



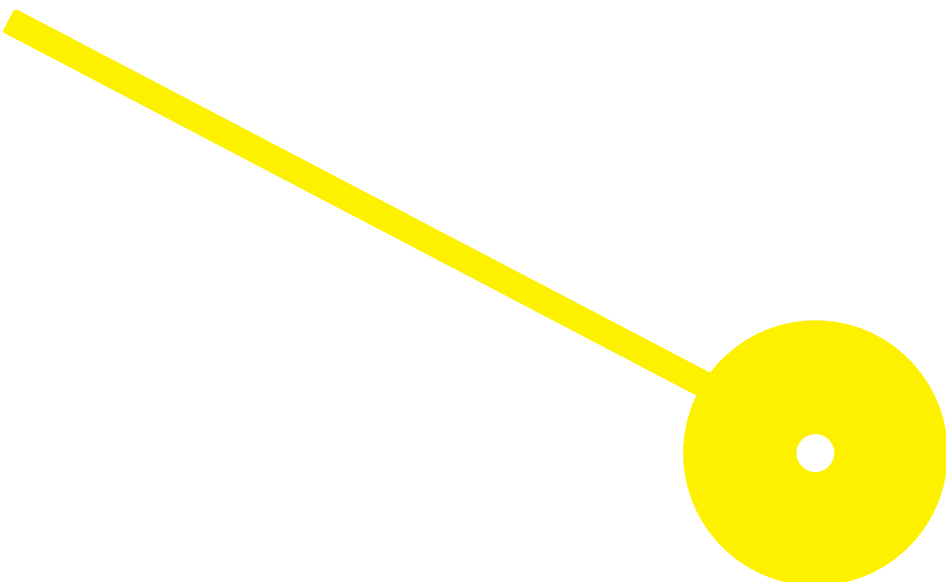
MESTRADO

Mestrado em Farmácia – Ramo Tecnologia do Medicamento e de Produtos de Saúde

Vigilância Pós-Comercialização de Radiofármacos Indicados no Tratamento Paliativo da Dor de Metástases Ósseas – Estrôncio-89, Samário-153, Rénio-186 e Rénio-188

Cláudia Alexandra Carneiro Pinho

11/2023





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**



**Vigilância Pós-Comercialização de Radiofármacos Indicados no Tratamento Paliativo da
Dor de Metástases Ósseas – Estrôncio-89, Samário-153, Rénio-186 e Rénio-188**

Autor

Cláudia Alexandra Carneiro Pinho

Orientador

Doutor Ângelo Miguel Cardoso Jesus; Centro de Investigação em Saúde e Ambiente,
Escola Superior de Saúde, Politécnico do Porto

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Ramo Tecnologia do Medicamento e de Produtos de Saúde pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Um trabalho de mestrado contempla uma trajetória repleta de desafios, incertezas, alegrias e percalços e, por esse motivo, percorrer este caminho só foi possível com o apoio de algumas pessoas, a quem dedico este trabalho e quero agradecer.

Em primeiro lugar, quero deixar uma palavra de agradecimento à minha família, Pai, Mãe e Irmão, que me apoiam incondicionalmente em tudo na minha vida.

Ao meu orientador, Doutor Ângelo Jesus, pelo apoio, orientação, experiência e disponibilidade manifestadas. Sem a sua colaboração através das críticas e opiniões transmitidas e no solucionar de dúvidas e problemas, a realização desta dissertação não seria possível.

À Sara, a aluna de Doutorado com quem colaborei, também colega de trabalho e uma grande amiga. Um agradecimento especial por estar sempre presente, por me orientar, incentivar, ouvir todos os desabafos e ajudar a solucionar cada pedra no caminho. Um agradecimento também por cada gargalhada e por formarmos uma bela *"task force"*.

À Liliana, ao Ricardo, à Tânia e ao Pedro, colegas de trabalho que a vida quis que se transformassem também em amigos, aos quais quero agradecer pela amizade, companheirismo, apoio e paciência.

Por fim, agradeço a todas as pessoas, que de uma ou de outra forma, contribuíram para que esta dissertação de mestrado se concretizasse.

Resumo

Introdução: O papel desempenhado pela farmacovigilância é fundamental para a detecção de reações adversas a medicamentos (RAM) e para garantir o uso seguro e eficaz dos mesmos. As metástases ósseas são uma das complicações mais frequentes dos cânceros avançados e uma alternativa terapêutica é a utilização de radiofármacos. Comparativamente a outros medicamentos, os radiofármacos podem causar RAM, sendo de extrema importância a atualização de conhecimentos sobre estas, de forma a permitir a sua detecção, compreensão, avaliação e prevenção. **Métodos:** Este estudo compreende a realização de uma revisão sistemática da literatura e a análise de notificações espontâneas nas bases de dados *EudraVigilance*, *VigiAccess*, FEDRA e INFARMED, relativamente às substâncias ativas estrôncio-89, samário-153, rádio-186 e rádio-188. **Resultados/Discussão:** Através da análise da literatura e dos dados das notificações, os principais SOC com RAM reportadas são “doenças do sangue e sistema linfático” e “perturbações gerais e alterações no local de administração”. A *EudraVigilance* é a base de dados que fornece mais informação sendo que 94,5% das RAM foram consideradas graves. **Conclusão:** Os resultados obtidos comprovam a ocorrência de RAM associadas aos radiofármacos em estudo e a necessidade de realização de mais estudos de caracterização das mesmas.

Palavras-chave: farmacovigilância; reações adversas; metástases ósseas; tratamento paliativo da dor; estrôncio; samário; rádio.

Abstract

Introduction: The role played by pharmacovigilance is fundamental for detecting adverse reactions (ADR) and ensuring the safe and effective use of medicines. Bone metastases are one of the most frequent complications of advanced cancers and a therapeutic option is the use of radiopharmaceuticals. Compared to other medicines, radiopharmaceuticals can cause ADR, and it is extremely important to update knowledge about these, in order to allow their detection, understanding, evaluation and prevention. **Methods:** This study involves carrying out a systematic review of the literature and the analysis of spontaneous reports in the *EudraVigilance*, *VigiAccess*, FEDRA and INFARMED databases, regarding the active substances strontium-89, samarium-153, rhenium-186 and rhenium-188. **Results/Discussion:** Through analysis of the literature and notification data, the main SOC with reported ADR are "blood and lymphatic system disorders" and "general disorders and administration site conditions". *EudraVigilance* is the database that provides more information, with 94,5% of ADR being considered serious. **Conclusion:** The results obtained prove the occurrence of ADR associated with the radiopharmaceuticals under study and the need to carry out more studies to characterize them.

Keywords: pharmacovigilance; adverse reactions; bone metastases; palliative pain treatment; strontium; samarium; rhenium.

Índice

Índice de Acrónimos	VII
Índice de Tabelas	IX
Índice de Figuras	XI
Índice de Gráficos	XIV
Índice de Fluxogramas	XVII
1. Introdução.....	1
1.1. Dor Óssea Metastática.....	1
1.2. Radiofármacos.....	2
1.2.1. Cloreto de Estrôncio-89 (⁸⁹ Sr) – Metastron®	3
1.2.2. Lexidronamato de samário (¹⁵³ Sm) – Quadramet®	4
1.2.3. Rénio (¹⁸⁶ Re-HEDP e ¹⁸⁸ Re-HEDP)	5
1.3. Farmacovigilância	6
1.3.1. Reações Adversas a Medicamentos	7
1.3.2. Notificação Espontânea de RAM.....	8
1.3.3. Sistema Europeu de Farmacovigilância.....	9
1.3.4. Sistema Nacional de Farmacovigilância	10
1.3.5. Sistema Espanhol de Farmacovigilância	10
1.3.6. OMS e Farmacovigilância.....	11
1.3.7. Farmacovigilância de Radiofármacos.....	11
2. Métodos.....	13
2.1. Revisão Sistemática da Literatura	13
2.2. Estudo Observacional Descritivo Transversal	19
3. Resultados.....	21
3.1. Revisão Sistemática da Literatura	21
3.2. Estudo Observacional Descritivo Transversal	24
3.2.1. <i>EudraVigilance</i>	24
3.2.1.1. Caracterização das Notificações	24
3.2.1.1.1. Número de casos notificados por ano.....	24
3.2.1.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM.....	25
3.2.1.2.1. Género.....	25

3.2.1.2.2.	Faixa Etária	25
3.2.1.3.	Caracterização do notificador	26
3.2.1.4.	Caracterização Total das RAM	26
3.2.1.5.	Caracterização das RAM por Faixa Etária	29
3.2.1.6.	Caracterização das RAM por Grau de Gravidade.....	30
3.2.1.7.	Caracterização das RAM por <i>Outcome</i>	31
3.2.2.	<i>VigiAccess</i>	32
3.2.2.1.	Caracterização das Notificações	32
3.2.2.1.1.	Número de casos notificados por ano.....	32
3.2.2.2.	Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM.....	34
3.2.2.2.1.	Género.....	34
3.2.2.2.2.	Faixa Etária	34
3.2.2.3.	Caracterização Total das RAM	35
3.2.3.	FEDRA	37
3.2.3.1.	Caracterização das Notificações	37
3.2.3.1.1.	Número de casos notificados por ano.....	37
3.2.3.2.	Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM.....	37
3.2.3.2.1.	Género.....	37
3.2.3.2.2.	Faixa Etária	38
3.2.3.3.	Caracterização do notificador	38
3.2.3.4.	Caracterização Total das RAM	38
3.2.3.5.	Caracterização das RAM por Faixa Etária	40
3.2.3.6.	Caracterização das RAM por Grau de Gravidade.....	40
3.2.4.	INFARMED.....	41
4.	Discussão.....	42
4.1.	Revisão Sistemática da Literatura	42
4.2.	Estudo Observacional Descritivo Transversal	44
4.2.1.	Caracterização das Notificações.....	44
4.2.2.	Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM	46
4.2.3.	Caracterização do notificador	47
4.2.4.	Caracterização das RAM.....	48

4. Limitações e Perspetivas Futuras.....	54
5. Conclusão.....	56
Referências Bibliográficas.....	57
Anexos.....	72

Índice de Acrónimos

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
⁸⁹ Sr	Estrôncio-89
¹⁵³ Sm	Samário-153
¹⁸⁶ Re	Rénio-186
¹⁸⁸ Re	Rénio-188
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CE	Comissão Europeia
CISA	Centro de Investigação em Saúde e Ambiente
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EDTMP	Ácido etilenodiaminotetrametileno fosfónico
EEE	Espaço Económico Europeu
EM	Estados-Membros
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EU	União Europeia
FEDRA	<i>Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas</i>
HEDP	Ácido etidróico ou 1-Hidroxietano-1,1difosfónico
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
INC	Instituto Nacional do Cancro
MBq	Megabecquerel
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MeV	Mega eletrão-Volt
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PRAC	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

RAM	Reação(ões) Adversa(s) a Medicamento(s)
RCM	Resumo de Características do Medicamento
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SOC-MedDRA	<i>System Organ Class - Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Tomography</i>
UMC	<i>Uppsala Monitoring Centre</i>
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância

Índice de Tabelas

Tabela 1. Critérios para a formulação da questão PICO.....	13
Tabela 2. Equação de pesquisa para cada base de dados.....	14
Tabela 3. Síntese da evidência recolhida.....	21
Tabela 4. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico.....	24
Tabela 5. Número de casos totais por género, na Europa.....	25
Tabela 6. Número de casos totais por faixa etária, na Europa.....	25
Tabela 7. Número de casos e RAM por radiofármaco.....	26
Tabela 8. Número total de RAM por SOC, na Europa.....	27
Tabela 9. Caracterização das RAM por faixa etária.....	29
Tabela 10. Caracterização das RAM por SOC Distribuídas por Grau de Gravidade, na Europa.....	30
Tabela 11. Caracterização das RAM por outcome.....	32
Tabela 12. Caracterização das RAM por outcome e género.....	32
Tabela 13. Caracterização das RAM por outcome e faixa etária.....	32
Tabela 14. Distribuição geográfica das RAM, com base na VigiAccess.....	33
Tabela 15. Número de casos totais por género, com base na VigiAccess.....	34
Tabela 16. Número de casos totais por faixa etária, com base na VigiAccess.....	34
Tabela 17. Número de RAM por SOC., com base na VigiAccess.....	36
Tabela 18. Número de casos por ano em Espanha.....	37
Tabela 19. Número de Casos Totais por Género em Espanha.....	37
Tabela 20. Número de casos totais por faixa etária, em Espanha.....	38
Tabela 21. Número de casos e RAM por radiofármaco, em Espanha.....	39
Tabela 22. Número total de RAM por SOC, em Espanha.....	39
Tabela 23. Caracterização das RAM por SOC Distribuídas por Faixa Etária, em Espanha.....	40
Tabela 24. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade, em Espanha.....	41
Tabela 25. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico relativos ao ⁸⁹ Sr.....	72
Tabela 26. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico relativos ao ¹⁵³ Sm.....	73
Tabela 27. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico relativos ao ¹⁸⁶ Re.....	74
Tabela 28. Número de RAM por SOC para o ⁸⁹ Sr, na Europa.....	75
Tabela 29. Número de RAM por SOC para o ¹⁵³ Sm, na Europa.....	76
Tabela 30. Número de RAM por SOC para o ¹⁸⁶ Re, na Europa.....	77

Tabela 31. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por faixa etária para o ^{89}Sr , na Europa	78
Tabela 32. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por faixa etária para o ^{153}Sm	79
Tabela 33. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por faixa etária para o ^{186}Re , na Europa	80
Tabela 34. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade para o ^{89}Sr , na Europa.....	81
Tabela 35. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade para o ^{153}Sm , na Europa.....	82
Tabela 36. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade para o ^{186}Re , na Europa.....	83
Tabela 37. Número de casos por ano, com base na VigiAccess	84
Tabela 38. Número de RAM por SOC para o ^{89}Sr , com base na VigiAccess.....	85
Tabela 39. Número de RAM por SOC para o ^{153}Sm , com base na VigiAccess	86

Índice de Figuras

Figura 1. Ambiente de trabalho do software Rayyan e fluxo de interações (Ouzzani <i>et al.</i> , 2016)	15
Figura 2. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do sangue e do sistema linfático” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	105
Figura 3. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	105
Figura 4. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Exames complementares de diagnóstico” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	106
Figura 5. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do sistema nervoso” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	107
Figura 6. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças gastrointestinais” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	107
Figura 7. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Infeções e infestações” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	108
Figura 8. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)” (Fonte: www.VigiAccess.org)	108
Figura 9. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do metabolismo e da nutrição” (Fonte: www.VigiAccess.org)	108
Figura 10. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	109
Figura 11. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	109
Figura 12. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Vasculopatias” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	109
Figura 13. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções hepatobiliares” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	109
Figura 14. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	110
Figura 15. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	110

Figura 16. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças cardíacas” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	110
Figura 17. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Perturbações do foro psiquiátrico” (Fonte: www.VigiAccess.org)	110
Figura 18. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças renais e urinárias” (Fonte: www.VigiAccess.org)	111
Figura 19. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções congénitas, familiares e genéticas” e “Afeções do ouvido e do labirinto” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	111
Figura 20. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do sangue e sistema linfático” (Fonte: www.VigiAccess.org)	111
Figura 21. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	112
Figura 22. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Exames complementares de diagnóstico” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	113
Figura 23. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças gastrointestinais” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	114
Figura 24. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)” (Fonte: www.VigiAccess.org)	114
Figura 25. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do sistema nervoso” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	115
Figura 26. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (Fonte: www.VigiAccess.org)	116
Figura 27. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	116
Figura 28. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças cardíacas” (Fonte: www.VigiAccess.org)	117
Figura 29. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Infeções e infestações” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	117
Figura 30. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Vasculopatias” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	118

Figura 31. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças renais e urinárias” (Fonte: www.VigiAccess.org)	118
Figura 32. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do metabolismo e da nutrição” (Fonte: www.VigiAccess.org)	118
Figura 33. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	119
Figura 34. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Perturbações do foro psiquiátrico” (Fonte: www.VigiAccess.org)	119
Figura 35. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	119
Figura 36. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções oculares” (Fonte: www.VigiAccess.org)	120
Figura 37. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Afeções hepatobiliares” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	120
Figura 38. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças do sistema imunitário” (Fonte: www.VigiAccess.org)	120
Figura 39. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Doenças dos órgãos genitais e da mama” (Fonte: www.VigiAccess.org).....	120
Figura 40. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³ Sm na base de dados <i>VigiAccess</i> – SOC “Procedimentos cirúrgicos e médicos” (Fonte: www.VigiAccess.org)	120
Figura 41. Dados obtidos de RAM notificadas ao INFARMED.....	121
Figura 42. Revisão sistemática publicada no <i>ATHENA Research Book</i> volume 2.....	127
Figura 43. Poster apresentado nas I Jornadas do CISA	128
Figura 44. Resumo submetido para as I Jornadas do CISA	129

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Número de casos totais por tipo de notificador, na Europa	26
Gráfico 2. Número de casos por ano, com base na VigiAccess.....	33
Gráfico 3. Número de casos totais por tipo de notificador, em Espanha.....	38
Gráfico 4. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sangue e do sistema linfático", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	87
Gráfico 5. Descrição das RAM presentes no SOC "Exames complementares de diagnóstico", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	87
Gráfico 6. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações gerais e alterações no local de administração", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	88
Gráfico 7. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças gastrointestinais", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	88
Gráfico 8. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino", relativas ao ⁸⁹ Sr	89
Gráfico 9. Descrição das RAM presentes no SOC "Infeções e infestações", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	89
Gráfico 10. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos", relativas ao ⁸⁹ Sr	90
Gráfico 11. Descrição das RAM presentes no SOC "Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)", relativas ao ⁸⁹ Sr	90
Gráfico 12. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema nervoso", relativas ao ⁸⁹ Sr	91
Gráfico 13. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do metabolismo e da nutrição", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	91
Gráfico 14. Descrição das RAM presentes no SOC "Vasculopatias", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	92
Gráfico 15. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções hepatobiliares", relativas ao ⁸⁹ Sr....	92
Gráfico 16. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", relativas ao ⁸⁹ Sr.....	92
Gráfico 17. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças renais e urinárias", relativas ao ⁸⁹ Sr	93
Gráfico 18. Descrição das RAM presentes no SOC "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações", relativas ao ⁸⁹ Sr	93

Gráfico 19. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações do foro psiquiátrico", relativas ao ^{89}Sr	93
Gráfico 20. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças cardíacas", relativas ao ^{89}Sr	94
Gráfico 21. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções do ouvido e do labirinto", relativas ao ^{89}Sr	94
Gráfico 22. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças endócrinas", relativas ao ^{89}Sr	94
Gráfico 23. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sangue e do sistema linfático", relativas ao ^{153}Sm	94
Gráfico 24. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças gastrointestinais", relativas ao ^{153}Sm	95
Gráfico 25. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações gerais e alterações no local de administração ", relativas ao ^{153}Sm	95
Gráfico 26. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema nervoso ", relativas ao ^{153}Sm	96
Gráfico 27. Descrição das RAM presentes no SOC "Exames complementares de diagnóstico", relativas ao ^{153}Sm	96
Gráfico 28. Descrição das RAM presentes no SOC "Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)", relativas ao ^{153}Sm	97
Gráfico 29. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino", relativas ao ^{153}Sm	97
Gráfico 30. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", relativas ao ^{153}Sm	98
Gráfico 31. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos", relativas ao ^{153}Sm	98
Gráfico 32. Descrição das RAM presentes no SOC "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações", relativas ao ^{153}Sm	98
Gráfico 33. Descrição das RAM presentes no SOC "Vasculopatias", relativas ao ^{153}Sm	99
Gráfico 34. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema imunitário", relativas ao ^{153}Sm	99
Gráfico 35. Descrição das RAM presentes no SOC "Infeções e infestações", relativas ao ^{153}Sm	99
Gráfico 36. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças renais e urinárias", relativas ao ^{153}Sm	100

Gráfico 37. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções hepatobiliares", relativas ao ¹⁵³ Sm	100
Gráfico 38. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças cardíacas", relativas ao ¹⁵³ Sm	100
Gráfico 39. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças Perturbações do foro psiquiátrico", relativas ao ¹⁵³ Sm	101
Gráfico 40. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do metabolismo e da nutrição", relativas ao ¹⁵³ Sm	101
Gráfico 41. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações gerais e alterações no local de administração", relativas ao ¹⁸⁶ Re	101
Gráfico 42. Descrição das RAM presentes no SOC "Infeções e infestações", relativas ao ¹⁸⁶ Re	102
Gráfico 43. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos", relativas ao ¹⁸⁶ Re	102
Gráfico 44. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças gastrointestinais", relativas ao ¹⁸⁶ Re	102
Gráfico 45. Descrição das RAM presentes no SOC "Vasculopatias", relativas ao ¹⁸⁶ Re	103
Gráfico 46. Descrição das RAM presentes no SOC "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações", relativas ao ¹⁸⁶ Re	103
Gráfico 47. Descrição das RAM presentes no SOC "Exames complementares de diagnóstico", relativas ao ¹⁸⁶ Re	103
Gráfico 48. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", relativas ao ¹⁸⁶ Re	104
Gráfico 49. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema imunitário", relativas ao ¹⁸⁶ Re	104
Gráfico 50. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema nervoso", relativas ao ¹⁸⁶ Re	104
Gráfico 51. Descrição das RAM presentes no SOC "Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)", relativas ao ¹⁸⁶ Re	104

Índice de Fluxogramas

Fluxograma 1. Resultados da pesquisa na base de dados PubMed.....	16
Fluxograma 2. Resultados da pesquisa na base de dados EBSCO	17

1. Introdução

1.1. Dor Óssea Metastática

A dor óssea é um dos tipos de dor mais comum nos doentes com cancro, sendo um dos principais sintomas associado às metástases ósseas (*International Atomic Energy Agency, 2007; Lutz et al., 2011*). Este tipo de metástases resulta de uma complexa associação entre as células do tumor nativo e o microambiente do osso, conduzindo a diferentes tipos de lesões, que podem desenvolver-se em doentes com cancros em estádios avançados (Coleman, 2004; Lucas *et al.*, 2016). Os cancros que mais frequentemente desenvolvem metástases ósseas são o cancro da mama e da próstata (cuja incidência relativa varia entre 65 e 75%), tiróide (60%), pulmão (entre 30 e 40%), bexiga (40%), carcinoma de células renais (entre 20 e 25%) e melanoma (entre 14 e 45%) (*American Cancer Society, 2023; Macedo et al., 2017; Paulos & Poitout, 2021*). Atendendo a estas percentagens é fácil inferir que este sintoma se torna num grande problema com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (Bauman *et al.*, 2005; *International Atomic Energy Agency, 2007*).

As características e intensidade da dor são variáveis e muitas vezes, para aliviar a dor dos pacientes é necessário administrar doses crescentes de opiáceos, com consequente deterioração da qualidade de vida resultante da utilização deste tipo de medicação analgésica (Fuster *et al.*, 2000; Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000). Desta forma, é necessário recorrer ao tratamento paliativo da dor através de outras alternativas, como por exemplo através da terapia com radionuclídeos (Pons *et al.*, 1997; Saha, 2004). Os mecanismos da dor óssea metastática são complexos e envolvem interações entre células tumorais que atacam os ossos, células ósseas (osteoblastos e osteoclastos), células inflamatórias ativadas e neurónios que inervam os ossos (Zajączkowska *et al.*, 2019).

O osso é um órgão dinâmico composto por células de várias origens embrionárias, sendo continuamente formado pelos osteoblastos e reabsorvido pelos osteoclastos e, como tal, o equilíbrio da atividade destes dois tipos de células é de extrema importância para a manutenção do osso saudável. A regulação da atividade destes ocorre por intermédio de fatores de ação local e sistémica, provenientes de várias origens, nomeadamente, dos sistemas endócrino e imunológico (Yin *et al.*, 2005). As metástases ósseas têm origem na invasão do osso pelas células tumorais, que iniciam o crescimento patológico e formação de uma rede de fibras nervosas, mediada pelo fator de crescimento nervoso, e são geralmente

caracterizadas como osteolíticas, quando ocorre destruição óssea, ou osteoblásticas, quando há formação de novo osso (Yin *et al.*, 2005; Zajączkowska *et al.*, 2019).

Atualmente, o tratamento da dor óssea metastática é principalmente paliativo e uma das principais abordagens é o tratamento farmacológico com analgésicos, que devido às doses elevadas muitas vezes necessárias, acarretam efeitos indesejáveis excessivos, pelo que é frequente ser necessário utilizar alternativas, como por exemplo, os radiofármacos (Dafermou *et al.*, 2001; Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000; Macedo *et al.*, 2017; Paulos & Poitout, 2021; Yin *et al.*, 2005).

1.2. Radiofármacos

Um radiofármaco pode ser definido como um “medicamento que, quando pronto a ser utilizado, contém um ou vários radionuclídeos ou isótopos radioativos destinados a diagnóstico ou utilização terapêutica” (Decreto-Lei nº 176/2006 do Ministério da Saúde, 2006). De uma forma simplificada, um radiofármaco consiste numa molécula que combina um composto químico, com ação farmacológica e que atua como transportador, com um isótopo radioativo ou apenas o isótopo radioativo (Laroche *et al.*, 2015; Nemoto, 1991).

Os radionuclídeos são identificados pelo tipo de radiação que emitem (radiação ionizante sob a forma de ondas eletromagnéticas (raios γ ou raios X) ou sob a forma de partículas (neutrões, β ou α); pela energia da radiação e pelo tempo de semivida (*World Health Organization*, 2023b). O tempo de semivida efetivo de um radiofármaco está relacionado com o decaimento físico do radionuclídeo, isto é, o tempo necessário para que a atividade de um radionuclídeo diminua por decaimento até metade do valor inicial, e com a eliminação biológica do radiofármaco, que diz respeito ao tempo necessário para que a quantidade de radiofármaco existente no organismo seja reduzida para metade. Desta forma, o ideal é que o tempo de semivida efetivo seja suficientemente curto para minimizar a exposição do paciente, mas suficientemente longo para que o radiofármaco exerça a sua ação (Oliveira *et al.*, 2006).

Os radiofármacos são utilizados na medicina nuclear, sendo que estes se ligam a um órgão ou tecido alvo de acordo com a afinidade do ligante e o elemento radioativo permite um processo de diagnóstico ou terapêutico dependendo da emissão radioativa (Laroche *et al.*, 2015). Os radiofármacos utilizados para diagnóstico emitem positrões por decaimento β^+ , detetados na tomografia por emissão de positrões (PET – *Positron Emission Tomography*) ou emitem raios γ detetados na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT –

Single Photon Emission Tomography). Por sua vez, os radiofármacos utilizados para fins terapêuticos são os que emitem elétrons por decaimento β^- e que decaem com emissão de partículas α (Uccelli *et al.*, 2022). Segundo Saha (2004), cerca de 95% dos radiofármacos são utilizados para fins de diagnóstico e normalmente este tipo de radiofármacos não possui efeitos farmacológicos no organismo pois são utilizadas quantidades vestigiais de marcadores radioativos (Saha, 2004).

Os radiofármacos distinguem-se de outros produtos farmacêuticos convencionais pois são fármacos radioativos que libertam a sua radioatividade no órgão ou tecido desejado, mas ao mesmo tempo, assemelham-se a estes, uma vez que também cumprem a sequência absorção, distribuição, metabolização e excreção (Faria, 2016). Algumas características que um radiofármaco deve apresentar são, por exemplo, serem de fácil acesso, isto é, de produção simples, económicos e rapidamente disponíveis para utilização e possuírem um tempo de semivida efetivo curto (Saha, 2004). Existem no mercado vários radiofármacos disponíveis, sendo que a escolha da sua utilização recai sobre o estado geral do paciente, nomeadamente, função renal, progressão tumoral e propriedades do radionuclídeo (Xu *et al.*, 2022).

1.2.1. Cloreto de Estrôncio-89 (^{89}Sr) – Metastron®

O ^{89}Sr foi utilizado pela primeira vez em 1942 e a sua eficácia está bem documentada na literatura, sendo o radiofármaco utilizado mais extensivamente para o tratamento paliativo da dor (Dafermou *et al.*, 2001; Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000; Manafi-Farid *et al.*, 2020). O ^{89}Sr é a substância ativa do medicamento Metastron® que foi autorizado para comercialização pela primeira vez, em Portugal, em 1993, mas que atualmente está revogado, não existindo outra apresentação comercializada (European Medicines Agency, 2018a; INFARMED I.P., 2014).

O ^{89}Sr é um emissor puro de radiação por decaimento β^- com uma energia máxima de 1,43 MeV e uma semivida de 50,6 dias, sendo que após administração por via intravenosa localiza-se no osso proliferante sendo depois excretado principalmente pela urina (cerca de 80%) e fezes (cerca de 20%), com uma semivida biológica de 4 a 5 dias (Saha, 2004). É um análogo do cálcio e, como tal, liga-se preferencialmente na região ativa de osteoblastos e osteoclastos existentes na periferia de uma lesão metastática (Baziotis *et al.*, 1998; Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000). O ^{89}Sr permanece depositado na lesão metastática por pelo menos 100 dias e, desta forma, a maior parte, se não a totalidade, do efeito da radiação disponível é alcançada ao longo do tempo (Robinson *et al.*, 1992).

