270 -276, set-out. 2002.

CAMARGO, E. E. Experiência inicial com PET/CT. Revista Radiologia Brasileira. São Paulo, v. 38, n.1, fev. 2005

CAMARGO, O. P. Diagnóstico precoce das metástases ósseas. Revista onco & maio, 2014.

CERDIL – CENTRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM. Cintilografia. Disponível em: <http://www.cerdil.com.br/exames/cintilografia.php>. Acesso em: 12 jul. 2018.

CIMOL – Centro de Imagem Molecular. Como é um exame de PET/CT. disponível em: https://www.medicina.ufmg.br/inct/cimol/?page_id=74. Acesso em: 28 ago. 2018.

COOKA, L. M.; Hursta, D. R.; Welch, D. R. Metastasis suppressors and the tumor microenvironment. Seminars in Cancer Biology, v. 21, n. 1, p. 113–122, 2011.

DILWORTH, J.R.; PARROT, S.J. The biomedical chemistry of technetium and rhenium. Chem. Soc. Rev., v. 27, p. 43-55, 1998.

DUARTE, H.; TEIXEIRA, J. P. Estudo pet/ct com 18f-fdg. Disponível em: <http://www.pedipedia.org/artigo/estudo-petct-com-18f-fdg>. Acesso em: 18 ago. 2018.

ELDER, R.C.; TEPPERMAN, K. Metal-based drugs and imaging agents in Encyclopedia of Inorganic Chemistry, King, R. B. (Eds.). New York: John Wiley and Sons, p. 2165-2176, 1994.

EUROPEAN PHARMACOPEIA, Council of Europe 5th Ed. Strasbourg: EDQM, p. 578, 2005.

FILHO, G. B. Bogliolo: Patologia Geral. 5 ed. Guanabara Koogan, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro, p. 128. 2011.

INSTITUTO ONCOGUIA. Tratamentos sistêmicos para metástases ósseas. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos-sistemicos-para-metastases-osseas/7486/889/>. Acesso em: 15 ago. 2018.

INSTITUTO VENCER O CANCER - Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-TC). Disponível em: <https://www.vencercancer.org.br/cancer/diagnostico-2/tomografia-computadorizada-por-emissao-de-positrons-pet-tc/>. Acesso em: 03 jul. 2018.

KIM, L. D. et al. Metástase óssea como primeira manifestação de tumores: contribuição do estudo imuno-histoquímico para o estabelecimento do tumor primário. Revista Brasileira de Ortopedia, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 467-471, ago. 2018.

LEWINGTON, V. J. Bone-Seeking Radionuclides for Therapy. The Journal of Nuclear Medicine, v. 46, n. 1, p. 38-47, jan. 2005.

MARTINS, R. C. et al. Valor do FDG (18) – PET-TC como preditor de câncer em nódulo pulmonar solitário. Jornal Brasileiro de Pneumologia. São Paulo, v. 34, n. 7, Jul. 2008.

MEOHAS, W. et al. Metástase Óssea: Revisão da Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 43-47, jan. 2005.

MURTA, E. F. C.; NOMELINE, R. S. Métodos de imagem no estadiamento das neoplasias malignas do colo uterino. Femina. Rio de Janeiro, v. 38, n. 1, jan. 2010.

OLIVEIRA, R. et al. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, vol. 42, n. 2, jun. 2006.

RAMOS, C. D. PET/CT com fluoreto-18F na prática clínica. Revista Radiologia Brasileira. São Paulo. v. 48, n. 4, p. 7-8, ago. 2015.

SERAFINI, A. N. Therapy of Metastatic Bone Pain. The Journal of Nuclear Medicine, v. 42, n. 6, p. 895-906, jun. 2001.

SOARES JUNIOR, J. et al. Lista de recomendações do exame PET/CT com 18F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. Revista Radiologia Brasileira. São Paulo, v. 43, n. 4, ago. 2010.

SRIVASTAVA, S. C. Bone-seeking Therapeutic Radiopharmaceuticals. Brazilian Archives of Biology and Technology, v. 45, n. especial, p. 45-55, set. 2002.

VALENTE, M. J. et al. Metástases ósseas: Revisão teórica. Revista Portuguesa de Pneumologia, v. 4, n. 2, p. 217-231, abr. 1998.

VOLKERT, W. A.; HOFFMAN, T. J. Therapeutic Radiopharmaceuticals. Chem. Rev., v. 99, p. 2269-2292, 1999.