A sua principal indicação terapêutica é como coadjuvante e como alternativa à radioterapia externa para a palição da dor provocada pelas metástases ósseas secundárias ao carcinoma da próstata, no estado de falência da terapêutica hormonal e pertence ao grupo farmacoterapêutico: “19.5.2 – Meios de diagnóstico. Preparações radiofarmacêuticas (radiofármacos). Radiofármacos de estrôncio, código ATC: V10BX01” (INFARMED I.P., 2014). De acordo com as *guidelines* da *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), a dose recomendada é de 150 MBq/kg através de infusão intravenosa lenta (Handkiewicz-Junak *et al.*, 2018). A taxa de resposta foi documentada entre 60 e 95% (Sciuto *et al.*, 2001).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes estão relacionados com doenças do sangue e sistema linfático, nomeadamente, perda de medula óssea, incluindo trombocitopenia grave, leucopenia grave, hemoglobina reduzida ou redução de glóbulos vermelhos no sangue, e perturbações gerais e alterações no local de administração, nomeadamente, exacerbação transitória da dor (INFARMED I.P., 2014). A monitorização da toxicidade hematológica é recomendada durante 12 a 16 semanas, devido ao efeito prolongado na medula óssea (Handkiewicz-Junak *et al.*, 2018).

1.2.2. Lexidronamato de samário (^{153}Sm) – Quadramet[®]

O ^{153}Sm é um emissor de radiação por decaimento β^- com semivida de 46,3 horas, energia máxima de 0,81 MeV e média de 0,23 MeV, 28% de abundância de emissão γ a 0,103 MeV e 78% de emissão β , disponibilidade imediata e custos reduzidos, que é produzido num reator e é quelado ao ácido etilenodiaminotetrametileno fosfónico (EDTMP) para formar o complexo ^{153}Sm -EDTMP (Saha, 2004; Vigna *et al.*, 2011). O quelante EDTMP é responsável pela absorção específica na matriz óssea recém-formada depositada pelos osteoblastos (*International Atomic Energy Agency*, 2015). Atualmente, o medicamento Quadramet[®], cuja substância ativa é o ^{153}Sm tem a sua comercialização autorizada em Portugal e no resto da Europa desde 1998 (Agência Europeia de Medicamento, 2015).

O mecanismo de ação do ^{153}Sm está relacionado com a afinidade deste para o tecido ósseo, fazendo com que se concentre em áreas de renovação óssea estreitamente associadas com a hidroxiapatite (Agência Europeia de Medicamento, 2015). É rapidamente eliminado do sangue, concentrando-se no osso e excretado através da urina (cerca de 6 horas após a administração) (Saha, 2004).

De acordo com as *guidelines* da EANM, a dose recomendada é de 37 MBq/kg e a taxa de resposta é em média 70%, sendo que a redução da dor ocorre na primeira semana após a injeção e tem duração de 2 a 3 meses (D'angelo *et al.*, 2012; Handkiewicz-Junak *et al.*, 2018; Manafi-Farid *et al.*, 2020). Os dados dosimétricos publicados para o ^{153}Sm -EDTMP são bastante consistentes, baseados no facto de que a emissão γ intrínseca permite a medição direta da absorção, em contraste com o ^{89}Sr como um fraco emissor de radiação por decaimento β^- (Liepe *et al.*, 2022).

O ^{153}Sm está indicado para o alívio da dor óssea em doentes com múltiplas metástases ósseas osteoblásticas dolorosas, as quais captam os bifosfonatos marcados com tecnécio em exame ósseo previamente realizado e pertence ao grupo farmacoterapêutico: "Diversos radiofármacos paliativos da dor. Código ATC: V10BX02". Os efeitos indesejáveis devidos à administração de ^{153}Sm mais comuns são a diminuição dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos e das plaquetas. Foram notificados casos de hemorragia, tendo alguns deles sido graves. Nos dias seguintes à administração do fármaco pode surgir uma exacerbação da dor e reações de hipersensibilidade (Agência Europeia de Medicamento, 2015).

1.2.3. Rénio (^{186}Re -HEDP e ^{188}Re -HEDP)

O Rénio é um dos elementos mais raros que ocorrem naturalmente, sendo os isótopos radioativos ^{186}Re e ^{188}Re adequados para uso terapêutico, pois são emissores de radiação por decaimento β^- com tempos de semivida de aproximadamente 90 horas e 17 horas, respetivamente, e emitem radiação γ , o que permite seguir *in vivo* a biodistribuição dos seus complexos (Beiki *et al.*, 2015; Cheng *et al.*, 2011; Lepareur *et al.*, 2019; Liepe & Kotzerke, 2007; Sciuto *et al.*, 2000; Uccelli *et al.*, 2022).

As potencialidades terapêuticas do ^{186}Re como agente paliativo no tratamento de metástases ósseas dolorosas são reconhecidas desde 1980 (Sciuto *et al.*, 2000). A formação de complexos entre o ^{186}Re e o composto químico HEDP (ácido etidróico ou 1-Hidroxietano-1,1difosfónico) permite a localização seletiva em lesões ósseas metastáticas através de ligação do complexo formado com a hidroxiapatite (Schoeneich *et al.*, 1997; Sciuto *et al.*, 2000). O HEDP é um bifosfonato que se encontra aprovado na Europa, desde o início da década de 1990, para utilização na prevenção de problemas ósseos em doentes com cancro devido ao seu mecanismo de ação que inibe a ação dos osteoclastos (Agência Europeia de Medicamento, 2011). De acordo com as *guidelines* da EANM, a dose recomendada de ^{186}Re –

HEDP é de 1295 MBq através de infusão intravenosa lenta, sendo as principais reações adversas associadas a exacerbação transitória da dor, trombocitopenia e leucopenia (Bodei *et al.*, 2008). O ^{186}Re -HEDP foi inicialmente desenvolvido na Universidade de Cincinnati, mas não está disponível para uso clínico nos Estados Unidos, assim como foi retirado do mercado europeu em 2010 (H.-J. Biersack *et al.*, 2011).

O ^{188}Re -HEDP possui estudos que demonstram a sua eficácia no alívio da dor de metástases ósseas, com uma taxa de resposta de 70–80%, e a sua segurança no que diz respeito ao aparecimento de efeitos adversos, nomeadamente trombocitopenia e leucopenia (Cheng *et al.*, 2011; Shinto *et al.*, 2018).

O ^{186}Re -HEDP e o ^{188}Re -HEDP são alternativas interessantes para o tratamento de metástases ósseas dolorosas pois apresentam como vantagens a facilidade de complexar com bifosfonatos e possuem tempos de semivida relativamente curtos (Chain & Illanes, 2015; Palmedo *et al.*, 2003; Sharma *et al.*, 2017). Comparativamente ao ^{186}Re -HEDP, o ^{188}Re -HEDP apresenta características mais vantajosas, nomeadamente tempo de semivida mais curto, que se traduz numa eliminação mais rápida no organismo, o que permite a administração de doses mais elevadas e repetidas, com maior segurança, e a emissão de partículas por decaimento β^- com energia máxima de 2,1 MeV (Lepareur *et al.*, 2019; Palmedo *et al.*, 2003). É de salientar também que a obtenção do ^{188}Re é mais fácil devido ao facto de este ser produzido através de um gerador (Kleyhans *et al.*, 2023).

Apesar de nas últimas décadas ter existido muita pesquisa sobre a identificação e caracterização de radiofármacos com isótopos de rénio, poucos estudos foram realizados em humanos, não existindo monografias na Farmacopeia Europeia sobre os mesmos (Li *et al.*, 2001; Uccelli *et al.*, 2022).

1.3. Farmacovigilância

A farmacovigilância é definida como “a ciência e todas as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com medicamentos, que tem como objetivo promover o uso correto e efetivo dos mesmos, contribuindo para a proteção dos pacientes e manutenção da saúde pública” (Nour & Plourde, 2019).

As vertentes contempladas pela farmacovigilância são as seguintes: vigilância ativa, através da realização de estudos farmacoepidemiológicos e registos de pacientes, e vigilância

passiva, através da realização de notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos (RAM), estudos de caso e relatórios anuais de segurança. É importante salientar que a vigilância passiva não deve ser descurada uma vez que é uma excelente oportunidade de gerar hipóteses para a realização de estudos farmacoepidemiológicos. A par de todas as atividades da farmacovigilância, a vigilância pós-comercialização de fármacos assume um papel de destaque na recolha de informação sobre efeitos adversos não reportados inicialmente e/ou efeitos pouco reportados, contribuindo para o alcance dos objetivos a que a farmacovigilância se propõe (Nour & Plourde, 2019).

1.3.1. Reações Adversas a Medicamentos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define reação adversa a medicamentos como “uma resposta prejudicial e indesejada a um medicamento, que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento, e em que existe um nexo de causalidade entre a ocorrência adversa e o medicamento”. Esta definição não inclui falhas terapêuticas, envenenamentos acidentais ou intencionais e drogas de abuso (Herdeiro *et al.*, 2012). A Diretiva 2010/84/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro veio alterar a definição de RAM que, a partir de julho de 2012 se passou a definir como “uma reação nociva e não intencional a um medicamento” (Herdeiro *et al.*, 2012).

Segundo a classificação de *Rawlins–Thompson*, as RAM podem classificar-se em dois grupos: tipo A (aumentadas) e tipo B (bizarras). As RAM do tipo A ocorrem quando o medicamento apresenta um efeito superior ao esperado, enquanto as do tipo B ocorrem quando o medicamento apresenta um efeito imprevisível (Rawlins, 1981).

Ao longo dos anos, a classificação de *Rawlins–Thompson* foi otimizada, de forma a classificar RAM que não se enquadravam nos tipos existentes (Edwards & Aronson, 2000). Desta forma, as RAM passaram também a poder ser classificadas como tipo C (crónicas) quando ocorrem devido a tratamentos prolongados; tipo D (*delayed*) quando surgem após a finalização de um tratamento; tipo E (*end of use*) quando ocorrem após suspensão do tratamento; tipo F (*failure of therapy*) quando ocorre ausência de eficácia do medicamento (Walker & Whittlesea, 2012).

Vários fatores afetam a suscetibilidade para a ocorrência de RAM, nomeadamente, a idade (quanto maior a idade, maior a probabilidade de ocorrência de RAM); género (as mulheres são mais suscetíveis à ocorrência de RAM); comorbilidades e polimedicação (devido

redução/sobrecarga das funções renais e hepáticas); etnia e polimorfismo genético (devido a fatores hereditários que podem afetar a farmacocinética de vários fármacos, nomeadamente, a existência de variações genéticas ao nível de enzimas metabolizadoras, recetores e transportadores) (Walker & Whittlesea, 2012).

1.3.2. Notificação Espontânea de RAM

Uma notificação espontânea consiste num relato simplificado e espontâneo de uma ocorrência (evento adverso), associado a um tratamento suspeito (medicamento) usado por uma pessoa (doente) e notificado pela mesma ou outra pessoa (notificador). Este tipo de notificação assume uma grande importância, porque antes de serem colocados no mercado, os fármacos são testados em ensaios clínicos para avaliar a sua segurança e eficácia, em populações reduzidas, controladas e selecionadas, durante um curto período de tempo e, por esta razão, após a sua colocação no mercado e utilização em larga escala, numa variedade maior de indivíduos, podem ser detetados efeitos adversos que não foram revelados durante os ensaios clínicos, nomeadamente efeitos adversos raros (Nour & Plourde, 2019; Schultz *et al.*, 2019; Waller & Harrison-Woolrych, 2017).

Algumas vantagens das notificações espontâneas de RAM são as seguintes: cobertura alargada e contínua pois abrange diferentes tipos de problemas e envolve toda a população e todos os medicamentos; incidência sobre todo o ciclo de vida do medicamento; permite identificar RAM raras; método simples e económico pois consiste num método observacional; permite identificar fatores de risco; não interfere com hábitos de prescrição; é um sistema de informação rápido; está na origem de sinais precoces (Palleria *et al.*, 2013; Walker & Whittlesea, 2012).

Apesar das vantagens, a subnotificação continua a ser um desafio, uma vez que menos de 10% das RAM que ocorrem são notificadas (Bäckström *et al.*, 2004; dos Santos Pernas *et al.*, 2012; Herdeiro *et al.*, 2006; Mulchandani & Kakkar, 2018; Ribeiro-Vaz *et al.*, 2011).

Todas as suspeitas de RAM devem ser notificadas (desde as desconhecidas até às já descritas na literatura), dando particular atenção às RAM graves (que podem causar a morte, colocam a vida em risco, motivam ou prolongam uma hospitalização, resultam em incapacidade persistente ou significativa e causam anomalias congénitas ou malformações); RAM inesperadas (qualquer RAM não descrita no resumo de características do medicamento – RCM); outras RAM (ausência de eficácia, interações medicamentosas; todas as RAM nos

medicamentos com autorização de introdução no mercado (AIM) recente) (Edwards & Aronson, 2000).

A notificação das RAM e sua análise permite às autoridades competentes tomar medidas quanto à utilização dos medicamentos, como por exemplo, revogar ou suspender uma AIM, restringir a utilização, alterar o RCM e folheto informativo. A análise das RAM notificadas resulta num processo de imputação de causalidade, sendo que os critérios desse processo são a temporalidade, a relação dose-resposta, o efeito de suspensão, o efeito de reintrodução, o efeito em contacto prévio, o mecanismo de ação, o efeito de classe e a ausência de alternativas. Da avaliação de causalidade resulta a classificação das RAM com um grau de probabilidades, que segundo a OMS, pode ser definitiva, provável, possível, improvável, condicional/não classificada e não classificável (Edwards & Aronson, 2000; INFARMED I.P., 2016).

1.3.3. Sistema Europeu de Farmacovigilância

Na União Europeia (UE) existe uma rede de regulamentação composta pelas autoridades competentes dos Estados-Membros (EM), a Comissão Europeia (CE) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) que é responsável pela concessão de AIM e pela supervisão de medicamentos, incluindo a área da farmacovigilância. Em 2012, com a entrada em vigor de nova legislação para reforçar o papel da farmacovigilância no ciclo de vida do medicamento, foi criado pela EMA o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), com o objetivo de fornecer recomendações em qualquer questão relacionada com atividades de farmacovigilância e sistemas de gestão do risco (Pêgo *et al.*, 2019).

O sistema de análise e gestão de suspeitas de reações adversas a medicamentos com autorização no Espaço Económico Europeu (EEE) é o *EudraVigilance*, que consiste numa base de dados informática, que entrou em funcionamento em dezembro de 2001, operacionalizada pela EMA, e cujos principais objetivos são recolher a informação de suspeitas de RAM, monitorizar o cumprimento dos requisitos de notificação e da qualidade dos dados submetidos, identificar potenciais problemas de segurança, fornecer suporte à monitorização e avaliação de potenciais problemas de segurança e fornecer apoio ao processo de tomada de decisão ao nível da rede regulamentar europeia (*European Medicines Agency*, 2018b; Pêgo *et al.*, 2019).

1.3.4. Sistema Nacional de Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) foi criado em 1992 (Despacho Normativo n.º 107/92, 1992). Durante a evolução do SNF consideram-se sete fases marcadas por acontecimentos caracterizados por atividades decorrentes da contínua aquisição de competências para a prossecução dos seus objetivos e destaca-se a descentralização do SNF, em 2000, com a criação das Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF), que permitiu uma maior sensibilização dos potenciais notificadores. Destaca-se também, em 2012, a inclusão dos doentes e cidadãos em geral na realização de notificações espontâneas de RAM, resultando numa maior consciencialização para a importância deste ato (Pêgo *et al.*, 2019).

Atualmente, o SNF está perfeitamente integrado com o Sistema Europeu de Farmacovigilância e é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, I.P., que o coordena, e por dez URF em Guimarães, em Braga, no Porto, em Coimbra, na Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada (Açores) e Funchal (Madeira). Cada URF promove ações de formação junto dos notificadores e avalia as RAM ocorridas nas áreas geográficas dos respetivos concelhos. O SNF monitoriza a segurança dos medicamentos com autorização de introdução no mercado nacional, avaliando os eventuais problemas relacionados com RAM e implementando medidas de segurança sempre que necessário (INFARMED I.P., 2016).

As RAM podem ser notificadas informaticamente no Portal RAM, preenchendo o formulário disponibilizado, tendo o cuidado de descrever a RAM, identificar o medicamento suspeito, fornecer dados adicionais, como por exemplo o sexo e a idade, e disponibilizar meios de contacto para ser possível validar a informação recebida. Também podem ser realizadas por *e-mail* ou em papel (INFARMED I.P., 2016).

1.3.5. Sistema Espanhol de Farmacovigilância

A *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) é a entidade espanhola responsável por garantir a qualidade, segurança, eficácia e informação correta sobre medicamentos e produtos de saúde (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, 2019). Foi criada em 1997 e atualmente disponibiliza uma plataforma *online* de notificações de suspeitas de RAM intitulada "*Farmacovigilancia Española, Datos de*

Reacciones Adversas (FEDRA)" (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2023).

1.3.6. OMS e Farmacovigilância

A OMS, em conjunto com a fundação *Uppsala Monitoring Centre* (UMC), disponibiliza um programa internacional de monitorização de medicamentos, com mais de 170 membros que colaboram para monitorizar e identificar RAM, reduzir riscos para os utilizadores de medicamentos e estabelecer padrões de farmacovigilância mundialmente. Os dados das notificações de RAM são agrupados na base de dados mundial *VigiBase*, a maior base de dados do mundo com mais de 30 milhões de notificações de RAM, desde 1968 (*Uppsala Monitoring Centre, 2022*).

Em abril de 2015 foi lançada uma plataforma *online*, de acesso público, a *VigiAccess*, integrada com a *VigiBase*, como estratégia para incluir cada vez mais o público em geral na farmacovigilância e promovendo uma maior informação sobre a utilização segura dos medicamentos (Shankar, 2016).

1.3.7. Farmacovigilância de Radiofármacos

A incidência de reações adversas associadas a radiofármacos é menor comparativamente a outras classes de fármacos utilizadas para fins terapêuticos e de diagnóstico (S. Hessewood & Keeling, 1997). As reações adversas a radiofármacos são consideradas raras uma vez que a maior parte dos radiofármacos é utilizada em quantidades vestigiais (na ordem dos microgramas ou menos), não apresentam efeito farmacológico e os efeitos adversos causados pela radioatividade podem levar anos a desenvolverem-se (Pérez-Iruela *et al.*, 2021).

A literatura disponível sobre efeitos adversos de radiofármacos é escassa, e poucos estudos foram realizados para investigar a associação entre radiofármacos e reações adversas, contudo a utilização generalizada deste tipo de fármaco deve ser monitorizada (Santos-Oliveira & Machado, 2011). O trabalho de Kennedy-Dixon *et al.* (2017) concluiu que entre 2007 e 2016 apenas 204 RAM foram notificadas à Sociedade Britânica de Medicina Nuclear. Um trabalho semelhante desenvolvido por Laroche *et al.* (2015), em França, que abrangeu o período entre 1989 e 2013, constatou que apenas foram notificadas 304 RAM associadas a radiofármacos. Nos Estados Unidos, num estudo prospetivo de 5 anos realizado

em colaboração com 18 instituições com a utilização de um questionário que enumerou mensalmente o número de procedimentos usados e as RAM observadas, Silberstein *et al.* (1996) concluiu que não existiam RAM severas associadas a radiofármacos. Mais tarde, outro estudo desenvolvido por Silberstein (2014), nos Estados Unidos, entre 2007 e 2011, concluiu que a prevalência de efeitos adversos associados a radiofármacos era 2,1 RAM/10⁵ administrações.

Apesar da existência de sistemas de farmacovigilância robustos em vários países, o número de notificações de reações adversas a radiofármacos não é substancial (B. Meher *et al.*, 2018). Ao contrário de outros fármacos, os sistemas de notificação de RAM dos radiofármacos não são uniformes e variam de país para país. A utilização de radiofármacos tem aumentado ao longo dos anos, tanto para fins de diagnóstico como para fins terapêuticos, e acredita-se que há muitas reações adversas decorrentes da sua utilização que não são reportadas, quer por falta de conhecimento sobre a reação ocorrida, desconhecimento sobre como notificar e existência de sistemas de notificação inadequados que não promovem a sua utilização (B. Meher *et al.*, 2018).

Assim sendo, os objetivos para este trabalho são os seguintes:

- Sistematizar os resultados e conclusões de estudos sobre a utilização de radiofármacos no tratamento paliativo da dor associada a metástases ósseas, nomeadamente, ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁶Re e ¹⁸⁸Re, e suas reações adversas;
- Analisar e caracterizar as reações adversas reportadas, associadas aos radiofármacos referidos, nos sistemas de Farmacovigilância Europeu, Português, Espanhol e da OMS.

2. Métodos

A metodologia aplicada para o desenvolvimento deste projeto de investigação incluiu uma revisão sistemática da literatura e um estudo observacional descritivo transversal.

2.1. Revisão Sistemática da Literatura

Para cumprir o objetivo de sistematizar os resultados e conclusões de estudos sobre a utilização de ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re e ^{188}Re no tratamento paliativo da dor associada a metástases ósseas e suas reações adversas, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page et al., 2021).

Uma revisão sistemática da literatura responde a uma questão de investigação bem definida e é caracterizada por ser metodologicamente abrangente, transparente e replicável, sendo que foi utilizado o método PICO para elaborar a questão de investigação e definir os critérios de inclusão e exclusão (Donato & Donato, 2019; Sousa et al., 2018). Os critérios para a formulação da questão PICO estão sistematizados na tabela 1. Desta forma, a questão de investigação resultante foi a seguinte: “qual a caracterização das reações adversas descritas associadas aos radiofármacos ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re e ^{188}Re , em pacientes com dor associada a metástases ósseas, até ao ano de 2022?”.

Tabela 1. Critérios para a formulação da questão PICO

P	População	Pacientes com dor associada a metástases ósseas
I	Intervenção	^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re e ^{188}Re
C	Comparação	Outros radiofármacos, placebo ou sem tratamento
O	Outcome	Caracterização das reações adversas descritas associadas aos radiofármacos ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re e ^{188}Re

Os critérios de inclusão e exclusão definidos foram os seguintes:

- Critérios de inclusão:
 - Ensaio clínico, estudos de coorte e estudos de caso ou séries de casos;
 - Estudos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola;
 - Estudos publicados até 2022.

- Critérios de exclusão:
 - Estudos em animais;
 - Estudos de revisão e/ou meta-análise;
 - Estudos que não caracterizem RAM relativas ao ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁶Re e ¹⁸⁸Re.

Em seguida, realizou-se uma pesquisa informática nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e EBSCO (*Academic Search Complete*) desenvolvida por dois investigadores, utilizando as equações de pesquisa da tabela 2. De salientar que estas equações foram elaboradas utilizando operadores booleanos para otimizar a pesquisa e tendo em conta termos de pesquisa MeSH (*Medical Subject Headings*) que correspondem ao dicionário de sinónimos de vocabulário controlado do *National Library of Medicine* (NLM) usado para indexar artigos para a PubMed.

Tabela 2. Equação de pesquisa para cada base de dados

Base de Dados	Equação de Pesquisa
MEDLINE	((radiopharmaceutical*[MeSH Major Topic]) OR (radiopharmaceutical*[Title/Abstract])) AND (((((Adverse Effects[MeSH Subheading]) OR (adverse reaction*[Title/Abstract]) OR (adverse effect*[Title/Abstract]) OR (side effect*[Title/Abstract])))))
EBSCO	AB (radiopharmaceutical OR radiotracer) AND AB (adverse reaction OR adverse effect OR side effect)

Não foram aplicados limites relativamente ao ano de publicação, a pesquisa inicial foi concluída em dezembro de 2022 e atualizada com estudos e referências cruzadas durante todo o trabalho de investigação. Terminada a pesquisa bibliográfica, realizou-se a análise documental: inicialmente, com base no título e no resumo, para fazer uma pré-seleção da evidência mais relevante e direcionada ao tema central desta revisão e posteriormente com a leitura integral. Para auxiliar neste processo foi utilizado o software *Rayyan* que é um *software* gratuito desenvolvido especificamente para a realização de revisões sistemáticas da literatura e meta-análises, que funciona com base no armazenamento em nuvem, permitindo fazer o *upload* das pesquisas efetuadas nas bases de dados e, posteriormente, agilizar o processo de triagem de artigos, utilizando um processo semiautomático através da

disponibilização de várias ferramentas para a seleção e/ou exclusão dos mesmos (Ouzzani *et al.*, 2016). Na figura 1 estão representadas as interações e fluxo de trabalho do *Rayyan*.

Interacting with Rayyan (Web Version)

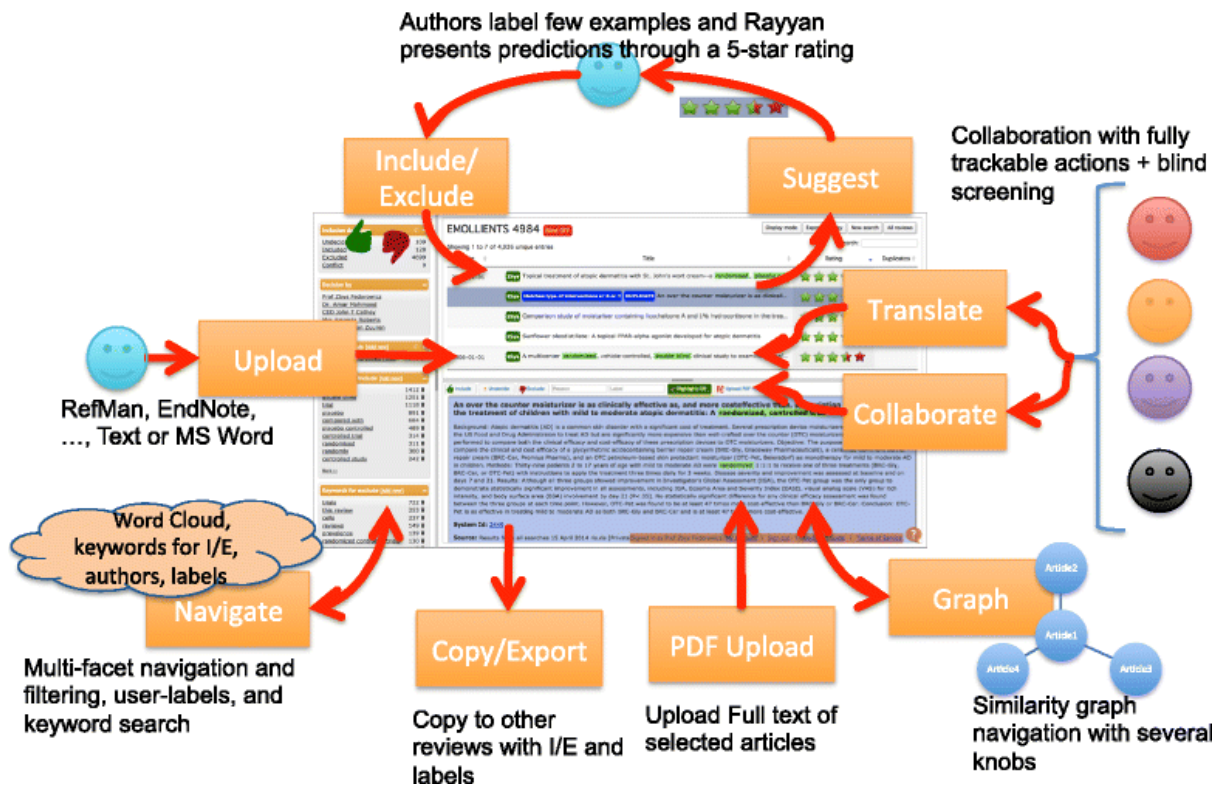
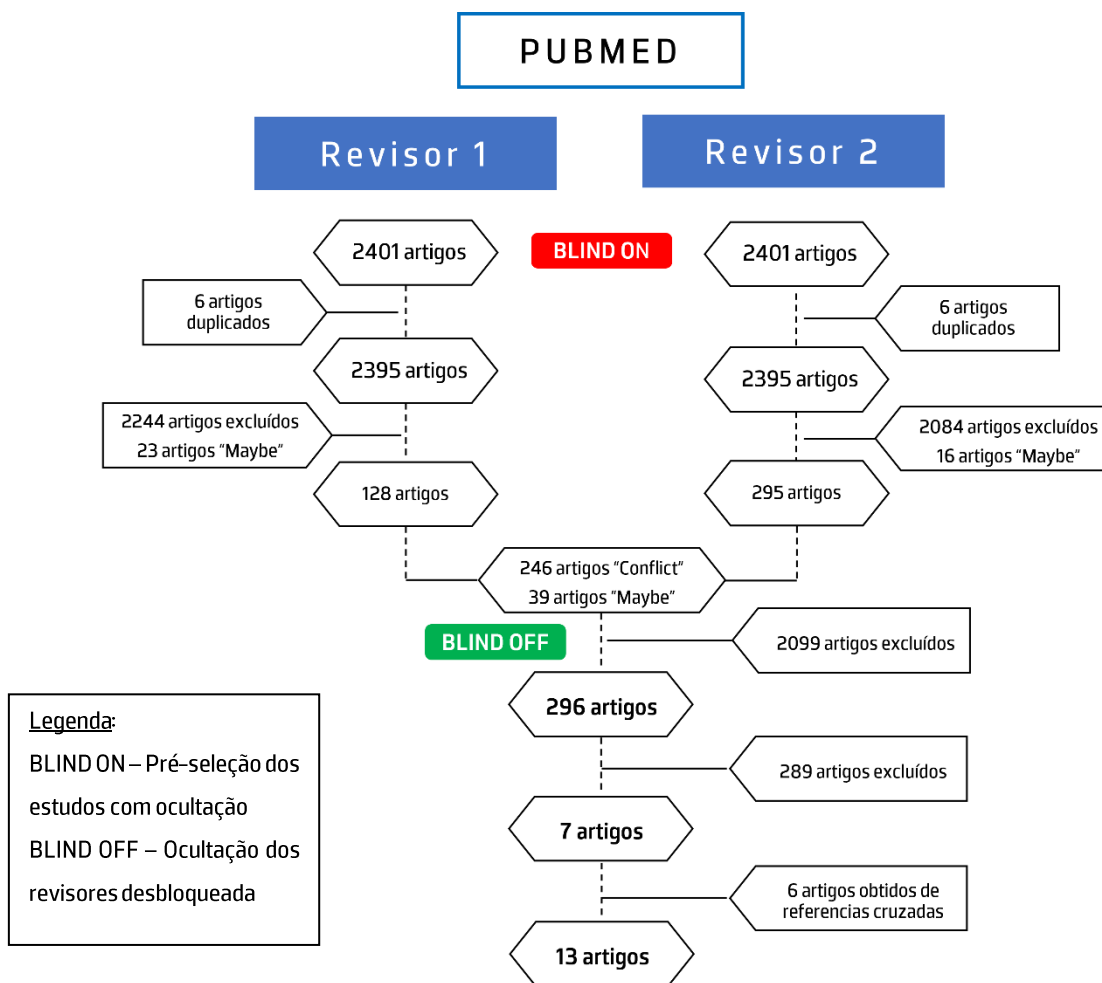


Figura 1. Ambiente de trabalho do software *Rayyan* e fluxo de interações (Ouzzani *et al.*, 2016)

O processo de seleção dos artigos foi realizado de igual forma para as duas bases de dados selecionadas: foram lidos o título e o resumo dos mesmos e em caso de dúvidas quanto à inclusão ou exclusão por parte dos revisores, o artigo foi lido integralmente. O *Rayyan* permite classificar os estudos em artigos para incluir ("include"), excluir ("exclude") e talvez ("maybe"). De referir que a seleção dos artigos foi feita em modo "BLIND ON", ou seja, nenhum dos revisores teve acesso à análise que o outro estava a conduzir. Desta forma, a primeira seleção dos artigos foi uma análise cega, permitindo evitar erros e vieses na investigação. Por fim, a análise passou de "BLIND ON" para "BLIND OFF", quando apenas restava resolver os artigos em dúvida sobre incluir/excluir ("maybe") e em conflito ("conflict"). Os artigos em conflito são artigos que foram selecionados para incluir ou excluir de forma contraditória por parte dos revisores e que o *software* sinaliza automaticamente para que, à *posteriori*, os revisores possam decidir a inclusão ou exclusão dos mesmos. Em caso de dúvida, os artigos

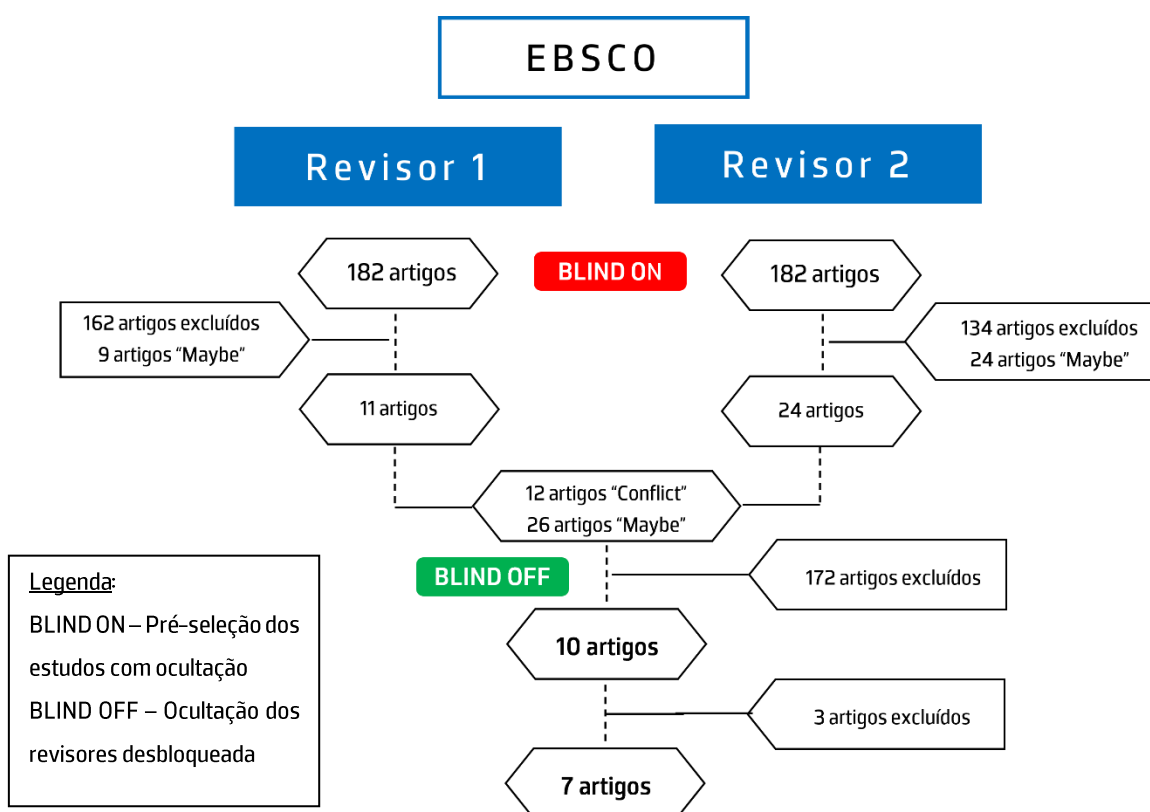
foram sempre incluídos. Um terceiro revisor participou também nesta seleção para auxiliar na resolução de discordâncias na inclusão/exclusão dos estudos.

A pesquisa conduzida na PubMed, por aplicação da equação de pesquisa, resultou em 2401 artigos, de acordo com o fluxograma 1. Após realizar a primeira análise (título e resumo), aplicando os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 128 e 295 artigos, resultados do revisor 1 e 2 respectivamente, de onde se rejeitaram, entre outras razões, artigos de revisão, artigos que não continham dados completos sobre as reações adversas em estudo ou artigos onde estas não eram caracterizadas de forma correta. Após resolução dos artigos *maybe* e *conflict*, selecionaram-se 296 artigos a incluir, sendo que destes, excluíram-se todos os artigos cujo radiofármaco em estudo era diferente daquele cuja presente investigação incidiu, resultando em 7 artigos selecionados, ao qual se incluíram 6 artigos obtidos através da leitura de referências cruzadas, resultando num total de 13 artigos para análise.



Fluxograma 1. Resultados da pesquisa na base de dados PubMed

A pesquisa conduzida na EBSCO, por aplicação da equação de pesquisa, resultou em 182 artigos, de acordo com o fluxograma 2. Após realizar a primeira análise (título e resumo), aplicando os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 11 e 24 artigos, resultados do revisor 1 e 2 respetivamente, de onde se rejeitaram, entre outras razões, artigos de revisão, artigos que não continham dados completos sobre as reações adversas em estudo, artigos onde estas não eram caracterizadas de forma correta ou não estavam em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Após resolução dos artigos *maybe* e *conflict*, seleccionaram-se 10 artigos a incluir, sendo que destes, excluíram-se todos os artigos cujo radiofármaco em estudo era diferente daquele cuja presente investigação incidiu, resultando em 7 artigos seleccionados.



Fluxograma 2. Resultados da pesquisa na base de dados EBSCO

A dificuldade de encontrar estudos relacionados com reações adversas a radiofármacos forçou a aceitação de estudos de baixa qualidade (com menos de 10 casos relatados), mas que traziam informações não encontradas na restante literatura. Além disso, os critérios incluíram análises de todos os relatórios de estudos sobre monitorização prospetiva ou retrospectiva de reações adversas a radiofármacos.

Após a leitura integral dos artigos selecionados, foi realizada uma tabela-resumo com as informações pertinentes, nomeadamente, identificação do estudo, número de participantes, RAM descritas e sua classificação tendo em conta a hierarquia SOC-MedDRA (*System Organ Class - Medical Dictionary for Regulatory Activities*). A classificação das RAM foi realizada manualmente por SOC, de acordo com o dicionário MedDRA 25.1, recorrendo à plataforma *MedDRA Web-Based Browser* (<https://tools.meddra.org/wbb/>). Este dicionário foi concebido pelo *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) com a finalidade de obter uma codificação precisa de RAM, de fácil consulta e acesso para todos os intervenientes no ciclo de vida do medicamento, desde os ensaios clínicos até à vigilância pós-comercialização, sendo obrigatória a sua utilização na UE (Große-Michaelis *et al.*, 2023; *International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 2013). A estrutura do dicionário MedDRA está organizada em cinco níveis hierárquicos do mais específico para o mais geral:

1. termos de nível mais baixo – “*Lowest Level Terms*” (LLT): refletem como é que uma observação pode ser relatada na prática;
2. termos preferidos – “*Preferred Terms*” (PT): correspondem a conceitos para um sintoma, sinal, diagnóstico de doença, indicação terapêutica, investigação, procedimento médico ou cirúrgico, ou característica do historial médico/familiar. Para cada termo de nível mais baixo está associado apenas um termo preferido;
3. termos de alto nível – “*High Level Terms*” (HLT): são agrupados pelo conjunto de termos preferidos relacionados com base na anatomia, patologia, fisiologia, etiologia ou função;
4. termos de grupos de alto nível – “*High Level Group Terms*” (HLGT): correspondem à ligação dos termos de alto nível relacionados entre si por anatomia, patologia, fisiologia, etiologia ou função;
5. por último, os SOC – “*System Organ Classes*”: dizem respeito ao conjunto de termos de grupos de alto nível que são agrupamentos por etiologia (por exemplo, infeções e infestações), pelo local de manifestação (por exemplo, doenças gastrointestinais) ou por finalidade (por exemplo, procedimentos médicos e cirúrgicos). Existe também um SOC para incluir questões relativas a produtos e outro de forma a conter circunstâncias

sociais (*International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 2013).

A gestão bibliográfica dos estudos foi efetuada com recurso ao *software Mendeley*[®].

2.2. Estudo Observacional Descritivo Transversal

Para a realização deste estudo, foi realizada uma pesquisa e análise das notificações de reações adversas às substâncias ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁶Re e ¹⁸⁸Re, recolhidas nas plataformas *EudraVigilance* (<https://www.adrreports.eu>), *VigiAccess* (<https://www.VigiAccess.org>), FEDRA (<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/informacion/>) e através de dados de RAM reportadas, disponibilizados pelo INFARMED (solicitação desta informação por *e-mail*, em formulário de pedido disponibilizado pelo INFARMED).

As informações recolhidas nestas bases de dados, foram as seguintes:

- Número de notificações total, por substância;
- Distribuição por faixa etária e género;
- Distribuição geográfica das notificações recebidas:
 - Dentro/fora do EEE, no caso da base de dados europeia;
 - Continente, no caso da base de dados da OMS;
 - RAM codificadas por grupo SOC.

As variáveis do estudo foram as seguintes:

- I. Número de casos notificados por ano;
- II. Identificação do medicamento associado às RAM, através do nome comercial;
- III. Identificação da origem da notificação;
- IV. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM:
 - a. Idade;
 - b. Género.
- V. Caracterização do tipo de RAM notificada:
 - a. grau de gravidade (grave, não grave),
 - b. critério de gravidade;
 - c. reação descrita no RCM;
 - d. tipo de efeito/órgão afetado tendo em conta a hierarquia SOC-MedDRA.

A classificação das RAM foi agrupada de acordo com o *outcome* e com o grau de gravidade e, tal como na codificação das RAM na revisão sistemática da literatura, as RAM foram codificadas manualmente por SOC, de acordo com o dicionário MedDRA 25.1, recorrendo à plataforma *MedDRA Web-Based Browser* (<https://tools.meddra.org/wbb/>).

O tratamento dos dados foi realizado recorrendo ao *Microsoft Excel*[®].

3. Resultados

3.1. Revisão Sistemática da Literatura

Como resultado da pesquisa e análise dos estudos, obtiveram-se 20 artigos (13 da PubMed e 7 da EBSCO), a partir dos quais se elaborou a tabela 3 com toda a evidência recolhida, com referência ao estudo (autor e ano de publicação) e radiofármaco (RF), número de participantes (NP), RAM reportadas e classificação SOC ¹.

Tabela 3. Síntese da evidência recolhida

Estudo/RF	NP	RAM Reportadas	SOC(*)
Maxon <i>et al.</i> (1990)	20	Exacerbação transitória da dor (1 participante)	2
¹⁸⁶ Re-HEDP		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Collins <i>et al.</i> (1993)	52	Toxicidade hematológica reversível (87% dos 4 participantes recuperaram)	1
¹⁵³ Sm-EDTMP			
S. R. Hesslewood (1996)	2	Rubor	9
⁸⁹ Sr		Sabor estranho	4
Klerk <i>et al.</i> (1996)	2	Neuropatia craniana transitória (2 participantes)	4
¹⁸⁶ Re-HEDP			
Baziotis <i>et al.</i> , (1998)	64	Flash de dor na administração (10 participantes)	2
⁸⁹ Sr		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Kraeber-Bodéré <i>et al.</i> (2000)	94	Exacerbação transitória da dor (23% dos participantes)	2
⁸⁹ Sr		Toxicidade hematológica	1
Palmedo <i>et al.</i> (2000)	22	Morte (1 participante)	2
¹⁸⁸ Re-HEDP		Náuseas e vômitos (3 participantes)	3
		Exacerbação transitória da dor (4 participantes)	2
		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
		Aumento reversível dos valores de creatinina (3 participantes)	7

Estudo/RF	NP	RAM Reportadas	SOC(*)
Liepe <i>et al.</i> (2000) ¹⁸⁸ Re-HEDP	15	Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Dafermou <i>et al.</i> (2001) ⁸⁹ Sr, ¹⁸⁶ Re-HEDP	510	Exacerbação transitória da dor (13,1% dos participantes)	2
		Toxicidade hematológica (trombocitopenia)	1
		Tonturas e rubor (6,4% dos participantes com administração de ⁸⁹ Sr)	4, 9
		Sem RAM relativas ao ¹⁸⁶ Re-HEDP	-
Li <i>et al.</i> (2001) ¹⁸⁸ Re-HEDP	61	Exacerbação transitória da dor (4 participantes)	2
		Febre baixa (37°C), náuseas e vômitos, hidrose e artrodinia dos joelhos (16,4% dos participantes)	2, 3, 5, 6
		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Liepe <i>et al.</i> (2003) ¹⁸⁸ Re-HEDP	27	Exacerbação transitória da dor (16% dos participantes)	2
		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Zhang <i>et al.</i> (2004) ¹⁸⁸ Re-HEDP	30	Exacerbação transitória da dor (2 participantes)	2
		Febre baixa (37°C), náuseas e vômitos, hidrose e artrodinia dos joelhos (3 participantes)	2, 3, 5, 6
		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Liepe <i>et al.</i> (2005) ¹⁸⁸ Re-HEDP, ¹⁵³ Sm-EDTMP	46	Exacerbação transitória da dor (17% dos participantes)	2
		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1

Estudo/RF	NP	RAM Reportadas	SOC(*)
Liepe & Kotzerke (2007)	79	Exacerbação transitória da dor (19% dos participantes)	2
⁸⁹ Sr, ¹⁵³ Sm-EDTM, ¹⁸⁶ Re- HEDP, ¹⁸⁸ Re-HEDP		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Ashamalla <i>et al.</i> (2009)	26	Sem RAM reportadas	-
¹⁵³ Sm-EDTMP			
Cheng <i>et al.</i> (2011)	64	Náuseas, vômitos e hidrose (1 participante)	3 e 5
¹⁸⁸ Re-HEDP		Exacerbação da dor (5 participantes)	6
		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Berger <i>et al.</i> (2012)	22	Toxicidade hematológica reversível	1
¹⁵³ Sm-EDTMP		Toxicidade gastrointestinal (6 participantes)	3
		Complicações infecciosas graves (1 participante)	8
		Exacerbação da dor	2
Ribera (2013)	1	Sem RAM reportadas	-
¹⁵³ Sm-EDTMP			
Beiki <i>et al.</i> (2015)	20	Exacerbação transitória da dor (6 participantes)	2
¹⁸⁸ Re-HEDP		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1
Shinto <i>et al.</i> (2018)	48	Exacerbação transitória da dor (26 participantes)	2
¹⁸⁸ Re-HEDP		Toxicidade hematológica reversível (leucopenia e trombocitopenia)	1

(*) Legenda: 1 - Doenças do sangue e sistema linfático; 2 - Perturbações gerais e alterações no local de administração; 3 - Doenças gastrointestinais; 4 - Doenças do sistema nervoso; 5 - Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos; 6 - Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos; 7 - Exames complementares de diagnóstico; 8 - Infecções e infestações; 9 - Vasculopatias

¹ Na secção anexos, páginas 122 a 129, encontra-se uma versão desta revisão sistemática publicada no ATHENA *Research Book*, volume 2 (disponível *online* para consulta em <https://press.um.si/index.php/ump/catalog/book/812>) e um poster e um resumo baseados nesta revisão apresentados nas I Jornadas do Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA).

3.2. Estudo Observacional Descritivo Transversal

3.2.1. EudraVigilance

3.2.1.1. Caracterização das Notificações

3.2.1.1.1. Número de casos notificados por ano

Entre 2005 e 2022 foram realizadas 245 notificações de RAM. Na tabela 4, o número de casos está agrupado por total de casos reportados dentro do EEE e fora do EEE (ver secção anexos, tabela 25 a 27, para consultar número de casos individual). Durante a realização deste trabalho não foram encontradas notificações de RAM relativas ao ¹⁸⁸Re.

Tabela 4. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico

Ano	Dentro do EEE	Fora do EEE	Total
2005	-	1	1
2006	-	1	1
2007	4	-	4
2008	7	36	43
2009	6	32	38
2010	6	24	30
2011	12	17	29
2012	7	20	27
2013	4	11	15
2014	14	12	26
2015	4	9	13
2016	2	2	4
2017	-	2	2
2018	2	1	3
2019	2	3	5
2020	2	-	2
2021	1	-	1
2022	-	1	1
Total	73	172	245

3.2.1.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM

3.2.1.2.1. Género

De uma forma geral, e de acordo com os dados apresentados na tabela 5, o género masculino foi o género predominante nas notificações de RAM dos radiofármacos em estudo, contudo, é de salientar a predominância do género feminino nas notificações do ¹⁸⁶Re.

Tabela 5. Número de casos totais por género, na Europa

	Masculino	Feminino	Não Especificado	Total
⁸⁹ Sr	119	47	5	171
¹⁵³ Sm	40	11	2	53
¹⁸⁶ Re	4	17	0	21
Total	163	75	7	245

3.2.1.2.2. Faixa Etária

A faixa etária predominante nas notificações de casos corresponde a 65–85 anos (113 casos, 46,1% dos casos totais), seguindo-se da faixa etária 18–64 anos (91 casos, 37,1% dos casos totais). Na tabela 6 estão apresentados todos os dados obtidos.

Tabela 6. Número de casos totais por faixa etária, na Europa

Faixa Etária	Número de Casos			
	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	¹⁸⁶ Re	Total
Não especificado	17 (9,9%)	12 (22,6%)	2 (9,5%)	31 (12,7%)
0 – 1 mês	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2 meses – 2 anos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3 – 11 anos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
12 – 17 anos	0 (0,0%)	1 (1,9%)	1 (4,8%)	2 (0,8%)
18 – 64 anos	61 (35,7%)	18 (34%)	12 (57,1%)	91 (37,1%)
65 – 85 anos	86 (50,3%)	21 (39,6%)	6 (28,6%)	113 (46,1%)
Mais de 85 anos	7 (4,1%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	8 (3,3%)
Total	171 (69,8%)	53 (21,6%)	21 (8,6%)	245 (100,0%)

3.2.1.3. Caracterização do notificador

De acordo com a análise dos dados obtidos, representados no gráfico 1, 88,6% dos casos foram notificados por profissionais de saúde, 0,8% por outros (não profissionais de saúde) e 10,6% não apresentam informação relativamente ao notificador.

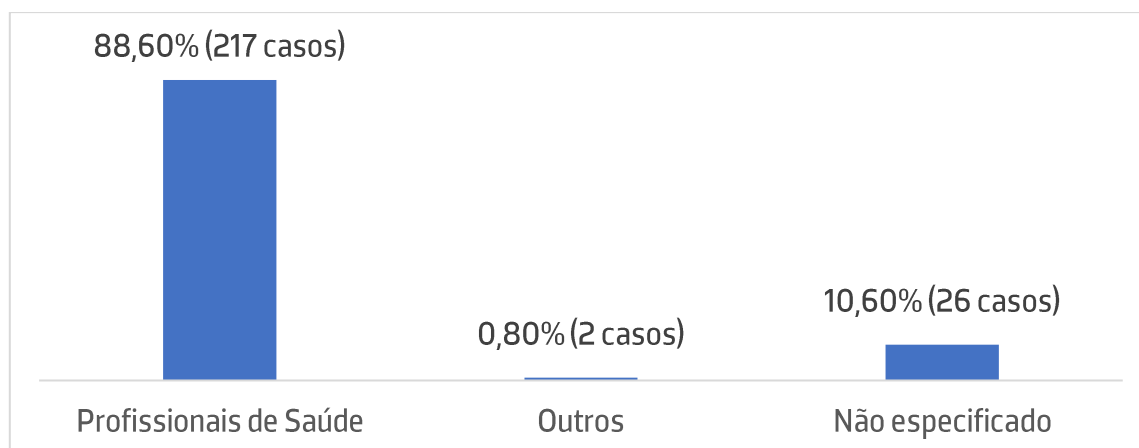


Gráfico 1. Número de casos totais por tipo de notificador, na Europa

3.2.1.4. Caracterização Total das RAM

Verificou-se que a grande maioria dos casos notificados continha mais do que uma RAM associada, pelo que os dados foram analisados com o intuito de atribuir os respetivos SOC a cada RAM. No total, verificou-se a existência de 245 notificações de casos e 655 RAM (os valores discriminados para cada radiofármaco encontram-se na tabela 7).

Tabela 7. Número de casos e RAM por radiofármaco

Radiofármaco	Número de Casos	Número de RAM
⁸⁹ Sr	171	473
¹⁵³ Sm	53	131
¹⁸⁶ Re	21	51
¹⁸⁸ Re	0	0
Total	245	655

Da análise dos dados obtidos, resultou a tabela 8, que resume a informação sobre os principais SOC com RAM reportadas para o ^{89}Sr , ^{153}Sm e ^{186}Re . Os três SOC com mais RAM associadas pertencem às seguintes categorias: “doenças do sangue e sistema linfático” (171 RAM, 26,1%), “exames complementares de diagnóstico” (119 RAM, 18,2%) e “perturbações gerais e alterações no local de administração” (83 RAM, 12,7%).

Tabela 8. Número total de RAM por SOC, na Europa

SOC	Nº RAM	%
Doenças do sangue e sistema linfático	171	26,1%
Exames complementares de diagnóstico	119	18,2%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	83	12,7%
Doenças gastrointestinais	51	7,8%
Infeções e infestações	33	5,0%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	30	4,6%
Doenças do sistema nervoso	27	4,1%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	26	4,0%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	25	3,8%
Vasculopatias	18	2,7%
Doenças do metabolismo e da nutrição	16	2,4%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	12	1,8%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	11	1,7%
Doenças renais e urinárias	8	1,2%
Afeções hepatobiliares	7	1,1%
Perturbações do foro psiquiátrico	6	0,9%
Doenças cardíacas	5	0,8%
Doenças do sistema imunitário	5	0,8%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	0,2%
Doenças endócrinas	1	0,2%
Total	655	100,0%

No caso do ^{89}Sr , o SOC com mais RAM associadas pertence à categoria “doenças do sangue e sistema linfático” (ver secção anexos, tabela 28). A maioria das RAM pertencentes a este SOC dizem respeito a anemia, depressão da medula óssea, coagulação intravascular disseminada, pancitopenia e trombocitopenia (127 RAM no total, 26,8% – ver secção anexos, gráfico 4). Em seguida, surge o SOC “exames complementares de diagnóstico” cujas principais RAM são contagem baixa de plaquetas, glóbulos brancos e hemoglobina e tensão arterial baixa (109 RAM no total, 23,0% – ver secção anexos, gráfico 5). O SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” apresenta como principais RAM exacerbação da dor, nenhuma reação adversa codificada, pirexia, mal-estar geral e morte (61 RAM no total, 12,9% – ver secção anexos, gráfico 6). Os restantes SOC estão descritos em anexo, assim como as restantes RAM associadas (ver secção anexos, gráficos 7 a 22).

O número de RAM reportadas para o ^{153}Sm , por SOC, está representado na tabela 29 (secção anexos) e, tal como o ^{89}Sr , “doenças do sangue e sistema linfático” é a categoria com mais RAM (44 RAM no total, 33,6%). As principais RAM são trombocitopenia, leucopenia e anemia (ver secção anexos, gráfico 23). Em segundo lugar, surge o SOC “doenças gastrointestinais” com 13 RAM (9,9%), sendo as náuseas e a hemorragia gastrintestinal as principais RAM representantes desta categoria (ver secção anexos, gráfico 24). Aproximadamente 9,2% das RAM encontram-se no SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” (12 RAM no total – ver secção anexos, gráfico 25). Os restantes SOC estão descritos em anexo, assim como as restantes RAM associadas (ver secção anexos, gráficos 26 a 40).

Relativamente ao ^{186}Re , o número de RAM por SOC está representado na tabela 30 (secção anexos) sendo que os SOC com mais RAM associadas pertencem às seguintes categorias “perturbações gerais e alterações no local de administração” e “infecções e infestações”, com 10 RAM no total, cada (19,6%), sendo as principais RAM descritas dor e dor nas articulações no local da injeção e artrite séptica, respetivamente (ver secção anexos, gráfico 41 e 42). De seguida surge o SOC “afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” com 15,7% das RAM reportadas (8 RAM no total), com predominância da RAM derrame articular (ver secção anexos, gráfico 43). Os restantes SOC estão descritos em anexo, assim como as restantes RAM associadas (ver secção anexos, gráfico 44 a 51).

3.2.1.5. Caracterização das RAM por Faixa Etária

De acordo com os dados da tabela 9, a faixa etária dos 65–85 anos é a que apresenta mais RAM (338 no total), sendo que 96 das RAM pertence ao SOC “doenças do sangue e do sistema linfático”, seguindo-se o SOC “exames complementares de diagnóstico” com 66 RAM e o SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” com 29 RAM. A faixa etária dos 18–64 anos é a segunda faixa etária com mais RAM (244 no total), sendo os SOC predominantes os mesmos da faixa etária dos 65–85 anos. De salientar que no caso do ¹⁸⁶Re, o SOC com mais RAM reportadas para faixa etária dos 18–64 anos é “infecções e infestações” (os resultados individuais obtidos para cada radiofármaco encontram-se sistematizados na secção anexos, tabela 31 a 33).

Tabela 9. Caracterização das RAM por faixa etária

SOC	12–17 Anos	18–64 Anos	65–85 Anos	>85 Anos	NE	Total
Doenças do sangue e do sistema linfático	1	64	96	4	16	181
Exames complementares de diagnóstico	0	56	66	5	5	132
Perturbações gerais e alterações no local de administração	0	36	29	3	13	81
Doenças gastrointestinais	0	21	24	1	1	47
Infecções e infestações	0	10	22	1	2	35
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	1	5	19	1	4	30
Doenças do sistema nervoso	0	10	10	1	4	25
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	0	11	12	0	0	23
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	0	7	14	1	0	22
Vasculopatias	2	4	14	0	0	20
Doenças do metabolismo e da nutrição	0	6	6	0	1	13
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	0	2	5	1	1	9

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	0	2	5	0	1	8
Doenças renais e urinárias	0	2	4	2	0	8
Afeções hepatobiliares	0	3	3	0	1	7
Perturbações do foro psiquiátrico	0	2	4	0	0	6
Doenças cardíacas	0	2	3	0	0	5
Doenças do sistema imunitário	0	0	2	0	0	2
Afeções do ouvido e do labirinto	0	1	0	0	0	1
Doenças endócrinas	0	0	0	0	0	0
Total	4	244	338	20	49	655

(*) NE – Não especificado

3.2.1.6. Caracterização das RAM por Grau de Gravidade

A tabela 10 resume a análise das 655 RAM, a partir da qual é possível verificar que 619 (94,5%) foram consideradas graves e 36 (5,5%) não graves. Os três principais SOC com maior número de RAM consideradas graves e não graves correspondem a “doenças do sangue e do sistema linfático” (167 RAM graves e 4 não graves), seguindo-se o SOC “exames complementares de diagnóstico” (112 RAM graves e 7 não graves) e o SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” (68 RAM graves e 15 não graves). Os resultados individuais obtidos para cada radiofármaco encontram-se sistematizados na secção anexos, tabela 34 a 36).

Tabela 10. Caracterização das RAM por SOC Distribuídas por Grau de Gravidade, na Europa

SOC	Grave	Não Grave	Total
Doenças do sangue e do sistema linfático	167	4	171
Exames complementares de diagnóstico	112	7	119
Perturbações gerais e alterações no local de administração	68	15	83
Doenças gastrointestinais	50	1	51
Infeções e infestações	33	0	33

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	29	1	30
Doenças do sistema nervoso	27	0	27
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	25	1	26
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	25	0	25
Vasculopatias	17	1	18
Doenças do metabolismo e da nutrição	16	0	16
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	10	2	12
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	8	3	11
Doenças renais e urinárias	8	0	8
Afeções hepatobiliares	7	0	7
Perturbações do foro psiquiátrico	6	0	6
Doenças cardíacas	5	0	5
Doenças do sistema imunitário	4	1	5
Afeções do ouvido e do labirinto	1	0	1
Doenças endócrinas	1	0	1
Total	619 (94,5%)	36 (5,5%)	655 (100,0%)

3.2.1.7. Caracterização das RAM por *Outcome*

De acordo com a tabela 11, dos 245 casos reportados, 64 (26,1%) casos foram considerados fatais, 133 (54,3%) não fatais, 39 (15,9%) não especificados e 9 (3,7%) ambíguos.

Desses 245 casos, cerca de 22,9% dos casos fatais dizem respeito a indivíduos do sexo masculino e à faixa etária dos 65 aos 85 anos (14,3%) (tabelas 12 e 13, respetivamente).

Tabela 11. Caracterização das RAM por outcome

	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	¹⁸⁶ Re	Total
Fatal	53 (21,6%)	11 (4,5%)	0 (0,0%)	64 (26,1%)
Não Fatal	86 (35,1%)	28 (11,4%)	19 (7,8%)	133 (54,3%)
Não Especificado	23 (9,4%)	14 (5,7%)	2 (0,8%)	39 (15,9%)
Ambíguo	9 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (3,7%)
Total	171 (69,8%)	53 (21,6%)	21 (8,6%)	245 (100,0%)

Tabela 12. Caracterização das RAM por outcome e género

	Feminino	Masculino	NE (*)	Total
Fatal	7 (2,9%)	56 (22,9%)	1 (0,4%)	64 (26,1%)
Não Fatal	51 (20,8%)	74 (30,2%)	8 (3,3%)	133 (54,3%)
NE(*)	15 (6,1%)	23 (9,4%)	1 (0,4%)	39 (15,9%)
Duvidoso	4 (1,6%)	5 (2,0%)	0 (0,0%)	9 (3,7%)
Total	77 (31,4%)	158 (64,5%)	10 (4,1%)	245 (100,0%)

(*) NE – Não especificado

Tabela 13. Caracterização das RAM por outcome e faixa etária

	12-17 Anos	18-64 Anos	65-85 Anos	>85 Anos	NE (*)	Total
Fatal	0 (0,0%)	21 (8,6%)	35 (14,3%)	1 (0,4%)	7 (2,9%)	64 (26,1%)
Não Fatal	0 (0,0%)	53 (21,6%)	61 (24,9%)	5 (2,0%)	14 (5,7%)	133 (54,3%)
NE(*)	2 (0,8%)	12 (4,9%)	13 (5,3%)	1 (0,4%)	11 (4,5%)	39 (15,9%)
Duvidoso	0 (0,0%)	4 (1,6%)	4 (1,6%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	9 (3,7%)
Total	2 (0,8%)	90 (36,7%)	113 (46,1%)	8 (3,3%)	32 (13,1%)	245 (100,0%)

(*) NE – Não especificado

3.2.2. VigiAccess

3.2.2.1. Caracterização das Notificações

3.2.2.1.1. Número de casos notificados por ano

De acordo com o gráfico 2, foram realizadas notificações de RAM para os radiofármacos ^{89}Sr e ^{153}Sm entre 1991 e 2020, num total de 306 notificações. Os dados recolhidos estão sistematizados na tabela 37, secção anexos. Não foram encontrados dados para o $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$.

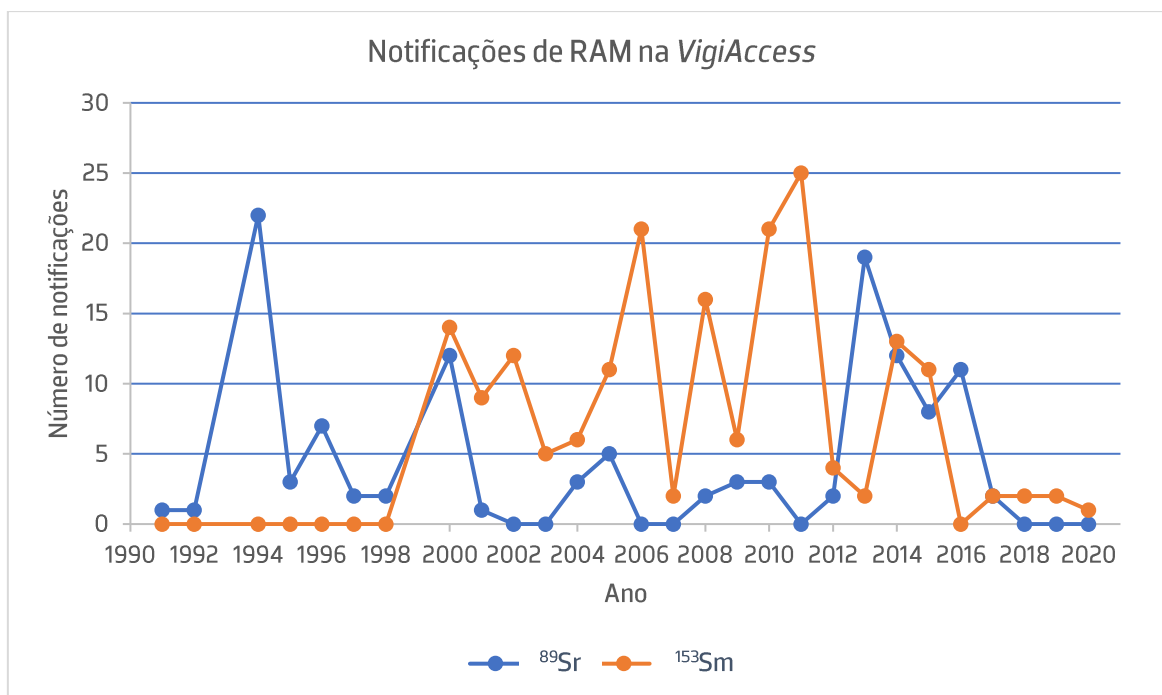


Gráfico 2. Número de casos por ano, com base na VigiAccess

Os dados apresentados na tabela 14 revelam que aproximadamente 61,1% das notificações realizadas neste período tiveram como origem notificadores no continente americano (187 RAM). A Europa surge em segundo lugar com 21,2% das notificações (65 RAM), seguida pela Ásia com 17,6% (54 RAM).

Tabela 14. Distribuição geográfica das RAM, com base na VigiAccess

Continente	^{89}Sr	^{153}Sm	Total
Europa	12 (9,9%)	53 (28,6%)	65 (21,2%)
América	55 (45,5%)	132 (71,4%)	187 (61,1%)
Ásia	54 (44,6%)	0 (0,0%)	54 (17,6%)
Total	121 (39,5%)	185 (60,5%)	306 (100,0%)

3.2.2.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM

3.2.2.2.1. Género

O número de casos totais, por género, com base na *VigiAccess*, está discriminado na tabela 15, sendo que o género masculino representa 73,5% das notificações de RAM, em todo o mundo, no período em estudo.

Tabela 15. Número de casos totais por género, com base na *VigiAccess*

Género	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	Total
Feminino	36 (29,8%)	37 (20,0%)	73 (23,9%)
Masculino	83 (68,6%)	142 (76,8%)	225 (73,5%)
Não especificado	2 (1,7%)	6 (3,2%)	8 (2,6%)
Total	121 (39,5%)	185 (60,5%)	306 (100,0%)

3.2.2.2.2. Faixa Etária

O número de casos totais, por faixa etária, com base na *VigiAccess*, está discriminado na tabela 16. A faixa etária predominante nas notificações de casos corresponde a 45-64 anos (88 casos), representando 28,8% dos casos totais, seguindo-se da faixa etária 65-74 anos (81 casos) que representa 26,5% dos casos.

Tabela 16. Número de casos totais por faixa etária, com base na *VigiAccess*

Faixa etária	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	Total
28 dias a 23 meses	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1 (0,3%)
2-11 anos	1 (0,8%)	1 (0,5%)	2 (0,7%)
12-17 anos	0 (0,0%)	5 (2,7%)	5 (1,6%)
18-44 anos	5 (4,1%)	6 (3,2%)	11 (3,6%)
45-64 anos	43 (35,5%)	45 (24,3%)	88 (28,8%)
65-74 anos	37 (30,6%)	44 (23,8%)	81 (26,5%)
≥ 75 anos	29 (24,0%)	32 (17,3%)	61 (19,9%)
Não especificado	6 (5,0%)	51 (27,6%)	57 (18,6%)
Total	121 (39,5%)	185 (60,5%)	306 (100,0%)

3.2.2.3. Caracterização Total das RAM

Verificou-se que a grande maioria dos casos notificados continha mais do que uma RAM associada, pelo que os dados foram analisados com o intuito de atribuir os respetivos SOC a cada RAM. No total, verificou-se a existência de 306 notificações de casos e 659 RAM.

Da análise dos dados obtidos, resultou a tabela 17, que resume a informação sobre os principais SOC com RAM reportadas para o ^{89}Sr e ^{153}Sm . Os três SOC com mais RAM associadas pertencem às seguintes categorias: “doenças do sangue e sistema linfático” (132 RAM, 20,0%), “perturbações gerais e alterações no local de administração” (103 RAM, 15,6%) e “exames complementares de diagnóstico” (64 RAM, 9,7%).

Relativamente ao ^{89}Sr , o número de RAM por SOC está representado na tabela 38 (secção anexos) e o SOC com mais RAM é “doenças do sangue e sistema linfático” (64 RAM no total, 28,0%), sendo as RAM mais frequentes a anemia, trombocitopenia e pancitopenia (ver secção anexos, figura 2). Segue-se o SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” (37 RAM no total, 16,0%), cujas principais RAM são morte, pirexia e arrepios (ver secção anexos, figura 3). Com cerca de 13,0% das RAM está o SOC “exames complementares de diagnóstico” (29 RAM no total) e as principais RAM deste são contagens de plaquetas e glóbulos brancos baixas (ver secção anexos, figura 4). Os restantes SOC estão descritos em anexo, assim como as restantes RAM associadas (ver secção anexos, figuras 5 a 19).

O número de RAM reportadas para o ^{153}Sm , por SOC, está representado na tabela 39 (secção anexos). O SOC com mais RAM é “doenças do sangue e sistema linfático” (68 RAM no total, 15,9%) sendo a trombocitopenia, a anemia e pancitopenia as principais RAM reportadas (ver secção anexos, figura 20). O SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” (66 RAM no total) representa 15,4% das RAM, sendo as principais RAM reportadas morte, dor e fraqueza muscular (ver secção anexos, figura 21). De seguida, surge o SOC “exames complementares de diagnóstico” que representa 8,2% das RAM reportadas (35 RAM no total), nomeadamente, contagem baixa de plaquetas, hemoglobina e glóbulos brancos (ver secção anexos, figura 22). Os restantes SOC estão descritos em anexo, assim como as restantes RAM associadas (ver secção anexos, figuras 23 a 40).

Tabela 17. Número de RAM por SOC., com base na VigiAccess

SOC	Nº RAM	%
Doenças do sangue e sistema linfático	132	20,0%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	103	15,6%
Exames complementares de diagnóstico	64	9,7%
Doenças do sistema nervoso	45	6,8%
Doenças gastrointestinais	45	6,8%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	35	5,3%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	31	4,7%
Infeções e infestações	28	4,2%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	28	4,2%
Vasculopatias	24	3,6%
Doenças do metabolismo e da nutrição	23	3,5%
Doenças cardíacas	21	3,2%
Doenças renais e urinárias	19	2,9%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	16	2,4%
Perturbações do foro psiquiátrico	13	2,0%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	12	1,8%
Afeções hepatobiliares	9	1,4%
Afeções oculares	4	0,6%
Doenças do sistema imunitário	3	0,5%
Afeções congénitas, familiares e genéticas	1	0,2%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	0,2%
Doenças dos órgãos genitais e da mama	1	0,2%
Procedimentos cirúrgicos e médicos	1	0,2%
Total de RAM	659	100,0%

3.2.3. FEDRA

3.2.3.1. Caracterização das Notificações

3.2.3.1.1. Número de casos notificados por ano

De acordo com a tabela 18, entre 2001 e 2015, em Espanha, foram realizadas 9 notificações de casos para os radiofármacos ^{89}Sr , ^{153}Sm e ^{186}Re . Para o ^{188}Re não foram encontrados dados.

Tabela 18. Número de casos por ano em Espanha

	^{89}Sr	^{153}Sm	^{186}Re	Total
2001	1	-	-	1
2003	-	1	-	1
2006	-	3	-	3
2010	-	-	2	2
2014	-	1	-	1
2015	-	1	-	1
Total	1	6	2	9

3.2.3.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM

3.2.3.2.1. Género

De acordo com os dados apresentados na tabela 19, o género masculino foi o género predominante nas notificações de casos em análise, representando 77,8% dos casos. Em contraste com estes dados, verificou-se a predominância do género feminino nas notificações de casos do ^{186}Re .

Tabela 19. Número de Casos Totais por Género em Espanha

	^{89}Sr	^{153}Sm	^{186}Re	Total
Masculino	1 (11,1%)	6 (66,7%)	0 (0,0%)	7 (77,8%)
Feminino	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)
Total	1 (11,1%)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)

3.2.3.2. Faixa Etária

A faixa etária predominante nas notificações de casos, em Espanha, corresponde a 18-65 anos (6 casos), representando 66,7% dos casos totais apresentados na tabela 20.

Tabela 20. Número de casos totais por faixa etária, em Espanha

	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	¹⁸⁶ Re	Total
18-65 anos	0 (0,0%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	6 (66,7%)
> 65 anos	1 (11,1%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	2 (22,2%)
Não especificado	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (11,1%)
Total	1 (11,1%)	6 (66,7%)	2 (22,2%)	9 (100,0%)

3.2.3.3. Caracterização do notificador

De acordo com a análise dos dados obtidos, representados no gráfico 3, 100,0% das notificações de casos, em Espanha, foram realizados por profissionais de saúde.

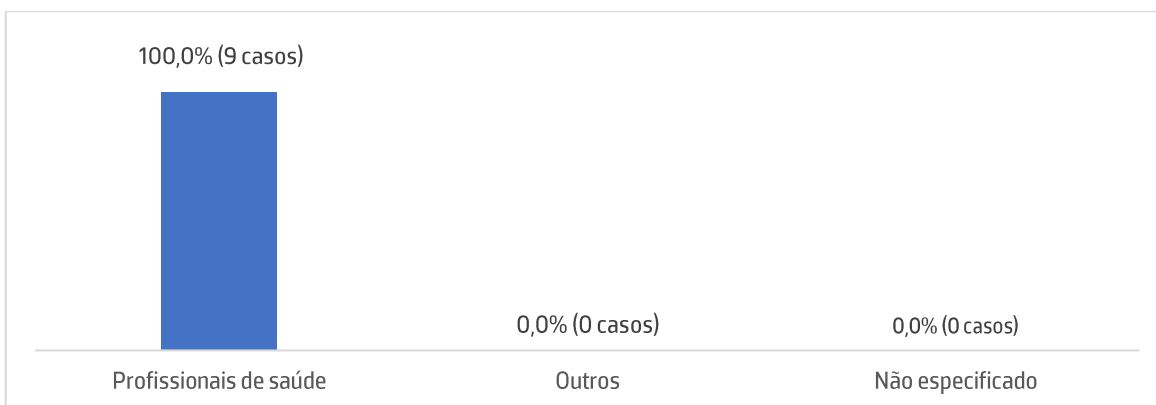


Gráfico 3. Número de casos totais por tipo de notificador, em Espanha.

3.2.3.4. Caracterização Total das RAM

À semelhança do que aconteceu com a informação obtida noutras bases de dados, verificou-se que os casos notificados continham mais do que uma RAM associada, pelo que os dados foram analisados com o intuito de atribuir os respetivos SOC a cada RAM. No total, verificou-se a existência de 9 notificações de casos e 14 RAM, de acordo com a tabela 21.

Tabela 21. Número de casos e RAM por radiofármaco, em Espanha

Radiofármaco	Número de Casos	Número de RAM
⁸⁹ Sr	1	1
¹⁵³ Sm	6	11
¹⁸⁶ Re	2	2
Total	9	14

Da análise dos dados obtidos, resultou a tabela 22, que resume a informação sobre os principais SOC com RAM reportadas para o ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm e ¹⁸⁶Re. O SOC com mais RAM associadas é “Doenças do sangue e sistema linfático” (4 RAM no total, 28,6%), cuja principal RAM notificada foi a trombocitopenia. Depois segue-se o SOC “doenças renais e urinárias” (3 RAM no total, 21,4%), onde as RAM notificadas foram hematúria e retenção urinária. Cerca de 14,3% das RAM pertencem aos SOC “doenças do sistema nervoso” e “Doenças gastrointestinais” (4 RAM no total) e cerca de 7,1% das RAM pertencem aos SOC “doenças respiratórias, torácicas e do mediastino”, “vasculopatias” e “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”.

Tabela 22. Número total de RAM por SOC, em Espanha

Descrição RAM	SOC	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	¹⁸⁶ Re	Nº RAM	%
Trombocitopenia	Doenças do sangue e sistema linfático	1	3	0	4	28,6%
Hematúria	Doenças renais e urinárias	0	2	0	3	21,4%
Retenção urinária		0	1	0		
Hemorragia cerebral	Doenças do sistema nervoso	0	1	0	2	14,3%
Hemorragia subaracnoide		0	1	0		
Obstrução intestinal	Doenças gastrointestinais	0	1	0	2	14,3%
Vómitos		0	1	0		
Depressão respiratória	Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	0	1	0	1	7,1%

Cianose	Vasculopatias	0	0	1	1	7,1%
Descoloração da pele	Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	0	0	1	1	7,1%

3.2.3.5. Caracterização das RAM por Faixa Etária

A informação recolhida na base dados FEDRA estava agrupada por SOC, não sendo possível obter dados individuais de cada caso. Desta forma, a caracterização das RAM por faixa etária apresentada não discrimina este parâmetro individualmente, mas sim por SOC.

A faixa etária do 18-65 anos é a que apresenta mais RAM associadas ao SOC “doenças do sangue e do sistema linfático” (2 RAM); esta faixa etária está igualmente distribuída por todos os outros SOC (1 RAM em cada). A faixa etária >65 anos apresenta 1 RAM no SOC “doenças do sangue e sistema linfático” e 1 RAM no SOC “doenças renais e urinárias” e existem ainda 2 RAM cuja faixa etária não foi especificada para os SOC “doenças do sangue e sistema linfático” e “doenças do sistema nervoso”, conforme apresentado na tabela 23.

Tabela 23. Caracterização das RAM por SOC Distribuídas por Faixa Etária, em Espanha

SOC	18-65 Anos	> 65 Anos	NE (*)	Total
Doenças do sangue e do sistema linfático	2	1	1	4
Doenças renais e urinárias	1	1	-	2
Doenças do sistema nervoso	1	-	1	2
Doenças gastrointestinais	1	-	-	1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	1	-	-	1
Vasculopatias	1	-	-	1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1	-	-	1

(*) NE – Não especificado

3.2.3.6. Caracterização das RAM por Grau de Gravidade

À semelhança da caracterização das RAM por faixa etária, a informação recolhida na base dados FEDRA estava agrupada por SOC, não sendo possível obter dados individuais de cada

caso. Desta forma, a caracterização das RAM por grau de gravidade apresentada não discrimina este parâmetro individualmente, mas sim por SOC.

O principal SOC com maior número de RAM consideradas graves corresponde a “doenças do sangue e do sistema linfático” (4 RAM), seguindo-se os SOC “doenças renais e urinárias” e “doenças do sistema nervoso” (2 RAM cada). O único SOC com 1 RAM não grave é o SOC “vasculopatias”. Os dados analisados encontram-se na tabela 24.

Tabela 24. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade, em Espanha

SOC	Grave	Não Grave	Total
Doenças do sangue e do sistema linfático	4	-	4
Doenças renais e urinárias	2	-	2
Doenças do sistema nervoso	2	-	2
Doenças gastrointestinais	1	-	1
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	1	-	1
Vasculopatias	-	1	1
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1	-	1

3.2.4. INFARMED

Nos dados disponibilizados pelo INFARMED, disponíveis na secção anexos, figura 43, não havia nenhuma notificação de reações adversas para os radiofármacos em estudo.

4. Discussão

4.1. Revisão Sistemática da Literatura

Comparativamente a outros câncros, como o mieloma ou o cancro do pulmão, as metástases ósseas podem manifestar-se em aproximadamente 50% das mulheres com cancro da mama, o cancro mais prevalente nas mulheres, e em cerca de 80% dos pacientes com carcinoma da próstata, o segundo mais frequente nos homens (Gdowski *et al.*, 2017). Na maioria dos casos, o envolvimento da matriz e a infiltração medular estão intimamente relacionados. O fenómeno da dor é causado diretamente pela invasão tumoral. Depois de exploradas as opções tradicionais cirúrgicas e/ou não radiológicas, quase metade dos pacientes continua a sentir dor óssea significativa. Uma opção terapêutica que merece destaque é fornecida pela radioterapia metabólica (Lepareur *et al.*, 2019).

Nos últimos 20 anos, uma variedade de radiofármacos que podem ser usados para fornecer radiação a locais ósseos metastáticos têm sido desenvolvidos, nomeadamente, ^{89}Sr (Metastron®), ^{153}Sm -EDTMP (Quadramet®), ^{186}Re -HEDP e ^{188}Re -HEDP. O ^{89}Sr é utilizado devido ao seu tropismo natural para o osso, mimetizando os catiões Ca^{2+} , enquanto o ^{153}Sm e o $^{186}\text{Re}/^{188}\text{Re}$ são utilizados como fosfonatos (EDTMP = etilenodiaminotetrametileno fosfonato e HEDP = hidroxietilideno difosfonato), que são moléculas com forte afinidade pelo cálcio presentes no osso em crescimento ativo (Lepareur *et al.*, 2019).

Os estudos selecionados indicam que estes fármacos podem proporcionar alívio sintomático e seguro de metástases ósseas dolorosas e, na maioria dos casos, a toxicidade hematológica foi reversível, mesmo em pacientes idosos e gravemente debilitados (Ashamalla *et al.*, 2009; Baziotis *et al.*, 1998; Beiki *et al.*, 2015; Cheng *et al.*, 2011; Collins *et al.*, 1993; Dafermou *et al.*, 2001; J. M. de Klerk, Zonnenberg, *et al.*, 1996; S. R. Hesslewood, 1996; Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2001; Liepe *et al.*, 2000, 2003, 2005; Liepe & Kotzerke, 2007; Maxon *et al.*, 1990; Palmedo *et al.*, 2000; Ribera, 2013; Shinto *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2003). Existe também evidência sobre resultados secundários de melhoria na qualidade de vida dos pacientes e no bem-estar geral dos mesmos. Os estudos de Collins *et al.* (1993), Baziotis *et al.* (1998) e Zhang *et al.* (2004) demonstraram uma redução na necessidade de analgésicos para controlo da dor dos pacientes, assim como o trabalho de Kraeber-Bodéré *et al.* (2000) demonstrou uma melhoria na qualidade de vida dos mesmos, nomeadamente na melhoria do sono e no aumento da atividade após 65% das administrações intravenosas.

O estudo de caso de Klerk *et al.* (1996) descreve uma reação adversa pouco comum que é a neuropatia craniana transitória após o tratamento com $^{186}\text{Re-HEDP}$ e a explicação para esta reação pode ser a lesão direta por radiação dos nervos cranianos circundados por tecido ósseo metastático. Embora a neuropatia craniana transitória seja uma reação incomum após o tratamento com radiofármacos, os médicos devem estar cientes desta complicação ao tratar pacientes com $^{186}\text{Re-HEDP}$.

A exacerbação transitória da dor é uma reação que alguns estudos constataram que ocorria com os seus pacientes, após a administração dos radiofármacos (Baziotis *et al.*, 1998; Beiki *et al.*, 2015; Berger *et al.*, 2012; Cheng *et al.*, 2011; Dafermou *et al.*, 2001; Kraeber-Bodéré *et al.*, 2000; Li *et al.*, 2001; Liepe *et al.*, 2003, 2005; Liepe & Kotzerke, 2007; Maxon *et al.*, 1990; Palmedo *et al.*, 2000; Shinto & Knapp, 2017; Zhang *et al.*, 2003). Existem diferentes explicações para este fenómeno. Dafermou *et al.* (2001) sugeriu que este fenómeno de exacerbação da dor seria preditivo da eficácia da terapêutica com radionuclídeos. No seu estudo, os pacientes com exacerbação da dor mostraram uma taxa de resposta favorável ligeiramente menor em comparação com aqueles que não experimentaram essa reação. Esta diferença pode ser devida ao conhecido componente psicológico da dor e a alguma variabilidade individual no limiar da dor. Shinto *et al.* (2018) explica que este fenómeno provavelmente está relacionado com reações inflamatórias transitórias que modificam as pressões intratumorais. No seu estudo, as reações agudas ocorreram em mais da metade dos pacientes e podem ser devidas à consciência do paciente sobre o provável agravamento a curto prazo da dor óssea, maior dose administrada ou maiores flutuações ao nível da dor. Apesar deste facto, os autores mostraram que as reações exacerbadas podem ser controladas por agentes analgésicos ou esteroides, são reversíveis e não são preditivas da palição da dor.

A dor é um dos sintomas mais comuns e angustiantes presente no dia-a-dia de doentes com cancro avançado. O desafio da palição da dor é alcançar alívio efetivo com efeitos adversos mínimos. Vários estudos utilizando radiofármacos para palição da dor de metástases ósseas foram publicados e mostraram que os quatro radiofármacos (^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re e ^{188}Re) apresentaram resultados muito semelhantes quanto ao alívio da dor após o tratamento, diminuição do consumo de analgésicos, efeitos adversos no momento de administração, toxicidade hematológica e progressão da doença após o tratamento. Concluindo, o uso de radiofármacos para alívio da dor parece ser seguro e uma alternativa aos

tratamentos existentes, porém são necessários mais estudos para avaliar a segurança e toxicidade.

4.2. Estudo Observacional Descritivo Transversal

4.2.1. Caracterização das Notificações

Os dados recolhidos na base de dados *EudraVigilance*, para os radiofármacos em estudo, oscilam entre 2005 e 2022. A inexistência de notificações anteriores a 2005 pode estar relacionada com o facto de a EMA só ter tornado operacional esta base de dados em dezembro de 2001, apesar de existirem dados sobre a utilização dos radiofármacos, nomeadamente do ^{89}Sr , que remontam a 1942 (Manafi-Farid *et al.*, 2020; Postigo *et al.*, 2018).

Os primeiros casos de RAM reportadas na *EudraVigilance* ocorreram em 2005 para o ^{89}Sr (1 notificação), em 2007 para o ^{153}Sm (2 notificações) e em 2010 para o ^{186}Re (2 notificações) – ver secção anexos, tabelas 25 a 27. O período entre 2008 e 2015 foi quando ocorreu um maior número de notificações de casos, com uma média de 28 notificações por ano. Em 2008, verifica-se um aumento significativo de notificações de casos, relativamente ao ano anterior, de 4 para 43 notificações. Ao analisar estes números, supõe-se que uma possível explicação para esta ocorrência é a publicação de *guidelines* em 2008 sobre a utilização de radiofármacos, que possam ter motivado indiretamente os notificadores a realizarem mais notificações (European Medicines Agency, 2008; Verbruggen *et al.*, 2008). O maior número de notificações realizadas em 2014, dentro do EEE, pode estar relacionado com a entrada em vigor, em 2012, da legislação que incluiu os doentes e cidadãos em geral como potenciais notificadores de RAM (Pêgo *et al.*, 2019). Um estudo realizado por Banovac *et al.* (2017), com o objetivo de comparar o número de notificações nos três anos anteriores e nos três anos posteriores à entrada em vigor desta legislação, concluiu que o número de notificações de RAM aumentou. Entre 2016 e 2022, o número de notificações diminuiu significativamente, sendo que uma possível explicação para o menor número de notificações nos anos de 2020 a 2022 possa estar relacionada com a pandemia COVID-19, que impediu o acesso a cuidados de saúde de milhões de pessoas. Durante a pandemia, e uma vez que os doentes com cancro eram mais suscetíveis a este vírus, devido ao seu sistema imunitário debilitado, as indicações para alívio da dor tinham como primeira linha de tratamento a utilização de medicação analgésica, reservando os tratamentos com radiofármacos para os doentes em que não havia

outra opção terapêutica (Rinaldi *et al.*, 2020). De uma forma global, a origem das notificações é predominantemente de fora do EEE.

Relativamente aos dados recolhidos na base de dados *VigiAccess*, apenas foram encontradas notificações de casos para o ^{89}Sr e ^{153}Sm , entre 1991 e 2020, sendo que a primeira notificação relativa ao ^{89}Sr data de 1991 e as primeiras notificações para o ^{153}Sm ocorreram no ano 2000. Em 1994, existe um pico de notificações relativas ao ^{89}Sr (22 notificações) e o período entre 2000 e 2015, foi quando, de uma forma geral, ocorreu maior número de notificações (15 notificações por ano), nomeadamente, no ano 2000 (26 notificações) e 2011 e 2014 com 25 notificações, cada. O maior número de notificações constatado a partir do ano 2000 pode estar relacionado com a disponibilização *online* da *VigiBase*, em 2003, permitindo uma melhor comunicação entre os prescritores e os centros de farmacovigilância, de acordo com o relatório *Uppsala* nº 21 (2003). A nível mundial, o continente americano representa 61,1% da origem das notificações. Este facto poderá estar relacionado com a existência de um grande número de empresas farmacêuticas nos Estados Unidos, que também contribuem para a realização de notificações de RAM (Ellis, 2016).

No que diz respeito aos dados recolhidos na base de dados FEDRA, verificou-se a existência de notificações de casos entre 2001 e 2015, sendo que o ^{153}Sm é o radiofármaco com mais notificações neste período (6 notificações num total de 9). No ano de 2006 foi quando se registou um maior número de notificações (3 notificações). Uma possível explicação para a ocorrência de mais notificações de casos em 2006 poderá estar relacionada com uma maior sensibilização dos profissionais de saúde para a necessidade de notificar reações adversas, através de eventos decorridos nesse ano em Espanha, nomeadamente, "Cursos de *EudraVigilance*" e "VI Jornadas de Farmacovigilância" (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, 2006).

No caso de Portugal, não existem RAM reportadas para os radiofármacos em estudo, segundo dados obtidos através do INFARMED, que contemplam RAM reportadas de radiofármacos desde 2011 (ver secção anexos, figura 41).

Relativamente ao ^{188}Re , não foram encontrados dados disponíveis nas bases de dados consultadas. Uma possível explicação para a ausência de notificações relativas a este radiofármaco pode ser o facto do ^{188}Re não ter uma apresentação comercial, estando dependente de questões regulamentares e de disponibilidade de reatores para a sua produção

(Shinto & Knapp, 2017). O ^{188}Re tem sido utilizado predominantemente em ensaios clínicos (Liepe *et al.*, 2022).

Relativamente ao ^{89}Sr , verifica-se, a partir dos dados da tabela 25, que a partir de 2016 ocorreu uma quebra acentuada no número de notificações realizadas na Europa. Este facto pode estar relacionado com a sua revogação e também com o facto do surgimento de alternativas mais vantajosas, como por exemplo, outros radiofármacos para a mesma indicação que emitam raios γ capazes de serem detetados em imagiologia (Liepe *et al.*, 2022).

Apesar dos radiofármacos em estudo serem considerados seguros, o facto do número de notificações de RAM não ser muito elevado, pode estar relacionado com a subnotificação, inerente à notificação voluntária, podendo ocorrer uma subestimação da verdadeira frequência de RAM (Pinto *et al.*, 2018; Schreuder *et al.*, 2021). As razões para a subnotificação de RAM incluem aspetos como a falta de tempo do notificador, relação causal pouco clara com o medicamento, incerteza sobre a forma de notificar e consciencialização inadequada sobre os benefícios da notificação (Hazell & Shakir, 2006; Stergiopoulos *et al.*, 2016). As RAM que ocorrem após o uso de radiofármacos também podem passar despercebidas, pois podem ocorrer após a saída do paciente do departamento de medicina nuclear e geralmente não há contacto de acompanhamento entre esse departamento e o paciente (Schreuder *et al.*, 2021).

4.2.2. Caracterização demográfica da população afetada pelas RAM

Com a análise dos dados obtidos nas tabelas 5, 15 e 19 verificou-se que, de uma forma geral, existe uma predominância nas notificações de casos do sexo masculino (163 em 245 casos na *EudraVigilance*, 225 em 306 casos na *VigiAccess* e 7 em 9 casos na FEDRA). Uma explicação possível para estes resultados é o facto de a maior parte das notificações de casos obtidas serem relativas ao ^{89}Sr (473 num total de 655 RAM) que tem como indicação terapêutica principal a palição da dor provocada por metástases ósseas secundárias ao cancro da próstata e, como tal, ser mais administrado a indivíduos do sexo masculino que podem vir a manifestar RAM (INFARMED I.P., 2014). Contudo, nas notificações de casos do ^{186}Re existem mais notificações associadas ao sexo feminino (17 em 21 casos na *EudraVigilance* e 2 casos no total na FEDRA). O ^{186}Re está indicado para o tratamento paliativo da dor de metástases ósseas provenientes de cancros da mama e próstata, sendo que no caso do cancro da mama, a taxa de resposta ronda os 92% (Lam *et al.*, 2004). Apenas 0,5 a 1% dos casos de cancro da mama ocorrem nos homens (World Health Organization, 2023a). Desta

forma, provavelmente o ^{186}Re é mais utilizado em mulheres, daí o maior número de notificações relativas ao sexo feminino. Em contraste com estes dados, estão os resultados obtidos por Laroche *et al.* (2015), num estudo realizado entre 1989 e 2013 sobre reações adversas a radiofármacos reportadas no sistema de farmacovigilância francês, em que 54,6% das RAM ocorreram no sexo feminino e 45,4% no sexo masculino. Os homens apresentam uma taxa de recorrência a cuidados de saúde primários 30% menor comparativamente às mulheres, e como tal, é expectável que as mulheres relatem mais RAM através deste canal, que podem ser posteriormente notificadas (Hunt *et al.*, 2011).

No que diz respeito à faixa etária, 46,1% das notificações de casos na *EudraVigilance* é referente a idades compreendidas entre os 65 e os 85 anos, seguindo-se a faixa etária dos 18 aos 64 anos (37,1%), de acordo com a tabela 6. Nas notificações encontradas na *VigiAccess*, a faixa etária predominante é dos 45 aos 64 anos (28,8% dos casos) seguindo-se a faixa etária dos 65 aos 74 anos (26,5% dos casos), conforme a tabela 16. No que diz respeito aos dados obtidos na base de dados FEDRA, a faixa etária predominante é entre os 18 e os 65 anos (8 casos em 9 no total), conforme a tabela 20. De acordo com as estatísticas mais recentes do Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) do Instituto Nacional do Cancro (INC), a idade média de um diagnóstico de cancro é de 66 anos (*National Cancer Institute*, 2021). Tendo em conta que os radiofármacos em estudo são utilizados no tratamento paliativo da dor de metástases ósseas associadas a alguns dos cancros com maior incidência, como o cancro da mama e da próstata, e que a idade média de diagnóstico é aos 66 anos, é expectável que o maior número de RAM ocorridas esteja presente nas faixas etárias encontradas. Segundo os resultados obtidos por Laroche *et al.* (2015) a idade média da população com RAM reportadas foi de 58 anos. No estudo de Saito *et al.* (2023), em que era avaliada a segurança da administração de ^{89}Sr , em doentes com metástases ósseas dolorosas associadas a cancro do pulmão, mama, útero, próstata e outros, a idade média dos pacientes era 68 anos (intervalo de idades entre 50 e 81 anos).

4.2.3. Caracterização do notificador

Os profissionais de saúde representam 88,6% dos notificadores de RAM, segundo a informação recolhida na *EudraVigilance* e 100,0% dos notificadores segundo a base de dados FEDRA (gráfico 1 e 3, respetivamente). Na *VigiAccess* não foi possível obter esta informação,

uma vez que a identificação do notificador não estava contemplada nas notificações de casos desta base de dados.

Estes resultados não são surpreendentes, uma vez que desde sempre a notificação de RAM esteve atribuída aos profissionais de saúde e são estes que mais reportam. Com a inclusão da população em geral como possíveis notificadores, desde 2012, na Europa, seria expectável obter um maior número total de notificações realizadas, uma vez que o objetivo da inclusão dos mesmos foi promover sistemas de farmacovigilância mais pró-ativos (Herdeiro *et al.*, 2006; Inácio *et al.*, 2017). Os dados recolhidos demonstram que, apesar das medidas de alargamento de realização de notificações espontâneas, o número de notificações obtidas não aumentou significativamente desde 2012, pelo contrário, a tendência foi invertida e o número de notificações diminuiu, especialmente a partir de 2015 (tabela 4). A realização de notificações espontâneas pela população em geral é um tema controverso, pois apesar de conferir um papel ativo aos utilizadores de medicamentos e permitir obter uma perspetiva diferente das RAM, mediante a sensibilidade individual dos pacientes, acarreta preocupação sobre a qualidade das notificações realizadas e eventuais reações exacerbadas ao relatar RAM já conhecidas (Inácio *et al.*, 2017).

4.2.4. Caracterização das RAM

De uma forma geral, o maior número de RAM reportadas para os radiofármacos em estudo pertencem ao SOC “doenças do sangue e do sistema linfático” (26,1% das RAM na *EudraVigilance*; 20% das RAM na *VigiAccess* e 28,6% na FEDRA), seguindo-se o SOC “perturbações gerais e alterações no local de administração” (12,7% na *EudraVigilance*; 15,6% na *VigiAccess*) e o SOC “exames complementares de diagnóstico” (18,2% na *EudraVigilance*; 9,7% na *VigiAccess*), conforme as tabelas 8, 17 e 22.

Os radiofármacos utilizados com fins terapêuticos, como é o caso dos radiofármacos em estudo, usados para o tratamento paliativo da dor de metástases ósseas, normalmente estão associados com reações adversas mais graves, devido ao facto de possuírem maior atividade, maior transferência de energia e poderem ser administrados em doses repetidas, comparativamente àqueles utilizados para fins de diagnóstico que normalmente provocam apenas reações alérgicas cutâneas, pois têm baixa atividade, menor transferência de energia e por norma são administrados apenas uma vez (Laroche *et al.*, 2015).

Com base no RCM do Metastron® os principais efeitos indesejáveis estão relacionados com doenças do sangue e do sistema linfático, nomeadamente, perda de medula óssea, incluindo trombocitopenia grave, leucopenia grave, hemoglobina reduzida ou redução de glóbulos vermelhos no sangue, e perturbações gerais e alterações no local de administração, nomeadamente, exacerbação transitória da dor (INFARMED I.P., 2014). Os dados obtidos neste estudo estão de acordo com o RCM do Metastron®, uma vez que, segundo a informação recolhida, as RAM mais reportadas foram anemia, depressão da medula óssea, coagulação intravascular disseminada, pancitopenia e trombocitopenia (ver secção anexos, gráfico 4 e figura 2); contagem baixa de plaquetas, glóbulos brancos e hemoglobina e tensão arterial baixa (ver secção anexos, gráfico 5 e figura 4); exacerbação da dor, nenhuma reação adversa codificada, pirexia, mal-estar geral e morte (ver secção anexos, gráfico 6 e figura 3). Os efeitos adversos reportados por Saito *et al.* (2023) incluem a exacerbação transitória da dor, facilmente controlada com a administração de analgésicos e leucopenia e anemia de grau II reversíveis. Finlay *et al.* (2005) verificou que os efeitos tóxicos associados ao ⁸⁹Sr são leves e reversíveis, sendo a toxicidade hematológica uma das reações adversas mais observadas. Furubayashi *et al.* (2015) esclareceu com o seu trabalho que o ⁸⁹Sr deve ser administrado antes que as metástases ósseas se disseminem, uma vez que foram obtidas respostas menos favoráveis e maior toxicidade em pacientes com doença em fase terminal.

As doenças do sangue e do sistema linfático representam 26,8% das RAM reportadas na *EudraVigilance* e 28,0% das RAM na *VigiAccess*; exames complementares de diagnóstico representam 23,0% das RAM reportadas na *EudraVigilance* e 13,0% na *VigiAccess* e as perturbações gerais e alterações no local de administração representam 12,9% das RAM reportadas na *EudraVigilance* e 16,0% na *VigiAccess* (tabela 28 e 38). Na FEDRA existiu apenas uma notificação de RAM para o ⁸⁹Sr que corresponde a doenças do sangue e do sistema linfático (tabela 22). A exacerbação transitória da dor é descrita por alguns autores como estando associada a uma resposta clínica favorável, podendo durar entre 2 e 4 dias após a administração do fármaco (Laing *et al.*, 1991). Contudo, esta associação é contraditória e Kraeber-Bodéré *et al.* (2000) concluiu com o seu trabalho que 23% dos 94 pacientes em estudo apresentaram uma exacerbação transitória da dor, porém não foi possível estabelecer uma correlação entre a ocorrência desta exacerbação e uma redução da dor óssea, uma vez que, quer os pacientes que tiveram a exacerbação transitória da dor, quer os que não tiveram, apresentaram redução da dor óssea.

De acordo com o RCM do Quadramet[®], os efeitos indesejáveis devidos à administração de ¹⁵³Sm mais comuns são a diminuição dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos e das plaquetas, sendo que foram notificados casos de hemorragia, tendo alguns deles sido graves; exacerbação da dor nos dias seguintes à administração do fármaco; reações de hipersensibilidade (Agência Europeia de Medicamento, 2015). A RAM mais reportada em todas as bases de dados foi a trombocitopenia (ver secção anexos, gráfico 23 e figura 20 e secção resultados, tabela 22). A toxicidade associada ao ¹⁵³Sm está relacionada com mielossupressão leve e transitória (Sartor, 2004). O estudo de Collins *et al.* (1993) revelou que a mielossupressão está relacionada com a dose utilizada, contudo outros fatores podem influenciar diferenças na toxicidade, nomeadamente a extensão das metástases e tratamentos prévios com radiação. Bayouth *et al.* (1994) encontrou uma correlação direta entre o aumento da dose de radiação e uma redução nos valores de plaquetas entre 7 e 79%, comparativamente a níveis pré-terapêuticos.

Os dados obtidos neste estudo estão de acordo com o RCM, uma vez que segundo a informação recolhida e analisada, as doenças do sangue e do sistema linfático representam 33,6% das RAM reportadas na *EudraVigilance* (tabela 29), 15,9% na *VigiAccess* (tabela 39) e 21,4% na FEDRA (tabela 22). Na *VigiAccess*, as perturbações gerais e alterações no local de administração representam 15,4% das RAM (tabela 39).

O SOC com maior percentagem de RAM associadas ao ¹⁸⁶Re corresponde a “Perturbações gerais e alterações no local de administração” e “Infeções e infestações”, com 19,6% cada, na *EudraVigilance* (tabela 30) e “vasculopatias” e “afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, com 7,1% cada, na FEDRA (tabela 22). Na *VigiAccess* não foram encontrados dados sobre RAM associadas ao ¹⁸⁶Re. As RAM mais reportadas foram a dor em geral e dor nas articulações no local da injeção e artrite séptica, respetivamente (ver secção anexos, gráfico 41 e 42). Klerk *et al.* (1996) realizou um ensaio clínico, de fase I, onde verificou que num total de 12 pacientes, 6 apresentaram uma exacerbação transitória da dor. Noutro ensaio clínico, de fase II, realizado por Pirayesh *et al.* (2013), não foram reportados efeitos adversos durante a administração do fármaco, sendo que ocorreu uma exacerbação transitória da dor em 63,2% dos pacientes, não havendo, no entanto, correlação entre esta exacerbação e resposta ao tratamento. Relativamente à artrite séptica, não foi possível encontrar na literatura informação que suporte a sua associação ao uso do ¹⁸⁶Re no tratamento paliativo da dor de metástases ósseas. A artrite séptica é uma inflamação articular secundária a uma etiologia infecciosa,

geralmente bacteriana, que no caso dos adultos afeta principalmente os joelhos, quando existe uma doença prévia (Momodu & Savaliya, 2023). Analisando com detalhe os formulários de notificações de RAM onde esta foi reportada, verificou-se que nos quatro casos notificados, a indicação para a qual o ^{186}Re foi utilizado foi radioterapia ao joelho (2 casos), osteoartrite (1 caso) e para realização de sinovectomia (1 caso). Segundo Chanet *et al.* (2005), a radioterapia é um fator de risco para o desenvolvimento de artrite séptica. Tendo em conta que este é um dos tratamentos de eleição para vários tipos de cancro, que podem vir a desenvolver metástases ósseas dolorosas e eventualmente necessitar de tratamento com radiofármacos, e havendo apenas suspeita de associação ao ^{186}Re nas RAM reportadas, não é possível estabelecer uma relação causal entre este efeito adverso e o ^{186}Re no tratamento paliativo da dor de metástases ósseas, sendo necessário mais estudos.

No que diz respeito aos dados disponibilizados na *EudraVigilance* para análise e caracterização das RAM, por SOC, por faixa etária, foi possível inferir que a faixa etária dos 65-85 anos é a que apresenta mais RAM, sendo que 96 das RAM pertence ao SOC “doenças do sangue e sistema linfático” (tabela 9). Na base de dados FEDRA os dados encontrados são escassos e mais abrangentes, contudo é possível verificar que a partir dos 18 e acima de 65 anos, o SOC com mais RAM é “doenças do sangue e sistema linfático” (tabela 23). Desta forma, a informação obtida é concordante com a informação disponível na literatura, já mencionada ao longo deste trabalho. Com os dados disponibilizados pela *VigiAccess*, não foi possível realizar esta análise, uma vez que a informação apresentada se encontra bastante sistematizada não sendo possível fazer o cruzamento de dados entre idade/RAM/SOC, ao contrário, por exemplo, da *EudraVigilance* que disponibiliza o formulário detalhado da notificação de RAM.

Quanto ao grau de gravidade, segundo os dados obtidos na *EudraVigilance* 94,5% das RAM foram consideradas graves (tabela 10). Na base de dados *VigiAccess* não foi possível obter essa informação quanto a este parâmetro e na base de dados FEDRA a informação relativa à gravidade estava agrupada por caso e SOC e não discriminada por cada RAM individualmente, sendo que apenas o SOC “vasculopatias” apresentava uma RAM não grave (tabela 24). Relativamente ao grau de gravidade individual de cada radiofármaco analisado, 94,9% das RAM reportadas para o ^{89}Sr , 95,4% para o ^{153}Sm e 88,2% para o ^{186}Re foram consideradas graves (tabelas 34 a 36). Os dados existentes na literatura não são concordantes com estas percentagens. Berger *et al.* (2012) verificou com o seu trabalho que,

entre 22 pacientes tratados com ^{153}Sm , apenas 1 manifestou complicações infecciosas graves, sendo que nenhum paciente apresentou toxicidade extra hematológica com risco de vida. Liepe & Kotzerke (2007) concluíram com o seu trabalho que o tratamento paliativo de metástases ósseas com os radiofármacos em estudo resultou apenas em efeitos leves e reversíveis. Uma explicação para os dados obtidos não concordantes com a literatura é o facto de os mesmos terem sido analisados da seguinte forma: com a informação obtida nos formulários disponibilizados na *EudraVigilance* considerou-se que a RAM era grave quando estava assinalada, relativamente à gravidade, como "*death=results in death; life threat. = life threatening; hospital. = requires hospitalization/prolongation of hospitalization; disability = results in disability/incapacity; congen. = congenital anomaly/birth defect*" e não grave quando estava assinalada como "*other = other medically important information; (blank) = non-serious*". Desta forma, e uma vez que a grande maioria das RAM tinha descrito algum tipo de gravidade, a percentagem de RAM graves é elevada. Assim sendo, mais estudos são necessários de forma a analisar de forma mais detalhada este parâmetro.

Dos 171 casos reportados para o ^{89}Sr disponíveis na *EudraVigilance*, 53 casos foram considerados fatais, 86 casos não fatais, 23 casos não especificados e 9 casos ambíguos (tabela 11). As outras bases de dados não contemplavam informação relativamente ao *outcome*. Os dados existentes na literatura não reportam muitos casos fatais. Leong *et al.* (1994) descreve o caso de um paciente que morreu na sequência de uma hemorragia, 36 dias após a administração do ^{89}Sr , contudo não foi estabelecida uma relação causal entre o fármaco e a morte do paciente. No estudo de Leland Rogers *et al.* (1998), com 60 pacientes com metástases ósseas disseminadas, apenas 3 pacientes apresentaram trombocitopenia grave e morreram 10, 12 e 16 semanas após a administração.

Dos 53 casos reportados para o ^{153}Sm , apenas 11 casos foram descritos como fatais, 28 casos não fatais e 14 casos não especificados (tabela 11). O estudo de Laroche *et al.* (2015) descreve que entre 1989 e 2013, em França, existiram 12 mortes associadas à utilização de radiofármacos, sendo que 1 delas estava associada ao ^{153}Sm . Berger *et al.* (2012) realizou um estudo com 22 pacientes e verificou que nenhuma morte relacionada com o tratamento com ^{153}Sm foi documentada.

Dos 21 casos reportados para o ^{186}Re , nenhum foi considerado fatal, sendo que 19 foram considerados não fatais e 2 casos não especificados (tabela 11). Minutoli *et al.* (2006) verificou através de um ensaio clínico que o ^{186}Re -HEDP aparenta ser seguro em pacientes com

metástases ósseas provenientes de vários tipos de cancro. Noutro ensaio clínico, Kolesnikov-Gauthier *et al.* (2000) concluíram que o ^{186}Re -HEDP fornece alívio sintomático seguro da dor em pacientes com cancro da próstata.

Em geral, foi possível concluir que 54,3% dos casos reportados não foram fatais, que o género masculino representa 22,9% das fatalidades e que a faixa etária dos 65 aos 85 anos representa 14,3% (tabelas 11 a 13). De salientar que alguns casos foram considerados como ambíguos pois continham mais do que uma RAM reportada e na descrição do *outcome* de cada uma constava informação contraditória, nomeadamente “recuperado” e “não recuperado”. Nos casos em que existia mais do que uma RAM em que pelo menos uma delas era considerada “fatal” foram considerados nos casos fatais. Desta forma, não foi possível estabelecer uma relação causal entre os radiofármacos em estudo e a fatalidade descrita no *outcome*, uma vez que na maior parte dos casos em que foram notificadas RAM fatais, existia a toma/administração concomitante com outros fármacos, havendo apenas suspeita de que poderia estar relacionado com o radiofármaco. Tendo em conta que os doentes oncológicos apresentam uma condição geral debilitada, a fatalidade pode ocorrer por diversas razões que não diretamente associadas à utilização de radiofármacos, pelo que mais estudos são necessários para avaliar este parâmetro assim como melhorar a qualidade da informação prestada nas notificações espontâneas realizadas, de forma otimizar análises futuras.

4. Limitações e Perspetivas Futuras

Na realização deste estudo existiram algumas limitações, nomeadamente na quantidade de estudos realizados onde fosse obtida informação para os radiofármacos em análise, no detalhe de informação obtida através das bases de dados *EudraVigilance*, *VigiAccess* e FEDRA e na falta de informação obtida através do INFARMED.

A dificuldade de encontrar estudos relacionados com reações adversas associadas aos radiofármacos em estudo forçou a aceitação de estudos de baixa qualidade (com menos de 10 casos relatados), mas que traziam informações não encontradas na restante literatura. Em alguns dos estudos obtidos, os dados fornecidos não contemplavam todos os critérios de elegibilidade, originando apenas uma seleção de 20 artigos para a realização da revisão sistemática da literatura. O nível de detalhe das RAM descritas nos vários estudos não era uniforme, tornando difícil entender em cada notificação que RAM foram reportadas.

Relativamente às notificações espontâneas analisadas através das bases de dados consultadas, é necessário reforçar que em muitos dos casos não foram apenas administrados os radiofármacos em análise, havendo em muitos deles, outros fármacos a serem administrados em simultâneo e, como tal, não é possível concluir com toda a certeza que as RAM reportadas foram devidas aos radiofármacos.

As bases de dados consultadas apresentavam algumas particularidades/limitações, nomeadamente:

- A EMA disponibiliza as informações contidas na *EudraVigilance*, de modo que os intervenientes, incluindo o público em geral, possam ter acesso a informações que as autoridades reguladoras europeias utilizam para rever a segurança dos medicamentos ou das substâncias ativas. Estas informações dizem respeito a efeitos secundários suspeitos, ou seja, acontecimentos clínicos que foram observados após a utilização de um medicamento, mas que não estão necessariamente relacionados com esse medicamento, nem são necessariamente causados por ele. Assim sendo, estas informações não devem ser interpretadas como indicando que o medicamento ou a substância ativa causa o efeito observado ou não é seguro de utilizar, sendo necessário realizar avaliações detalhadas e científicas de todos os dados disponíveis para chegar a conclusões sólidas relativamente aos benefícios e riscos de um medicamento (Agência Europeia do Medicamento, 2023);

- Os dados disponibilizados pelo INFARMED não continham qualquer RAM reportada referente aos radiofármacos em estudo, pelo que não foi possível retirar conclusões sobre o panorama nacional;
- A informação disponibilizada pela plataforma FEDRA encontra-se demasiado resumida, nomeadamente, os casos reportados estão agrupados por SOC, não havendo disponibilização das RAM reportadas e como tal não foi possível efetuar a caracterização das mesmas devidamente;
- Na base de dados *VigiAccess* não foi possível obter informação sobre o notificador, uma vez que essa informação não está disponível, assim como pelo facto de não existir informação detalhada sobre as RAM, nomeadamente faixa etária de cada uma, gravidade e *outcome*, não foi possível realizar essa análise.

O reduzido número de notificações de casos reportados também não permitiu concluir se é devido ao facto de não existirem RAM associadas ou se existem, mas não são notificadas. O facto de os radiofármacos serem utilizados na medicina nuclear, por profissionais desta área, pode ser uma explicação para a falta de realização de notificações espontâneas de RAM, uma vez que os mesmos podem não estar devidamente sensibilizados para a importância e necessidade de realização destas notificações, assim como podem não estar devidamente treinados para identificar reações adversas. Desta forma, é importante e necessário a realização de mais estudos para avaliar a relação entre a utilização de radiofármacos e o aparecimento de reações adversas e haver uma sensibilização maior, por parte dos sistemas de farmacovigilância, sobre a importância da realização das notificações espontâneas, incidindo sobre os serviços de medicina nuclear. A formação de base e contínua ao longo de todo o percurso profissional é também uma mais-valia para o exercício correto de funções de qualquer profissional de saúde e, neste caso em específico, a intercomunicação entre serviços de farmácia e medicina nuclear teria vantagem em ser otimizada, com o objetivo de melhorar a identificação de reações adversas e realização da sua notificação.

Outras necessidades que se tornaram evidentes com a realização deste trabalho foram a necessidade de realização de estudos sobre as práticas de notificação dos profissionais de medicina nuclear (médicos e técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica), assim como a necessidade de criação/validação de um questionário dedicado aos pacientes para estes poderem aferir sobre os efeitos adversos que os radiofármacos poderão ter neles próprios.

5. Conclusão

A literatura sobre estudos de farmacovigilância de radiofármacos, nomeadamente ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re e ^{188}Re , no tratamento paliativo de metástases ósseas é escassa. A realização deste trabalho demonstrou a existência de evidência de RAM associadas a estes radiofármacos, principalmente ao nível dos SOC “doenças do sangue e sistema linfático” e “perturbações gerais e alterações no local de administração”.

A análise de RAM induzidas por radiofármacos e reportadas nas bases de dados *EudraVigilance*, *VigiAccess* e FEDRA, entre 1991 e 2022, demonstra que o espectro de RAM reportadas é globalmente similar ao que está descrito na literatura para os radiofármacos em análise. De uma forma global, o SOC “doenças do sangue e sistema linfático” é o que abarca o maior número de RAM descritas; o género masculino é o mais afetado quanto ao aparecimento de RAM; a faixa etária onde surgem as RAM é bastante abrangente (dos 18 aos 85 anos) e os principais notificadores são os profissionais de saúde. Relativamente aos dados europeus, foi ainda possível apurar que 94,5% das RAM reportadas foram consideradas graves.

O facto de apenas terem sido reportadas 975 RAM, ao longo de 31 anos nas bases de dados analisadas confirma a subnotificação inerente à notificação espontânea e como tal, é de extrema importância que os profissionais de saúde e os próprios doentes estejam mais alerta e sejam mais participativos na realização destas notificações, de forma a cumprir o propósito da farmacovigilância.

Referências Bibliográficas

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2006). *Archivos de la categoría: 2006*. <https://www.aemps.gob.es/category/la-aemps/eventos/2006-eventos/>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019). *¿Quiénes somos?* <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/quienes-somos/>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2023). *Información sobre el acceso a los datos de FEDRA*. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-sobre-el-acceso-a-los-datos-de-fedra/>
4. Agência Europeia de Medicamento. (2015). *Quadramet - Resumo das Características do Medicamento*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/quadramet-epar-product-information_pt.pdf
5. Agência Europeia do Medicamento. (2011). *Perguntas e respostas relativas à revisão de medicamentos contendo bifosfonatos e fraturas de stress atípicas: EMA/288359/2011Rev1*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-review-bisphosphonates-atypical-stress-fractures_pt.pdf
6. Agência Europeia do Medicamento. (2023). *Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas*. <https://www.adrreports.eu/pt/index.html>
7. American Cancer Society. (2023, Março 10). *Bone Metastases*. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/advanced-cancer/bone-metastases.html>
8. Ashamalla, H., Cardoso, E., Macedon, M., Guirguis, A., Weng, L., Ali, S., Mokhtar, B., Ashamalla, M., & Panigrahi, N. (2009). Phase I Trial of Vertebral Intracavitary Cement and Samarium (VICS): Novel Technique for Treatment of Painful Vertebral Metastasis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 75(3), 836–842. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.060>

9. Bäckström, M., Mjörndal, T., & Dahlgqvist, R. (2004). Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *13*(7), 483–487. <https://doi.org/10.1002/pds.962>
10. Banovac, M., Candore, G., Slattery, J., Houyez, F., Haerry, D., Genov, G., & Arlett, P. (2017). Patient Reporting in the EU: Analysis of *EudraVigilance* Data. *Drug safety*, *40*(7), 629–645. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0534-1>
11. Bauman, G., Charette, M., Reid, R., & Sathya, J. (2005). Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, *75*(3), 258–270. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.03.003>
12. Bayouth, J. E., Macey, D. J., Kasi, L. P., & Fossella, F. V. (1994). Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, *35*(1), 63–69. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7505819>
13. Baziotis, N., Yakoumakis, E., Zissimopoulos, A., Gericola-Trapali, X., Malamitsi, J., & Proukakis, Ch. (1998). Strontium-89 Chloride in the Treatment of Bone Metastases from Breast Cancer. *Oncology*, *55*(5), 377–381. <https://doi.org/10.1159/000011881>
14. Beiki, D., Tajik, M., Haddad, P., Fallahi, B., Mohammad Arefpour, A., Mirzaei, H., Fard-Esfahani, A., Emami-Ardekani, A., & Eftekhari, M. (2015). Effectiveness and complications of 188Re-HEDP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases. *Iran J Nucl Med*, *23*(1), 44–48. <http://irjnm.tums.ac.ir>
15. Berger, M., Grignani, G., Giostra, A., Ferrari, S., Ferraresi, V., Tamburini, A., Cefalo, G., Carnevale-Schianca, F., Vassallo, E., Picci, P., Pagano, M., Aglietta, M., Pellerito, R. E., & Fagioli, F. (2012). 153Samarium-EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. *Annals of Oncology*, *23*(7), 1899–1905. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr542>
16. Biersack, H.-J., Palmedo, H., Andris, A., Rogenhofer, S., Knapp, F. F., Guhlke, S., Ezziddin, S., Bucerius, J., & von Mallek, D. (2011). Palliation and Survival After Repeated ¹⁸⁸Re-HEDP Therapy of Hormone-Refractory Bone Metastases of Prostate Cancer: A Retrospective Analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, *52*(11), 1721–1726. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.093674>

17. Bodei, L., Lam, M., Chiesa, C., Flux, G., Brans, B., Chiti, A., & Giammarile, F. (2008). EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(10), 1934–1940. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0841-y>
18. Chain, Y., & Illanes, L. (2015). *Radiofármacos en medicina nuclear - Fundamentos y aplicación clínica* (Universidad Nacional de La Plata, Ed.; 1ª). http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/46740/Documento_completo.pdf?sequence=1
19. Chanet, V., Soubrier, M., Ristori, J. M., Verrelle, P., & Dubost, J. J. (2005). Septic arthritis as a late complication of carcinoma of the breast. *Rheumatology*, 44(9), 1157–1160. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh691>
20. Cheng, A., Chen, S., Zhang, Y., Yin, D., & Dong, M. (2011). The tolerance and therapeutic efficacy of rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in advanced cancer patients with painful osseous metastases. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 26(2), 237–244. <https://doi.org/10.1089/cbr.2010.0873>
21. Coleman, R. E. (2004). Bisphosphonates: Clinical Experience. *The Oncologist*, 9(S4), 14–27. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90004-14>
22. Collins, C., Eary, J. F., Donaldson, G., Vernon, C., Bush, N. E., Petersdorf, S., Livingston, R. B., Gordon, E. E., Chapman, C. R., & Appelbaum, F. R. (1993). Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 34(11), 1839–1844. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229221>
23. Dafermou, A., Colamussi, P., Giganti, M., Cittanti, C., Bestagno, M., & Piffanelli, A. (2001). A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28(7), 788–798. <https://doi.org/10.1007/s002590100533>
24. D'angelo, G., Sciuto, R., Salvatori, M., Sperduti, I., Mantini, G., Maini, C. L., & Mariani, G. (2012). Targeted «bone-seeking» radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 56(6), 538–543. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358407>
25. Donato, H., & Donato, M. (2019). Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa*, 32(3), 227–235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>

26. Edwards, I. R., & Aronson, J. K. (2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, 356(9237), 1255–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02799-9)
27. Ellis, L. (2016, Julho 14). *Snapshot of the American Pharmaceutical Industry*. Harvard T.H. Chan School of Public Health Executive and Continuing Professional Education. <https://www.hsph.harvard.edu/ecpe/snapshot-of-the-american-pharmaceutical-industry/>
28. European Medicines Agency. (2008). *Guideline on Radiopharmaceuticals - Revision 1*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-radiopharmaceuticals-revision-1_en.pdf
29. European Medicines Agency. (2018a). *List of nationally authorised medicinal products - EMA/35112/2018*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/strontium-89sr-chloride-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00002795/201705_en.pdf
30. European Medicines Agency. (2018b). *EudraVigilance system overview*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/EudraVigilance/EudraVigilance-system-overview>
31. Faria, R. M. (2016). *O uso de radiofármacos no diagnóstico de doenças do sistema renal* [Universidade Fernando Pessoa]. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5832/1/PPG_27455.pdf
32. Finlay, I. G., Mason, M. D., & Shelley, M. (2005). Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *The Lancet Oncology*, 6(6), 392–400. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70206-0)
33. Furubayashi, N., Negishi, T., Ura, S., Hirai, Y., & Nakamura, M. (2015). Palliative effects and adverse events of strontium-89 for prostate cancer patients with bone metastasis. *Molecular and clinical oncology*, 3(1), 257–263. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.449>
34. Fuster, D., Herranz, R., Mateos, J. J., Martín, F., Vidal-Sicart, S., Pons, F., & Alcover, J. (2000). Tratamiento del dolor óseo metastásico con dosis repetidas de Estroncio-89 en pacientes con neoplasia de próstata. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 19(4), 270–274. [https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(00\)71874-X](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(00)71874-X)

35. Gdowski, A. S., Ranjan, A., & Vishwanatha, J. K. (2017). Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *36*(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0578-1>
36. Große-Michaelis, I., Proestel, S., Rao, R. M., Dillman, B. S., Bader-Weder, S., Macdonald, L., & Gregory, W. (2023). MedDRA Labeling Groupings to Improve Safety Communication in Product Labels. *Therapeutic innovation & regulatory science*, *57*(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00393-1>
37. Handkiewicz-Junak, D., Poeppel, T. D., Bodei, L., Aktolun, C., Ezziddin, S., Giammarile, F., Delgado-Bolton, R. C., & Gabriel, M. (2018). EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *45*(5), 846–859. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3947-x>
38. Hazell, L., & Shakir, S. A. W. (2006). Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*, *29*(5), 385–396. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629050-00003>
39. Herdeiro, M. T., Ferreira, M., Ribeiro-Vaz, I., Junqueira Polónia, J., & Costa-Pereira, A. (2012). O Sistema Português de Farmacovigilância. *Acta Médica Portuguesa*, *25*(4), 241–249. <https://doi.org/10.20344/amp.67>
40. Herdeiro, M. T., Figueiras, A., Polónia, J., & Gestal-Otero, J. J. (2006). Influence of pharmacists' attitudes on adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. *Drug safety*, *29*(4), 331–340. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629040-00004>
41. Hesslewood, S., & Keeling, D. (1997). Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *European Journal of Nuclear Medicine*, *24*(9), 1179–1182. <https://doi.org/10.1007/BF01254254>
42. Hesslewood, S. R. (1996). European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 1995. *European Journal of Nuclear Medicine*, *23*(12), BP27–BP31. <https://doi.org/10.1007/BF01249635>
43. Hunt, K., Adamson, J., Hewitt, C., & Nazareth, I. (2011). Do women consult more than men? A review of gender and consultation for back pain and headache. *Journal of Health Services Research & Policy*, *16*(2), 108–117. <https://doi.org/10.1258/jhsrp.2010.009131>

44. Inácio, P., Cavaco, A., & Airaksinen, M. (2017). The value of patient reporting to the pharmacovigilance system: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(2), 227–246. <https://doi.org/10.1111/bcp.13098>
45. INFARMED I.P. (2014). *Resumo das Características do Medicamento – Metastron*. <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
46. INFARMED I.P. (2016). *Farmacovigilância – Perguntas Frequentes*. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia
47. International Atomic Energy Agency. (2007). Criteria for Palliation of Bone Metastases– Clinical Applications. *IAEA-TECDOC-1549*. https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/te_1549_web.pdf
48. International Atomic Energy Agency. (2015). Yttrium-90 and Rhenium-188 Radiopharmaceuticals for Radionuclide Therapy. *Yttrium-90 and Rhenium-188 Radiopharmaceuticals for Radionuclide Therapy*, 1–301. <https://www.iaea.org/publications/10560/yttrium-90-and-rhenium-188-radiopharmaceuticals-for-radionuclide-therapy>
49. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2013). *Understanding MedDRA – The Medical Dictionary for Regulatory Activities*. https://admin.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/meddra2013_0.pdf
50. Kennedy–Dixon, T.–G., Gossell–Williams, M., Cooper, M., Trabelsi, M., & Vinjamuri, S. (2017). Evaluation of Radiopharmaceutical Adverse Reaction Reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(12), 2010–2012. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.194092>
51. de Klerk, J. M., van het Schip, A. D., Zonnenberg, B. A., van Dijk, A., Quirijnen, J. M., Blijham, G. H., & van Rijk, P. P. (1996). Phase 1 study of rhenium-186–HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 37(2), 244–249. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8667053>
52. de Klerk, J. M., Zonnenberg, B. A., Krouwer, H. G., Blijham, G. H., van Dijk, A., van het Schip, A. D., van Die, J., & van Rijk, P. P. (1996). Transient cranial neuropathy in prostatic cancer

- with bone metastases after rhenium-186-HEDP treatment. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 37(3), 465–467. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8772646>
53. Kleynhans, J., Duatti, A., & Bolzati, C. (2023). Fundamentals of Rhenium-188 Radiopharmaceutical Chemistry. *Molecules*, 28(3), 1487. <https://doi.org/10.3390/molecules28031487>
 54. Kolesnikov-Gauthier, H., Carpentier, P., Depreux, P., Vennin, P., Caty, A., & Sulman, C. (2000). Evaluation of Toxicity and Efficacy of 186Re-Hydroxyethylidene Diphosphonate in Patients with Painful Bone Metastases of Prostate or Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 41(10), 1689–1694. <https://jnm.snmjournals.org/content/41/10/1689.long>
 55. Kraeber-Bodéré, F., Champion, L., Rousseau, C., Bourdin, S., Chatal, J. F., & Resche, I. (2000). Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *European journal of nuclear medicine*, 27(10), 1487–1493. <https://doi.org/10.1007/s002590000315>
 56. Laing, A. H., Ackery, D. M., Bayly, R. J., Buchanan, R. B., Lewington, V. J., McEwan, A. J. B., Macleod, P. M., & Zivanovic, M. A. (1991). Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *The British Journal of Radiology*, 64(765), 816–822. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-64-765-816>
 57. Lam, M. G. E. H., de Klerk, J. M. H., & van Rijk, P. P. (2004). 186Re-HEDP for metastatic bone pain in breast cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 31 Suppl 1, S162–70. <https://doi.org/10.1007/s00259-004-1539-4>
 58. Laroche, M.-L., Quelven, I., Mazère, J., & Merle, L. (2015). Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals in France. *Annals of Pharmacotherapy*, 49(1), 39–47. <https://doi.org/10.1177/1060028014558153>
 59. Leland Rogers, C., Speiser, B. L., Ram, P. C., S. J. A., & Thomas, T. A. (1998). Efficacy and toxicity of intravenous strontium-89 for symptomatic osseous metastasis. *Journal of Brachytherapy International*, 14, 133–142.
 60. Leong, C., McKenzie, M. R., Coupland, D. B., & Gascoyne, R. D. (1994). Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient with Metastatic Prostate Cancer: Fatal Outcome Following Strontium-89 Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*, 35(10), 1662–1664. <https://jnm.snmjournals.org/content/35/10/1662>

61. Lepareur, N., Laccœuille, F., Bouvry, C., Hindré, F., Garcion, E., Chérel, M., Noiret, N., Garin, E., & Knapp, F. F. R. (2019). Rhenium-188 Labeled Radiopharmaceuticals: Current Clinical Applications in Oncology and Promising Perspectives. *Frontiers in Medicine*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132>
62. Li, S., Liu, J., Zhang, H., Tian, M., Wang, J., & Zheng, X. (2001). Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases. *Clinical nuclear medicine*, *26*(11), 919–922. <https://doi.org/10.1097/00003072-200111000-00006>
63. Liepe, K., Hliscs, R., Kropp, J., Grüning, T., Runge, R., Koch, R., Knapp, F. F., & Franke, W.-G. (2000). Rhenium-188-HEDP in the Palliative Treatment of Bone Metastases. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, *15*(3), 261–265. <https://doi.org/10.1089/108497800414356>
64. Liepe, K., & Kotzerke, J. (2007). A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nuclear Medicine Communications*, *28*(8), 623–630. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32825a6adc>
65. Liepe, K., Kropp, J., Runge, R., & Kotzerke, J. (2003). Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *British journal of cancer*, *89*(4), 625–629. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601158>
66. Liepe, K., Murray, I., & Flux, G. (2022). Dosimetry of Bone Seeking Beta Emitters for Bone Pain Palliation Metastases. *Seminars in Nuclear Medicine*, *52*(2), 178–190. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2021.11.005>
67. Liepe, K., Runge, R., & Kotzerke, J. (2005). The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain. *Journal of cancer research and clinical oncology*, *131*(1), 60–66. <https://doi.org/10.1007/s00432-004-0625-0>
68. Lucas, C., Vidal, I., Costa, J., Ribeiro, P., & Rodrigues, A. (2016). Caracterização de metástases ósseas em neoplasias ocultas e neoplasias previamente diagnosticadas. *Galicia Clínica*, *77*(4), 170–172. <https://galiciaclinica.info/PDF/38/943.pdf>
69. Lutz, S., Berk, L., Chang, E., Chow, E., Hahn, C., Hoskin, P., Howell, D., Konski, A., Kachnic, L., Lo, S., Sahgal, A., Silverman, L., von Gunten, C., Mendel, E., Vassil, A., Bruner, D. W., & Hartsell, W. (2011). Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-

- Based Guideline. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 79(4), 965–976. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.026>
70. Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., & Gonçalves, F. (2017). Bone metastases: an overview. *Oncology Reviews*, 11(1). <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.321>
 71. Manafi-Farid, R., Masoumi, F., Divband, G., Saidi, B., Ataeinia, B., Hertel, F., Schweighofer-Zwink, G., Morgenroth, A., & Beheshti, M. (2020). Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2622. <https://doi.org/10.3390/jcm9082622>
 72. Maxon, H. R., Schroder, L. E., Thomas, S. R., Hertzberg, V. S., Deutsch, E. A., Scher, H. I., Samaratunga, R. C., Libson, K. F., Williams, C. C., & Moulton, J. S. (1990). Re-186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer. *Radiology*, 176(1), 155–159. <https://doi.org/10.1148/radiology.176.1.1693784>
 73. Meher, B., Agrawal, K., & Padhy, B. (2018). The global perspective of pharmacovigilance in nuclear medicine practice. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 33(4), 269. https://doi.org/10.4103/ijnm.IJNM_103_18
 74. Despacho Normativo n.º 107/92, Diário da República - I Série - B (1992). <https://files.dre.pt/gratuitos/1s/1992/06/146b00.pdf>
 75. Decreto-Lei n.º 176/2006 do Ministério da Saúde, Pub. L. No. 167, Diário da República 6297 (2006). https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387?_ts=1680600525772
 76. Minutoli, F., Herberg, A., Spadaro, P., Restifo Pecorella, G., Baldari, S., Aricò, D., Altavilla, G., & Baldari, S. (2006). [186Re]HEDP in the palliation of painful bone metastases from cancers other than prostate and breast. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 50(4), 355–362. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043634>
 77. Momodu, I. I., & Savaliya, V. (2023). Septic Arthritis. Em *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28809954>
 78. Mulchandani, R., & Kakkar, A. K. (2018). Reporting of adverse drug reactions in India: A review of the current scenario, obstacles and possible solutions. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, 30(1), 33–44. <https://doi.org/10.3233/JRS-180025>

79. National Cancer Institute. (2021, Março 5). *Risk Factors: Age* - NCI. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
80. Nemoto, R. (1991). New bone formation and cancer implants; relationship to tumour proliferative activity. *British Journal of Cancer*, *63*(3), 348–350. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.83>
81. Nour, S., & Plourde, G. (2019). Pharmacovigilance. Em *Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (pp. 7–23). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816183-8.00002-0>
82. Oliveira, R., Santos, D., Ferreira, D., Coelho, P., & Veiga, F. (2006). Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, *42*(2), 151–165. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000200002>
83. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, *5*(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
84. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
85. Palleria, C., Leporini, C., Chimirri, S., Marrazzo, G., Sacchetta, S., Bruno, L., Lista, R. M., Staltari, O., Scuteri, A., Scicchitano, F., & Russo, E. (2013). Limitations and obstacles of the spontaneous adverse drugs reactions reporting: Two “challenging” case reports. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, *4*(1_suppl), S66–S72. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.120955>
86. Palmedo, H., Gohlke, S., Bender, H., Sartor, J., Schoeneich, G., Risse, J., Grünwald, F., Knapp, F. F., & Biersack, H. J. (2000). Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *European journal of nuclear medicine*, *27*(2), 123–130. <https://doi.org/10.1007/s002590050017>
87. Palmedo, H., Manka-Waluch, A., Albers, P., Schmidt-Wolf, I. G. H., Reinhardt, M., Ezziddin, S., Joe, A., Roedel, R., Fimmers, R., Knapp, F. F., Gohlke, S., & Biersack, H.-J. (2003). Repeated Bone-Targeted Therapy for Hormone-Refractory Prostate Carcinoma: Randomized Phase II Trial With the New, High-Energy Radiopharmaceutical Rhenium-

- 188 Hydroxyethylidenediphosphonate. *Journal of Clinical Oncology*, 21(15), 2869–2875.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2003.12.060>
88. Paulos, J., & Poitout, D. G. (2021). Bone Metastasis. Em *Bone Tumors* (pp. 199–205). Springer London. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-7501-8_36
89. Pêgo, A., Pereira, A. da C., Figueiredo, A., Araújo, A., Severiano, A. I., Macedo, A., Anes, A. M., Silva, A. M., Moreira, A., Paróla, A., Duarte, A. P., Martins, A. P., Martins, A. S., Vaz, A. F., Lourenço, A., Gouveia, A. M., Araújo, A. V. R. de, Torre, C., Ribeiro, C. F., ... Sousa-Ferreira, P. B. (2019). *Farmacovigilância em Portugal: 25 anos* (S. de O. Martins, Ed.). INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. http://app10.infarmed.pt/e_book_farmacovigilancia25/index.html
90. Pérez-Iruela, J. A., Pastor-Fructuoso, P., De Gracia-Rodríguez, C., Soler-Vigil, M., & Gómez-Martínez, M. D. V. (2021). Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Farmacia Hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 45(3), 142–149. <https://doi.org/10.7399/fh.11669>
91. dos Santos Pernas, S. I., Herdeiro, M. T., Lopez-Gonzalez, E., da Cruz e Silva, O. A. B., & Figueiras, A. (2012). Attitudes of Portuguese health professionals toward adverse drug reaction reporting. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 34(5), 693–698. <https://doi.org/10.1007/s11096-012-9675-6>
92. Pinto, S. R., Santos, L. F. C., dos Reis, S. R. R., Bastos, M. K., da Silva Gomes, V., de Oliveira Vieira, T., & Santos-Oliveira, R. (2018). Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals: A Survey Based on Clinical Cases Using Criteria of Systematic Review. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 52(1), 109–113. <https://doi.org/10.1177/2168479017716717>
93. Pirayesh, E., Amoui, M., Mirzaee, H. R., Tabei, F., Rakhsha, A., Kalantari, B. A., Shafiei, B., Assadi, M., & Asli, I. N. (2013). Phase 2 Study of a High Dose of ¹⁸⁶Re–HEDP for Bone Pain Palliation in Patients with Widespread Skeletal Metastases. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 41(3), 192–196. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.124297>
94. Pons, F., Herranz, R., Garcia, A., Vidal-Sicart, S., Conill, C., Grau, J. J., Alcover, J., Fuster, D., & Setoain, J. (1997). Strontium–89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 24(10), 1210–1214. <https://doi.org/10.1007/s002590050143>

95. Postigo, R., Brosch, S., Slattery, J., van Haren, A., Dogné, J.-M., Kurz, X., Candore, G., Domergue, F., & Arlett, P. (2018). *EudraVigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data for Research and Public Health Protection. Drug Safety, 41(7)*, 665–675. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0647-1>
96. Rawlins, M. D. (1981). Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *BMJ, 282(6268)*, 974–976. <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6268.974>
97. Ribeiro-Vaz, I., Herdeiro, M. T., Polónia, J., & Figueiras, A. (2011). Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Revista de Saúde Pública, 45(1)*, 129–135. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010005000050>
98. Ribera, H. (2013). Samarium-153-lexidronam therapy for metastatic bone pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy, 27(1)*, 80–81; discussion 81-2. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.760705>
99. Rinaldi, C. G., Ippolito, E., Greco, C., Matteucci, P., D'Angelillo, R. M., & Ramella, S. (2020). Radiotherapy for pain relief from bone metastases during Coronavirus (COVID-19) pandemic. *European Journal of Pain, 24(6)*, 1211–1212. <https://doi.org/10.1002/ejp.1589>
100. Robinson, R. G., Preston, D. F., Spicer, J. A., & Baxter, K. G. (1992). Radionuclide therapy of intractable bone pain: Emphasis on strontium-89. *Seminars in Nuclear Medicine, 22(1)*, 28–32. [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(05\)80154-0](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(05)80154-0)
101. Saha, G. B. (2004). *Fundamentals of Nuclear Pharmacy* (5.^a ed.). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/b97503>
102. Saito, A. I., Inoue, T., Kinoshita, M., Kosaka, T., & Mitsuhashi, T. (2023). Strontium-89 chloride delivery for painful bone metastases in patients with a history of prior irradiation. *Irish Journal of Medical Science (1971 -), 192(2)*, 569–574. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03023-9>
103. Santos-Oliveira, R., & Machado, M. (2011). Pitfalls With Radiopharmaceuticals. *The American Journal of the Medical Sciences, 342(1)*, 50–53. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318216ee86>
104. Sartor, O. (2004). Overview of samarium sm 153 lexicidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Reviews in urology, 6 Suppl 10(Suppl 10)*, S3–S12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985930>

105. Schoeneich, G., Palmedo, H., Dierke-dzierzon, C., Mutter, S. C., & Biersack, H. J. (1997). Rhenium-186 HEDP: Palliative Radionuclide Therapy of Painful Bone Metastases: Preliminary results. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, *31*(5), 445–448. <https://doi.org/10.3109/00365599709030639>
106. Schreuder, N., Jacobs, N. A., Jager, P. L., Kosterink, J. G. W., & van Puijenbroek, E. P. (2021). Patient-Reported Adverse Events of Radiopharmaceuticals: A Prospective Study of 1002 Patients. *Drug Safety*, *44*(2), 211–222. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-01006-2>
107. Schultz, A., Saville, B. R., Marsh, J. A., & Snelling, T. L. (2019). An introduction to clinical trial design. *Paediatric Respiratory Reviews*, *32*, 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.06.002>
108. Sciuto, R., Festa, A., Pasqualoni, R., Semprebene, A., Rea, S., Bergomi, S., & Maini, C. L. (2001). Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*, *66*(2), 101–109. <https://doi.org/10.1023/a:1010658522847>
109. Sciuto, R., Tofani, A., Festa, A., Giannarelli, D., Pasqualoni, R., & Maini, C. L. (2000). Short- and long-term effects of 186Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, *41*(4), 647–654. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768566>
110. Shankar, P. (2016). *VigiAccess*: Promoting public access to VigiBase. *Indian Journal of Pharmacology*, *48*(5), 606. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.190766>
111. Sharma, R., Kumar, C., Mallia, M. B., Kameswaran, M., Sarma, H. D., Banerjee, S., & Dash, A. (2017). In Vitro Evaluation of 188Re-HEDP: A Mechanistic View of Bone Pain Palliations. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, *32*(5), 184–191. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2200>
112. Shinto, A., & Knapp, R. (2017). Important Clinical Applications of 188 Rhenium for Radionuclide Therapy. *International Journal of Nuclear Medicine Research, Special Issue*, 16–38. <https://core.ac.uk/download/pdf/230904146.pdf>
113. Shinto, A., Mallia, M., Kameswaran, M., Kamaleshwaran, K., Joseph, J., Radhakrishnan, E., Upadhyay, I., Subramaniam, R., Sairam, M., Banerjee, S., & Dash, A. (2018). Clinical utility of 188Rhenium-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate as a bone pain palliative in

- multiple malignancies. *World Journal of Nuclear Medicine*, 17(04), 228–235. https://doi.org/10.4103/wjnm.wjnm_68_17
114. Silberstein, E. B. (2014). Prevalence of Adverse Events to Radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(8), 1308–1310. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.138057>
115. Silberstein, E. B., & Ryan, J. (1996). Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 37(1), 185–192. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543992>
116. Sousa, L. M. M. de, Marques, J. M., Firmino, C. F., Frade, F., Valentim, O. S., & Antunes, A. V. (2018). Modelos de Formulação da Questão de Investigação na Prática Baseada na Evidência. *Revista de Investigação em Enfermagem*, 31–39. <https://repositorio-cientifico.essatla.pt/bitstream/20.500.12253/1287/1/artigo31-39.pdf>
117. Stergiopoulos, S., Brown, C. A., Felix, T., Grampp, G., & Getz, K. A. (2016). A Survey of Adverse Event Reporting Practices Among US Healthcare Professionals. *Drug Safety*, 39(11), 1117–1127. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0455-4>
118. Uccelli, L., Martini, P., Urso, L., Ghirardi, T., Marvelli, L., Cittanti, C., Carnevale, A., Giganti, M., Bartolomei, M., & Boschi, A. (2022). Rhenium Radioisotopes for Medicine, a Focus on Production and Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(16). <https://doi.org/10.3390/molecules27165283>
119. Uppsala Monitoring Centre. (2003). *Uppsala Reports nº21*. https://who-umc.org/media/2590/ur21_12-2.pdf
120. Uppsala Monitoring Centre. (2022, Fevereiro 15). *About the WHO PIDM | UMC*. <https://who-umc.org/about-the-who-programme-for-international-drug-monitoring/about-the-who-pidm/>
121. Verbruggen, A., Coenen, H. H., Deverre, J.-R., Guilloteau, D., Langstrom, B., Salvadori, P. A., & Halldin, C. (2008). Guideline to regulations for radiopharmaceuticals in early phase clinical trials in the EU. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(11), 2144–2151. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0853-7>
122. Vigna, L., Matheoud, R., Ridone, S., Arginelli, D., Della Monica, P., Rudoni, M., Inglese, E., & Brambilla, M. (2011). Characterization of the [153Sm]Sm-EDTMP pharmacokinetics and

- Estimation of radiation absorbed dose on an individual Basis. *Physica Medica*, 27(3), 144–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2010.08.001>
123. Walker, R., & Whittlesea, C. (2012). Clinical Pharmacy and Therapeutics. Em *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Elsevier.
124. Waller, P., & Harrison-Woolrych, M. (2017). *An Introduction to Pharmacovigilance* (2.^a ed.). Wiley-Blackwell.
125. World Health Organization. (2023a, Julho 12). *Breast cancer*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
126. World Health Organization. (2023b, Julho 23). *Ionizing radiation and health effects*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ionizing-radiation-and-health-effects>
127. Xu, T., Wang, Y., Chen, Z., Liu, H., Yang, S., Liu, G., Zhao, Y., Fu, W., Liu, L., Xiang, K., Peng, D., & Chen, Y. (2022). Preparation, Characterization, and Preliminary Imaging Study of [188Re]Re-Ibandronate as a Novel Theranostic Radiopharmaceutical for Bone Metastasis. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2022, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2022/7684076>
128. Yin, J. J., Pollock, C. B., & Kelly, K. (2005). Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell research*, 15(1), 57–62. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290266>
129. Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., & Wordliczek, J. (2019). Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 6047. <https://doi.org/10.3390/ijms20236047>
130. Zhang, H., Tian, M., Li, S., Liu, J., Tanada, S., & Endo, K. (2003). Rhenium-188-HEDP therapy for the palliation of pain due to osseous metastases in lung cancer patients. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 18(5), 719–726. <https://doi.org/10.1089/108497803770418265>

Anexos

Tabela 25. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico relativos ao ^{89}Sr

^{89}Sr			
Ano	Dentro do EEE	Fora do EEE	Total
2005	0	1	1
2006	0	1	1
2007	2	0	2
2008	2	36	38
2009	0	31	31
2010	0	24	24
2011	1	17	18
2012	0	20	20
2013	0	10	10
2014	1	12	13
2015	0	8	8
2016	0	1	1
2017	0	1	1
2018	0	1	1
2019	0	1	1
2020	0	0	0
2021	0	0	0
2022	0	1	1
Total	6	165	171

Tabela 26. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico relativos ao ¹⁵³Sm

¹⁵³ Sm			
Ano	Dentro do EEE	Fora do EEE	Total
2007	2	0	2
2008	5	0	5
2009	6	1	7
2010	4	0	4
2011	5	0	5
2012	3	0	3
2013	4	1	5
2014	11	0	11
2015	2	1	3
2016	0	1	1
2017	0	1	1
2018	1	0	1
2019	1	2	3
2020	2	0	2
2021	0	0	0
2022	0	0	0
Total	46	7	53

Tabela 27. Número de casos por ano distribuídos pelo Espaço Económico relativos ao ¹⁸⁶Re

¹⁸⁶ Re			
Ano	Dentro do EEE	Fora do EEE	Total
2010	2	0	2
2011	6	0	6
2012	4	0	4
2013	0	0	0
2014	2	0	2
2015	2	0	2
2016	2	0	2
2017	0	0	0
2018	1	0	1
2019	1	0	1
2020	0	0	0
2021	1	0	1
2022	0	0	0
Total	21	0	21

Tabela 28. Número de RAM por SOC para o ⁸⁹Sr, na Europa

SOC	Nº RAM	%
Doenças do sangue e do sistema linfático	127	26,8%
Exames complementares de diagnóstico	109	23,0%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	61	12,9%
Doenças gastrointestinais	31	6,6%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	21	4,4%
Infeções e infestações	20	4,2%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	18	3,8%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	17	3,6%
Doenças do sistema nervoso	17	3,6%
Doenças do metabolismo e da nutrição	15	3,2%
Vasculopatias	8	1,7%
Afeções hepatobiliares	5	1,1%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	5	1,1%
Doenças renais e urinárias	5	1,1%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	5	1,1%
Perturbações do foro psiquiátrico	4	0,8%
Doenças cardíacas	3	0,6%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	0,2%
Doenças endócrinas	1	0,2%
Total	473	100%

Tabela 29. Número de RAM por SOC para o ¹⁵³Sm, na Europa

SOC	Nº RAM	%
Doenças do sangue e sistema linfático	44	33,6%
Doenças gastrointestinais	13	9,9%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	12	9,2%
Doenças do sistema nervoso	9	6,9%
Exames complementares de diagnóstico	8	6,1%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	7	5,3%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	5	3,8%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	4	3,1%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	4	3,1%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	4	3,1%
Vasculopatias	4	3,1%
Doenças do sistema imunitário	4	3,1%
Infeções e infestações	3	2,3%
Doenças renais e urinárias	3	2,3%
Afeções hepatobiliares	2	1,5%
Doenças cardíacas	2	1,5%
Perturbações do foro psiquiátrico	2	1,5%
Doenças do metabolismo e da nutrição	1	0,8%
Total	131	100%

Tabela 30. Número de RAM por SOC para o ¹⁸⁶Re, na Europa

SOC	Nº RAM	%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	10	19,6%
Infeções e infestações	10	19,6%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	8	15,7%
Doenças gastrointestinais	7	13,7%
Vasculopatias	6	11,8%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	3	5,9%
Exames complementares de diagnóstico	2	3,9%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2	3,9%
Doenças do sistema imunitário	1	2,0%
Doenças do sistema nervoso	1	2,0%
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	1	2,0%
Total	51	100,0%

Tabela 31. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por faixa etária para o⁸⁹Sr, na Europa

SOC	18-64 Anos	65-85 Anos	> 85 Anos	NE (*)	Tota I
Doenças do sangue e sistema linfático	41	72	4	10	127
Exames complementares de diagnóstico	44	55	5	5	109
Perturbações gerais e alterações no local de administração	26	24	3	8	61
Doenças gastrointestinais	12	19	0	0	31
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	4	14	1	2	21
Infeções e infestações	5	14	1	0	20
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	7	7	1	3	18
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	7	10	0	0	17
Doenças do sistema nervoso	4	12	1	0	17
Doenças do metabolismo e da nutrição	3	12	0	0	15
Vasculopatias	4	4	0	0	8
Afeções hepatobiliares	1	2	1	1	5
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2	3	0	0	5
Doenças renais e urinárias	2	1	2	0	5
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	3	0	1	5
Perturbações do foro psiquiátrico	1	3	0	0	4
Doenças cardíacas	1	2	0	0	3
Afeções do ouvido e do labirinto	0	1	0	0	1
Doenças endócrinas	1	0	0	0	1

(*) NE – Não especificado

Tabela 32. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por faixa etária para o ¹⁵³Sm

SOC	12-17 Anos	18- 64 Anos	65-85 Anos	> 85 Anos	NE (*)	Tota l
Doenças do sangue e sistema linfático	0	18	20	0	6	44
Doenças gastrointestinais	0	4	9	0	0	13
Perturbações gerais e alterações no local de administração	0	4	3	0	5	12
Doenças do sistema nervoso	0	3	4	1	1	9
Exames complementares de diagnóstico	0	4	4	0	0	8
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	0	0	5	0	2	7
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	0	3	1	0	1	5
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	0	2	2	0	0	4
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	0	3	1	0	0	4
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	2	0	2	0	0	4
Vasculopatias	0	2	2	0	0	4
Doenças do sistema imunitário	0	1	3	0	0	4
Infeções e infestações	0	0	2	0	1	3
Doenças renais e urinárias	0	0	3	0	0	3
Afeções hepatobiliares	0	2	0	0	0	2
Doenças cardíacas	0	1	1	0	0	2
Perturbações do foro psiquiátrico	0	1	1	0	0	2
Doenças do metabolismo e da nutrição	0	0	1	0	0	1

(*) NE – Não especificado

Tabela 33. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por faixa etária para o ¹⁸⁶Re, na Europa

SOC	12-17 Anos	18- 64 Anos	65-85 Anos	> 85 Anos	NE (*)	Total
Perturbações gerais e alterações no local de administração	1	5	4	0	0	10
Infeções e infestações	0	8	2	0	0	10
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	0	6	2	0	0	8
Doenças gastrointestinais	0	6	1	0	0	7
Vasculopatias	0	2	4	0	0	6
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	0	0	0	2	3
Exames complementares de diagnóstico	0	0	2	0	0	2
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	0	2	0	0	0	2
Doenças do sistema imunitário	0	0	1	0	0	1
Doenças do sistema nervoso	0	1	0	0	0	1
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	0	0	0	0	1	1

(*) NE – Não especificado

Tabela 34. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade para o ⁸⁹Sr, na Europa

SOC	Grave	Não Grave	Total
Doenças do sangue e sistema linfático	125	2	127
Exames complementares de diagnóstico	102	7	109
Perturbações gerais e alterações no local de administração	49	12	61
Doenças gastrointestinais	31	0	31
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	20	1	21
Infeções e infestações	20	0	20
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	18	0	18
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	17	0	17
Doenças do sistema nervoso	17	0	17
Doenças do metabolismo e da nutrição	15	0	15
Vasculopatias	7	1	8
Afeções hepatobiliares	5	0	5
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	4	1	5
Doenças renais e urinárias	5	0	5
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	5	0	5
Perturbações do foro psiquiátrico	4	0	4
Doenças cardíacas	3	0	3
Afeções do ouvido e do labirinto	1	0	1
Doenças endócrinas	1	0	1
Total	449 (94,9%)	24 (5,1%)	473

Tabela 35. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade para o ¹⁵³Sm, na Europa

SOC	Grave	Não Grave	Total
Doenças do sangue e sistema linfático	42	2	44
Doenças gastrointestinais	12	1	13
Perturbações gerais e alterações no local de administração	12	0	12
Doenças do sistema nervoso	9	0	9
Exames complementares de diagnóstico	8	0	8
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	7	0	7
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	5	0	5
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2	2	4
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	4	0	4
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	4	0	4
Vasculopatias	4	0	4
Doenças do sistema imunitário	3	1	4
Infeções e infestações	3	0	3
Doenças renais e urinárias	3	0	3
Afeções hepatobiliares	2	0	2
Doenças cardíacas	2	0	2
Perturbações do foro psiquiátrico	2	0	2
Doenças do metabolismo e da nutrição	1	0	1
Total	125 (95,4%)	6 (4,6%)	131

Tabela 36. Caracterização das RAM por SOC distribuídas por grau de gravidade para o ¹⁸⁶Re, na Europa

SOC	Grave	Não Grave	Total
Perturbações gerais e alterações no local de administração	7	3	10
Infeções e infestações	10	0	10
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	7	1	8
Doenças gastrointestinais	7	0	7
Vasculopatias	6	0	6
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	1	2	3
Exames complementares de diagnóstico	2	0	2
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	2	0	2
Doenças do sistema imunitário	1	0	1
Doenças do sistema nervoso	1	0	1
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	1	0	1
Total	45 (88,2%)	6 (11,8%)	51

Tabela 37. Número de casos por ano, com base na VigiAccess

Ano	⁸⁹ Sr	¹⁵³ Sm	Total
1991	1	-	1
1992	1	-	1
1994	22	-	22
1995	3	-	3
1996	7	-	7
1997	2	-	2
1998	2	-	2
2000	12	14	26
2001	1	9	10
2002	-	12	12
2003	-	5	5
2004	3	6	9
2005	5	11	16
2006	-	21	21
2007	-	2	2
2008	2	16	18
2009	3	6	9
2010	3	21	24
2011	-	25	25
2012	2	4	6
2013	19	2	21
2014	12	13	25
2015	8	11	19
2016	11	-	11
2017	2	2	4
2018	-	2	2
2019	-	2	2
2020	-	1	1
Total	121	185	306

Tabela 38. Número de RAM por SOC para o ⁸⁹Sr, com base na VigiAccess

SOC	Nº RAM	%
Doenças do sangue e sistema linfático	64	28,0%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	37	16,0%
Exames complementares de diagnóstico	29	13,0%
Doenças do sistema nervoso	17	7,0%
Doenças gastrointestinais	15	7,0%
Infeções e infestações	9	4,0%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	9	4,0%
Doenças do metabolismo e da nutrição	8	3,0%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	8	3,0%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	6	3,0%
Vasculopatias	6	3,0%
Afeções hepatobiliares	5	2,0%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	5	2,0%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	4	2,0%
Doenças cardíacas	2	1,0%
Perturbações do foro psiquiátrico	2	1,0%
Doenças renais e urinárias	2	1,0%
Afeções congénitas, familiares e genéticas	1	0,0%
Afeções do ouvido e do labirinto	1	0,0%
Total de RAM	230	100%
Total de casos	121	-

Tabela 39. Número de RAM por SOC para o ¹⁵³Sm, com base na VigiAccess

SOC	Nº RAM	%
Doenças do sangue e sistema linfático	68	15,9%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	66	15,4%
Exames complementares de diagnóstico	35	8,2%
Doenças gastrointestinais	30	7,0%
Doenças do sistema nervoso	28	6,5%
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)	26	6,1%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	23	5,4%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	22	5,1%
Doenças cardíacas	19	4,4%
Infeções e infestações	19	4,4%
Vasculopatias	18	4,2%
Doenças renais e urinárias	17	4,0%
Doenças do metabolismo e da nutrição	15	3,5%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	12	2,8%
Perturbações do foro psiquiátrico	11	2,6%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	7	1,6%
Afeções oculares	4	0,9%
Afeções hepatobiliares	4	0,9%
Doenças do sistema imunitário	3	0,7%
Doenças dos órgãos genitais e da mama	1	0,2%
Procedimentos cirúrgicos e médicos	1	0,2%
Total de RAM	429	100%
Total de casos	185	-

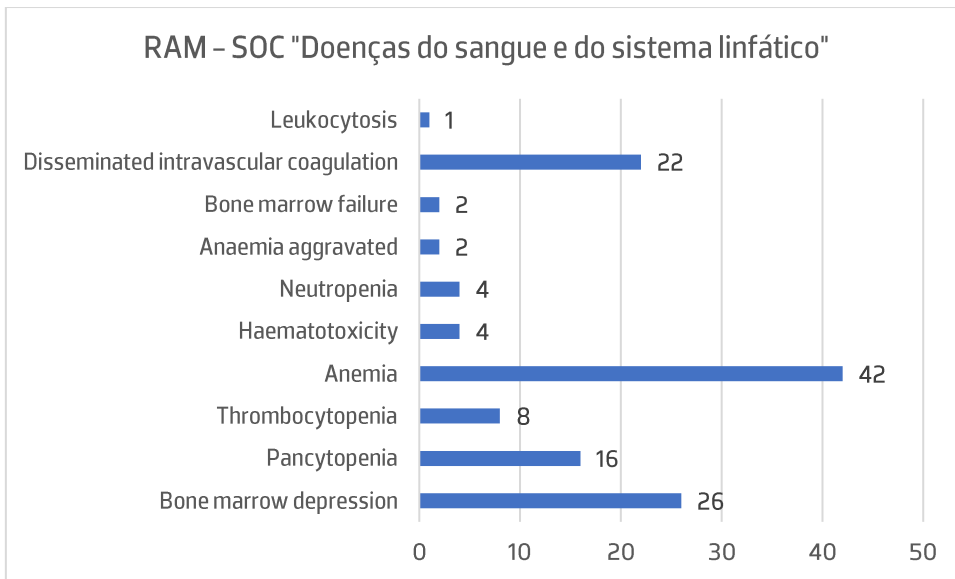


Gráfico 4. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sangue e do sistema linfático", relativas ao ⁸⁹Sr

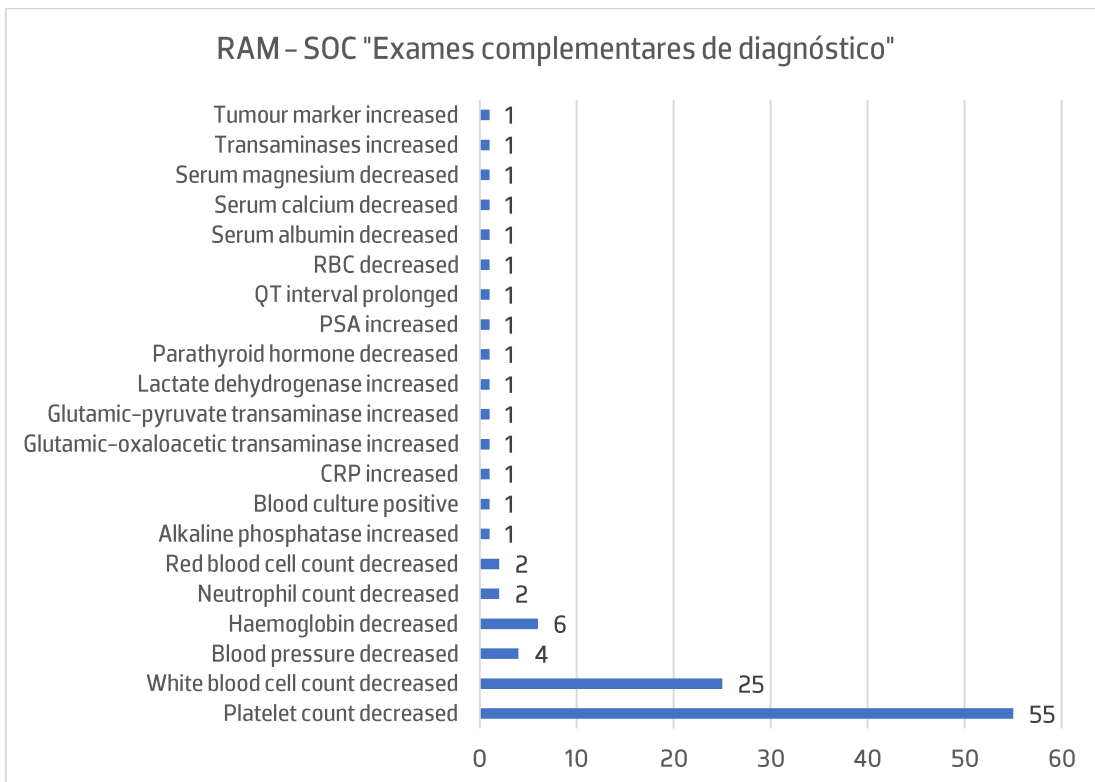


Gráfico 5. Descrição das RAM presentes no SOC "Exames complementares de diagnóstico", relativas ao ⁸⁹Sr

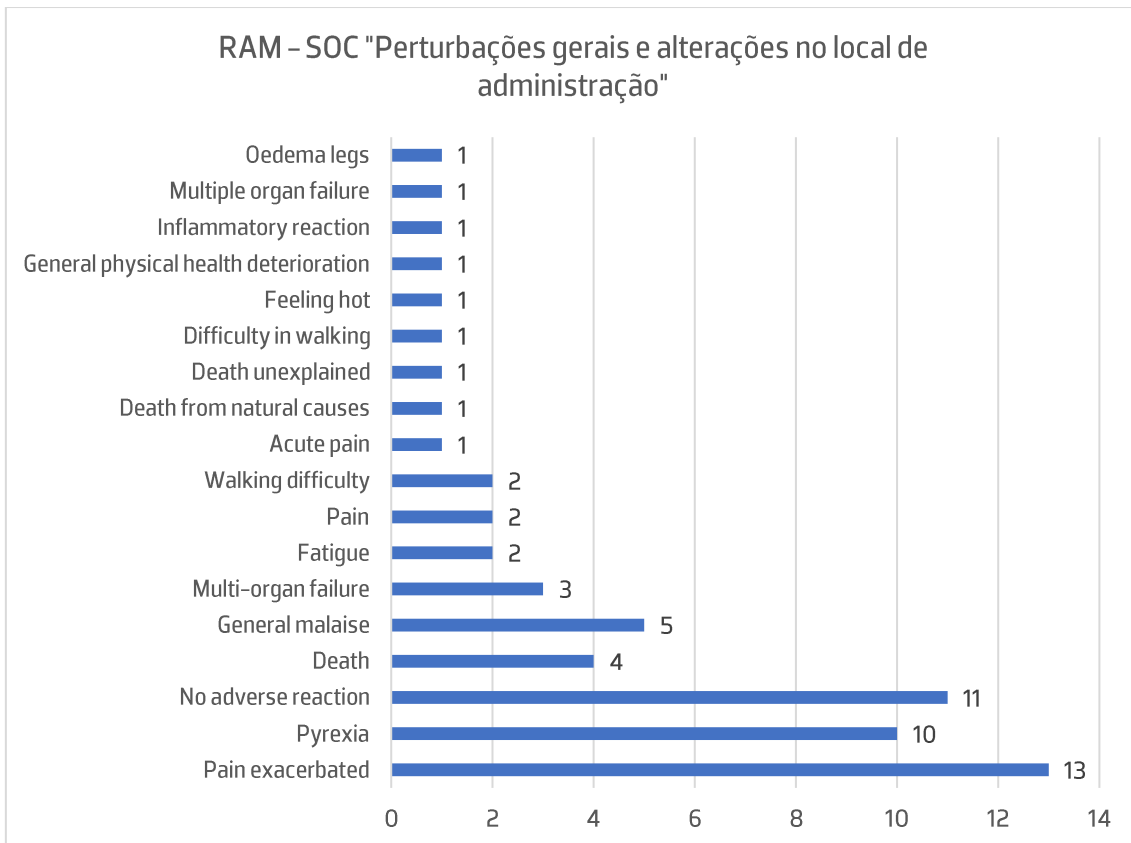


Gráfico 6. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações gerais e alterações no local de administração", relativas ao ⁸⁹Sr

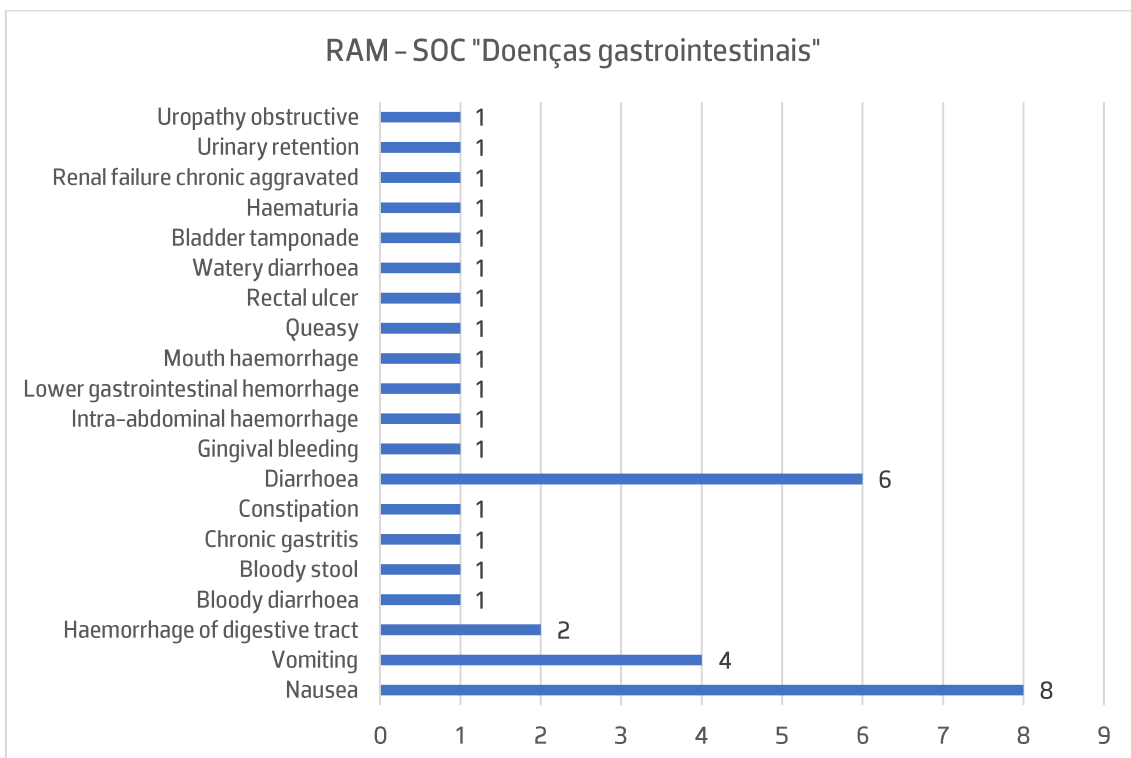


Gráfico 7. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças gastrointestinais", relativas ao ⁸⁹Sr

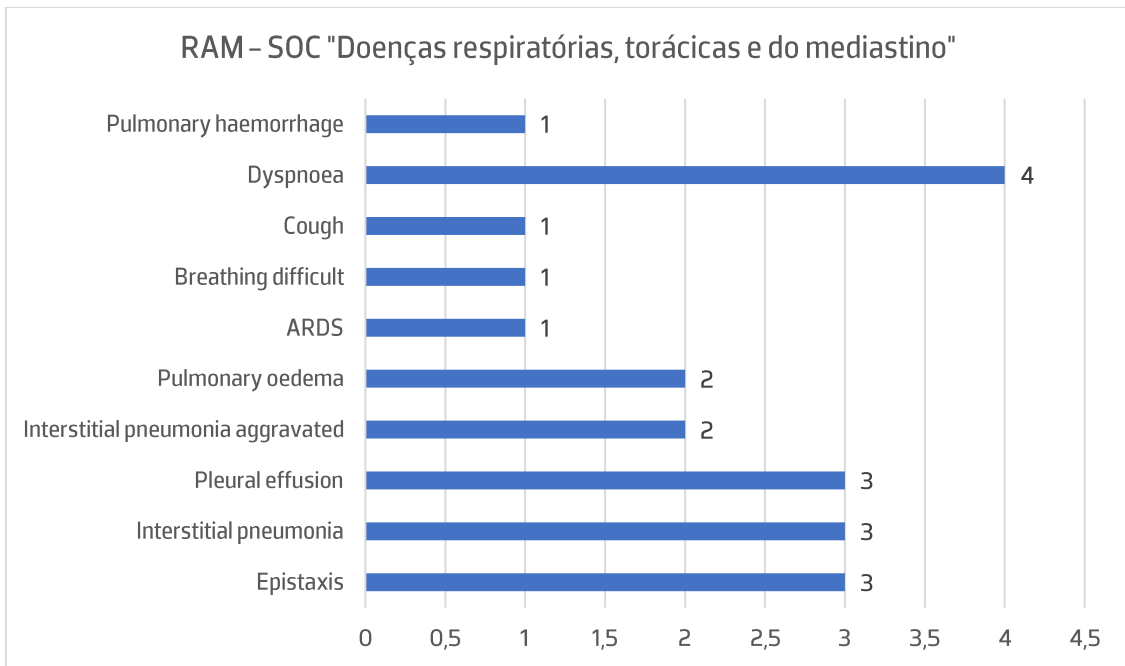


Gráfico 8. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino", relativas ao⁸⁹Sr

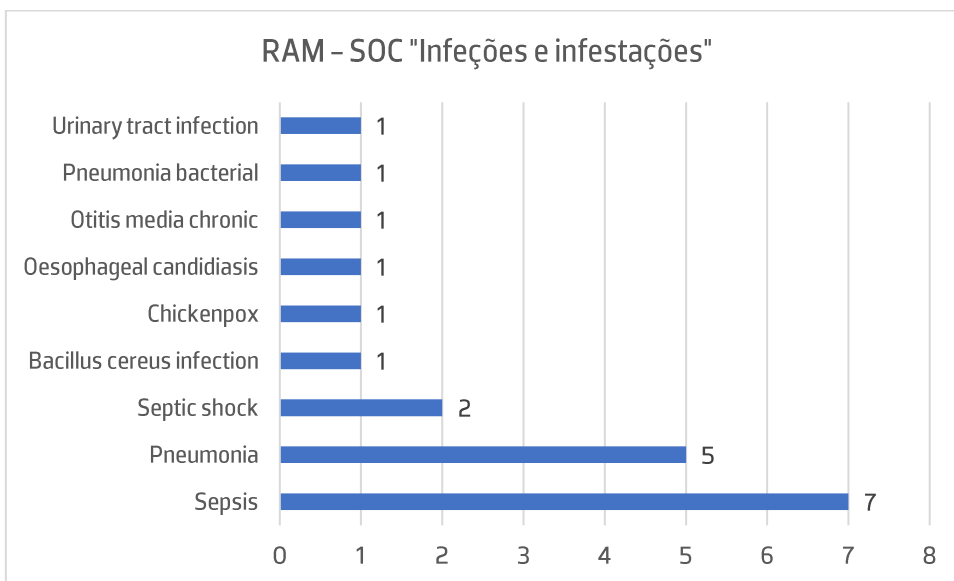


Gráfico 9. Descrição das RAM presentes no SOC "Infeções e infestações", relativas ao⁸⁹Sr

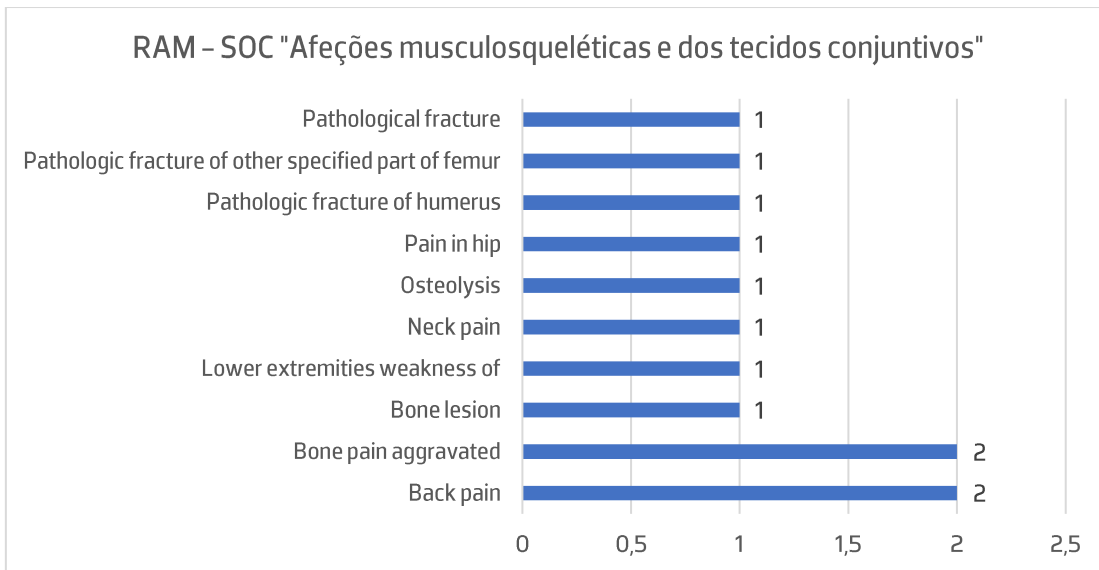


Gráfico 10. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos", relativas ao ⁸⁹Sr

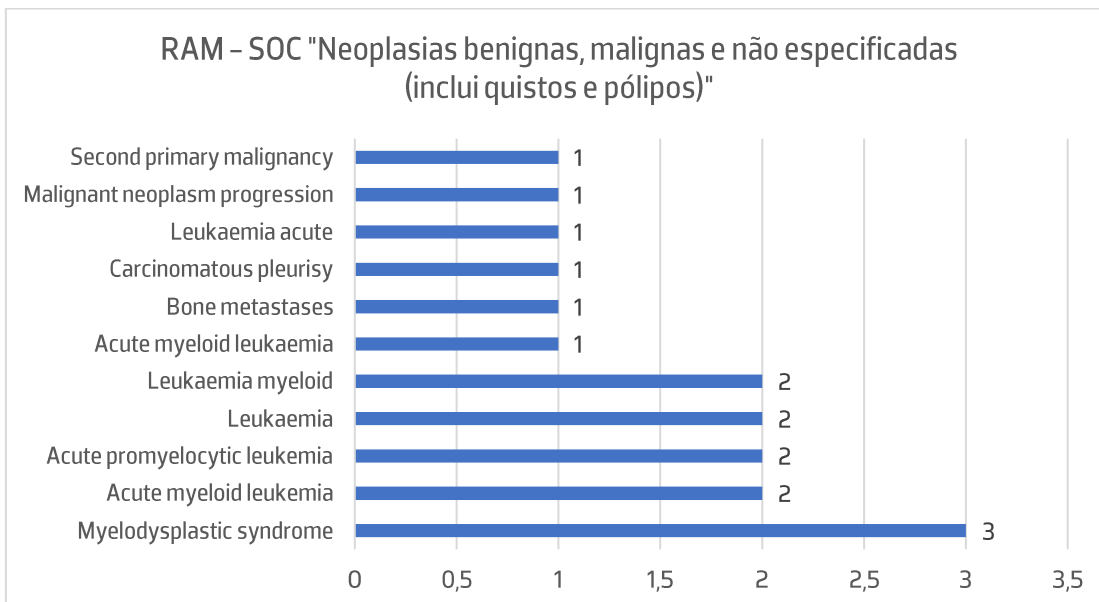


Gráfico 11. Descrição das RAM presentes no SOC "Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)", relativas ao ⁸⁹Sr

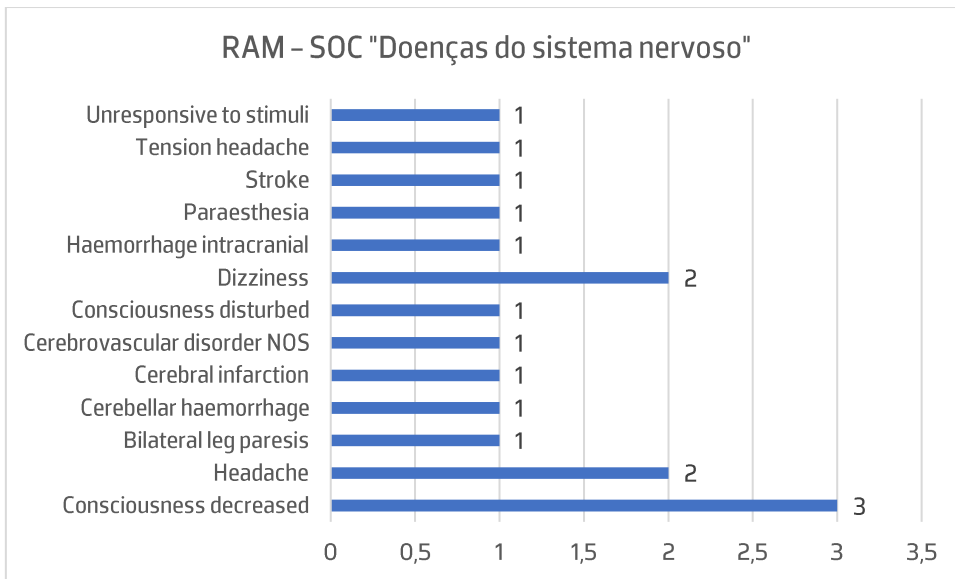


Gráfico 12. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema nervoso", relativas ao ⁸⁹Sr

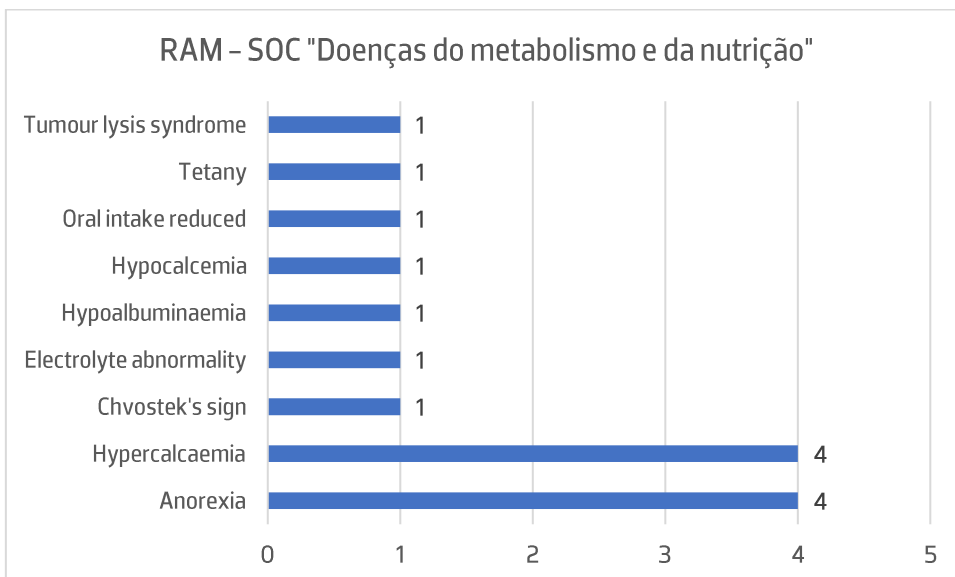


Gráfico 13. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do metabolismo e da nutrição", relativas ao ⁸⁹Sr

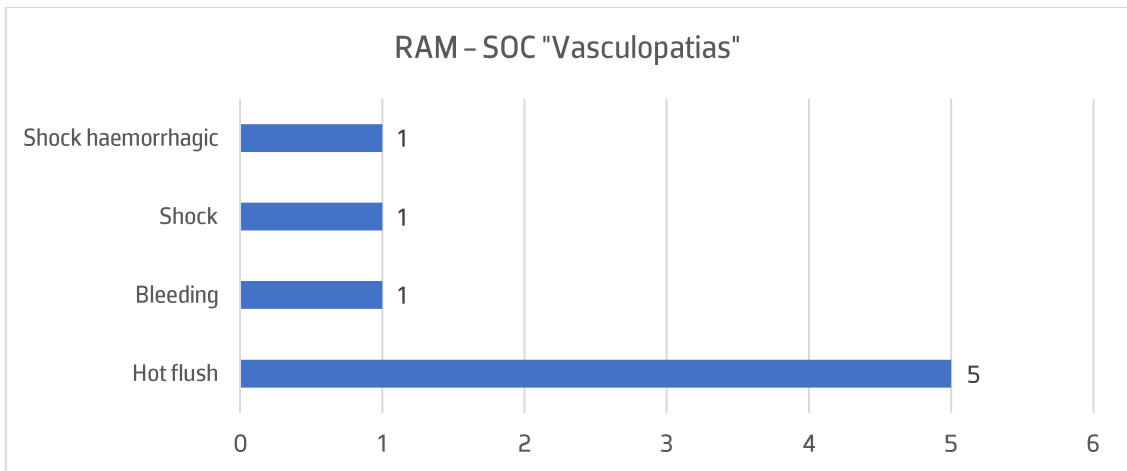


Gráfico 14. Descrição das RAM presentes no SOC "Vasculopatias", relativas ao⁸⁹Sr

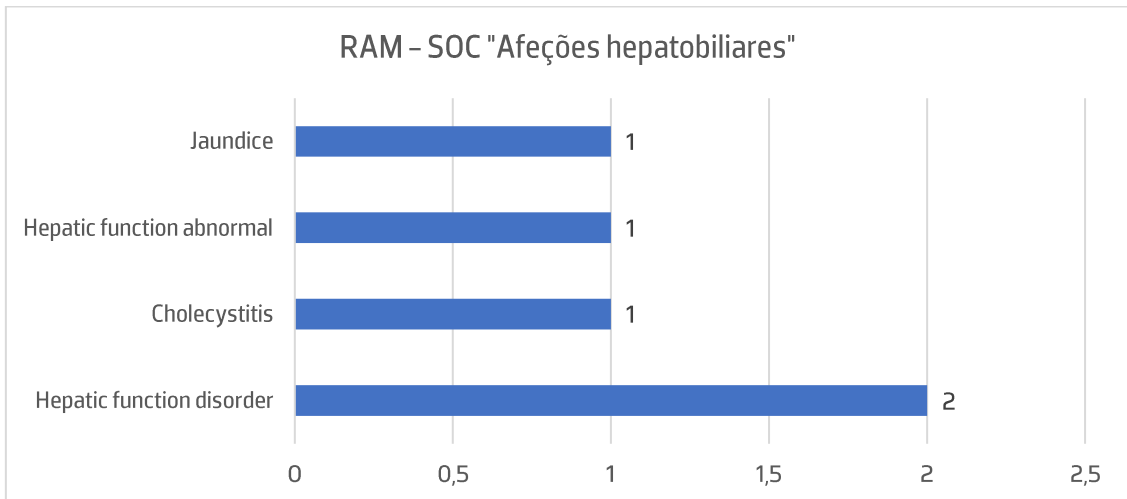


Gráfico 15. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções hepatobiliares", relativas ao⁸⁹Sr

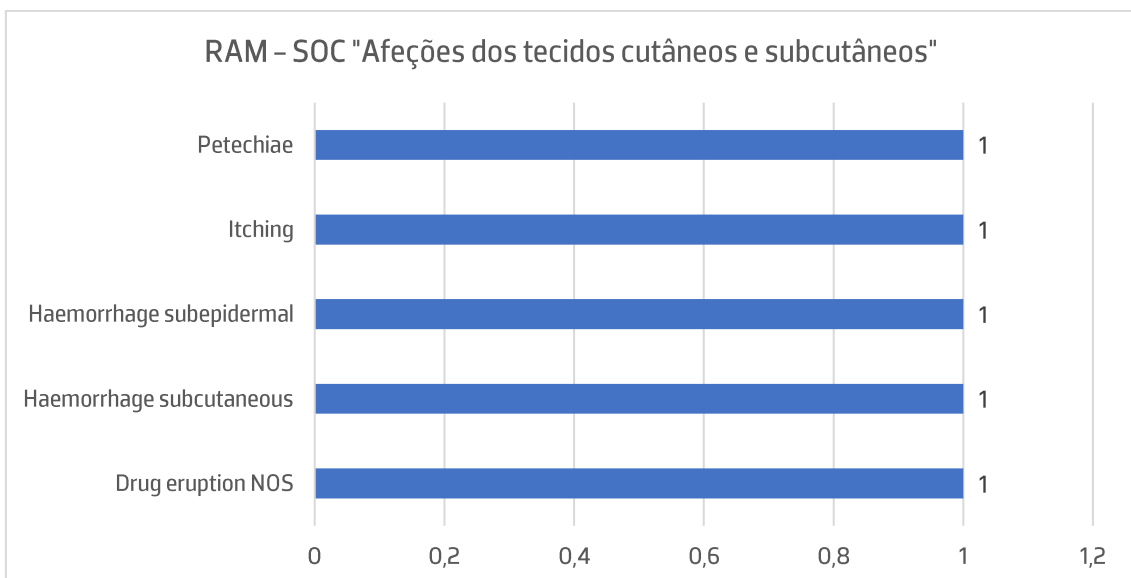


Gráfico 16. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", relativas ao⁸⁹Sr

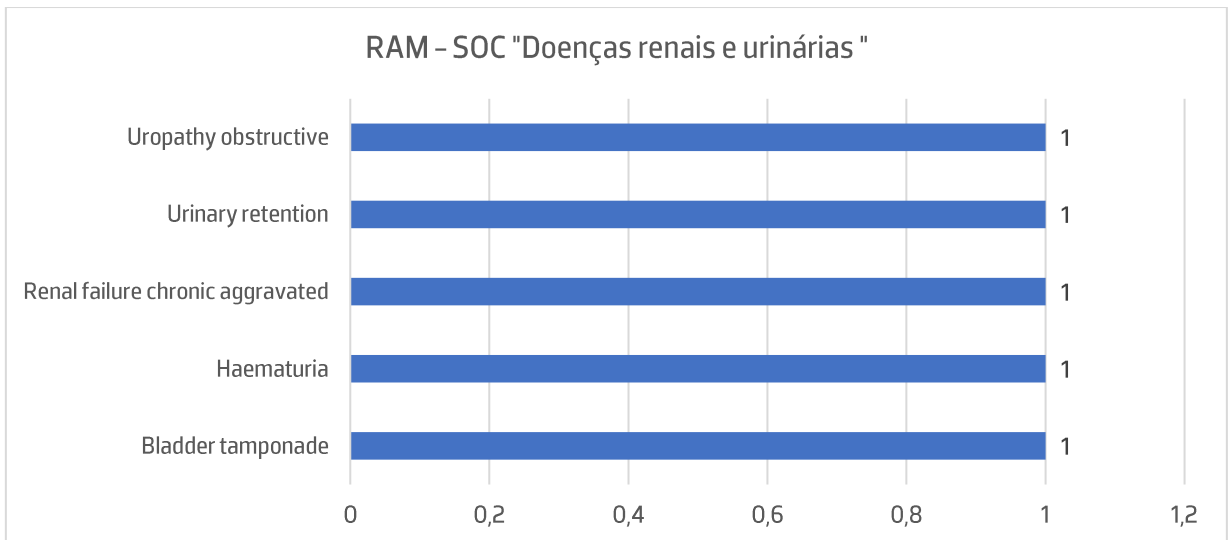


Gráfico 17. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças renais e urinárias", relativas ao⁸⁹Sr

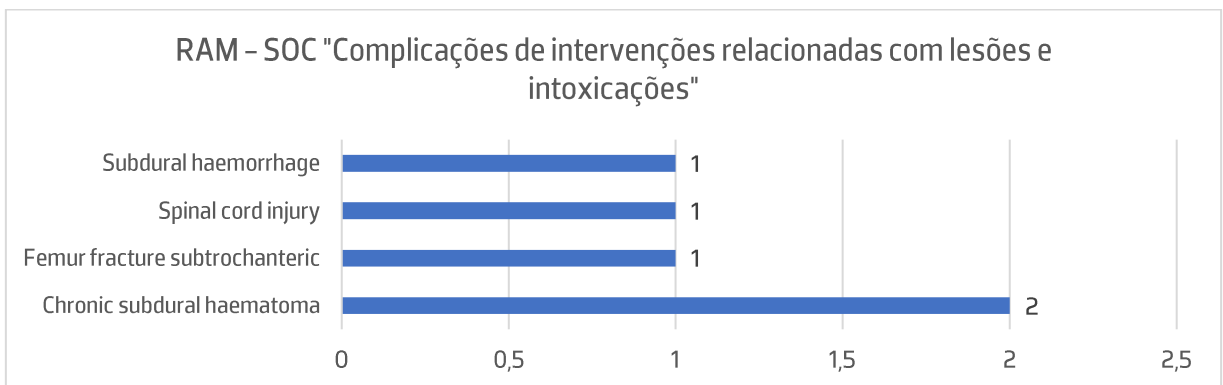


Gráfico 18. Descrição das RAM presentes no SOC "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações", relativas ao⁸⁹Sr

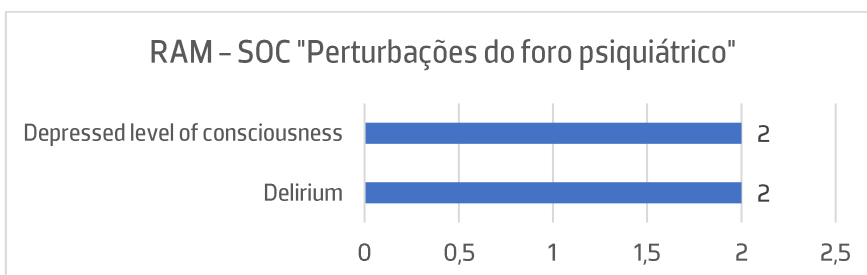


Gráfico 19. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações do foro psiquiátrico", relativas ao⁸⁹Sr

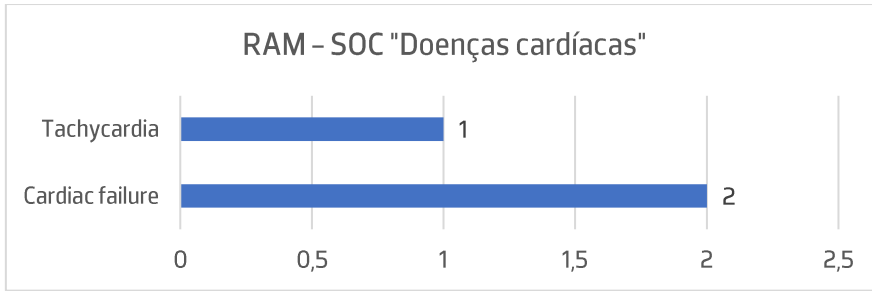


Gráfico 20. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças cardíacas", relativas ao ⁸⁹Sr

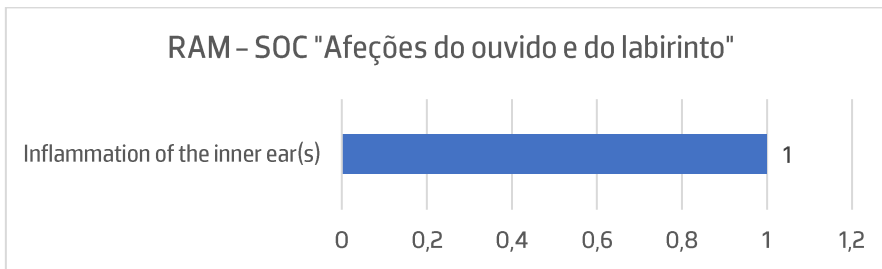


Gráfico 21. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções do ouvido e do labirinto", relativas ao ⁸⁹Sr

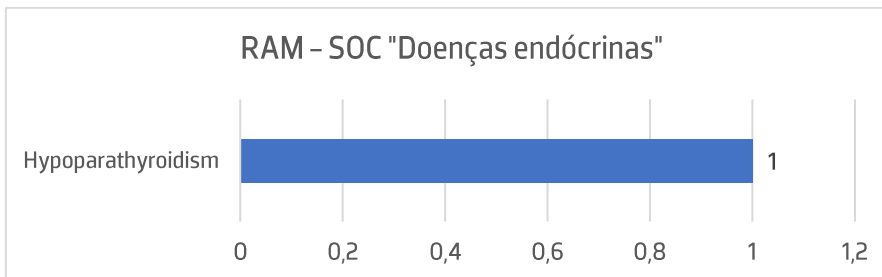


Gráfico 22. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças endócrinas", relativas ao ⁸⁹Sr

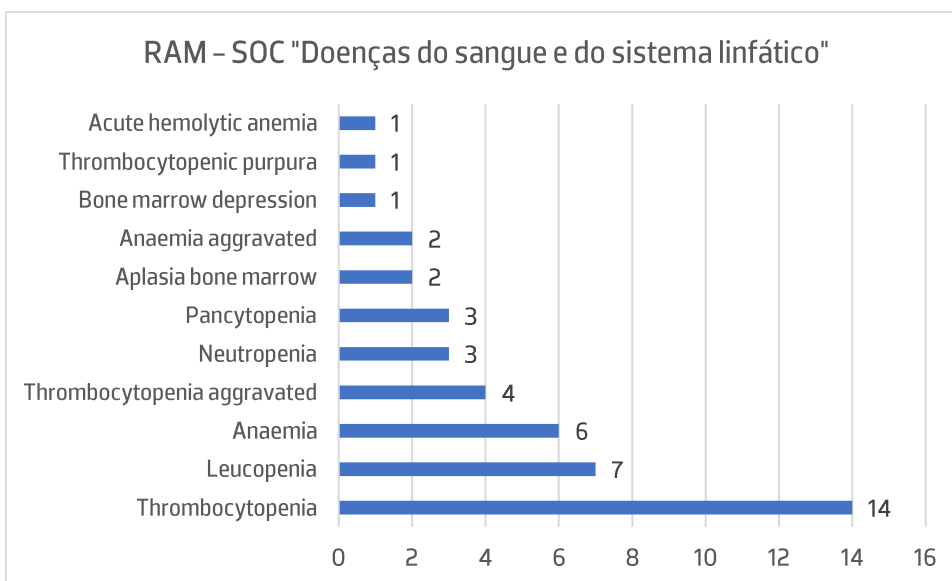


Gráfico 23. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sangue e do sistema linfático", relativas ao ¹⁵³Sm

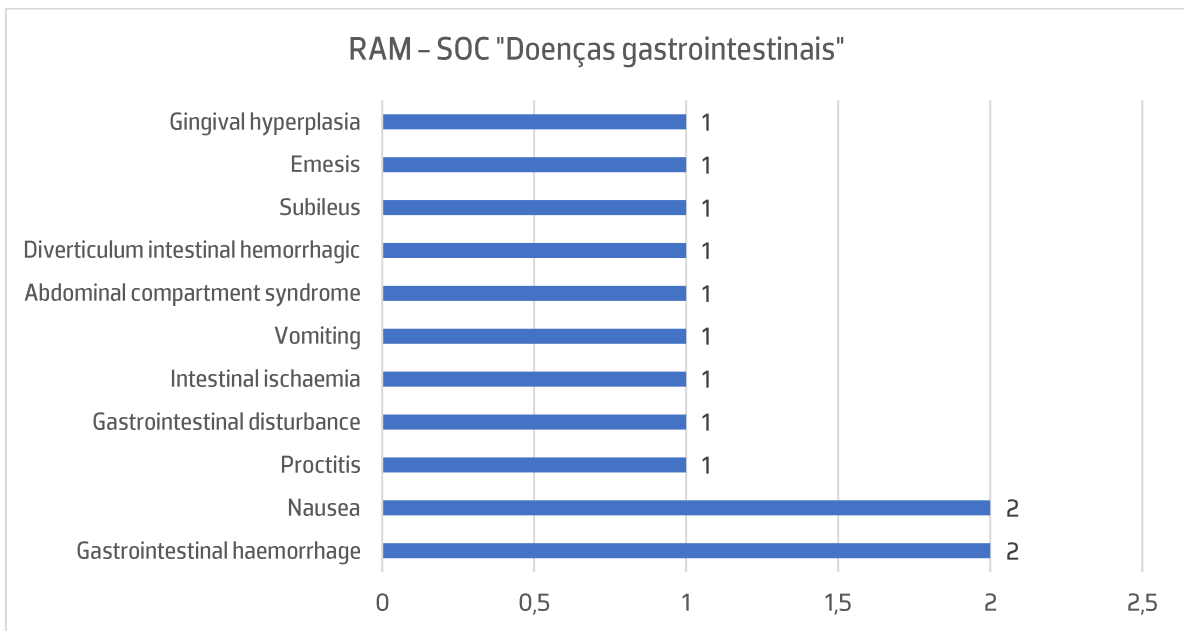


Gráfico 24. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças gastrointestinais", relativas ao ¹⁵³Sm

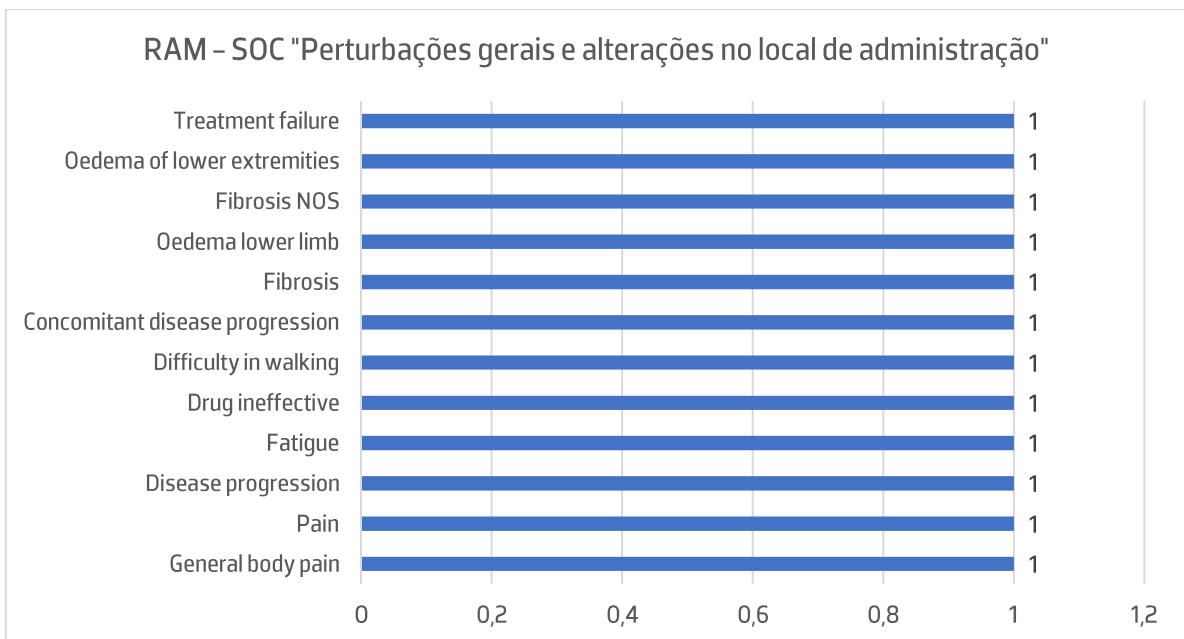


Gráfico 25. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações gerais e alterações no local de administração", relativas ao ¹⁵³Sm

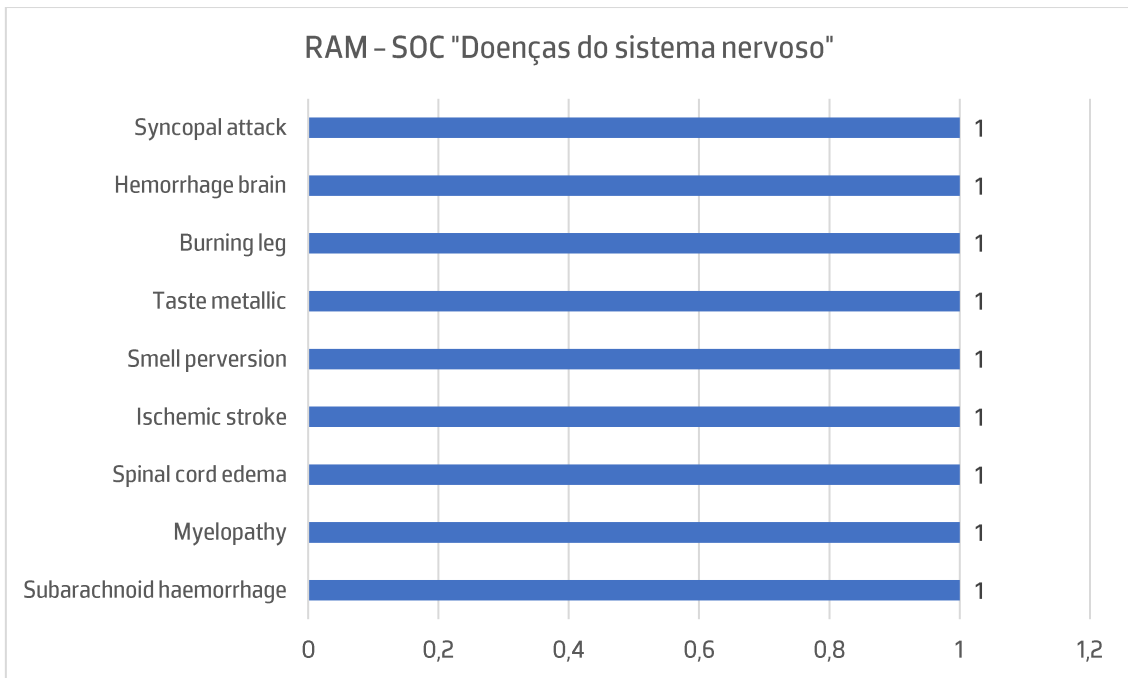


Gráfico 26. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema nervoso", relativas ao ¹⁵³Sm

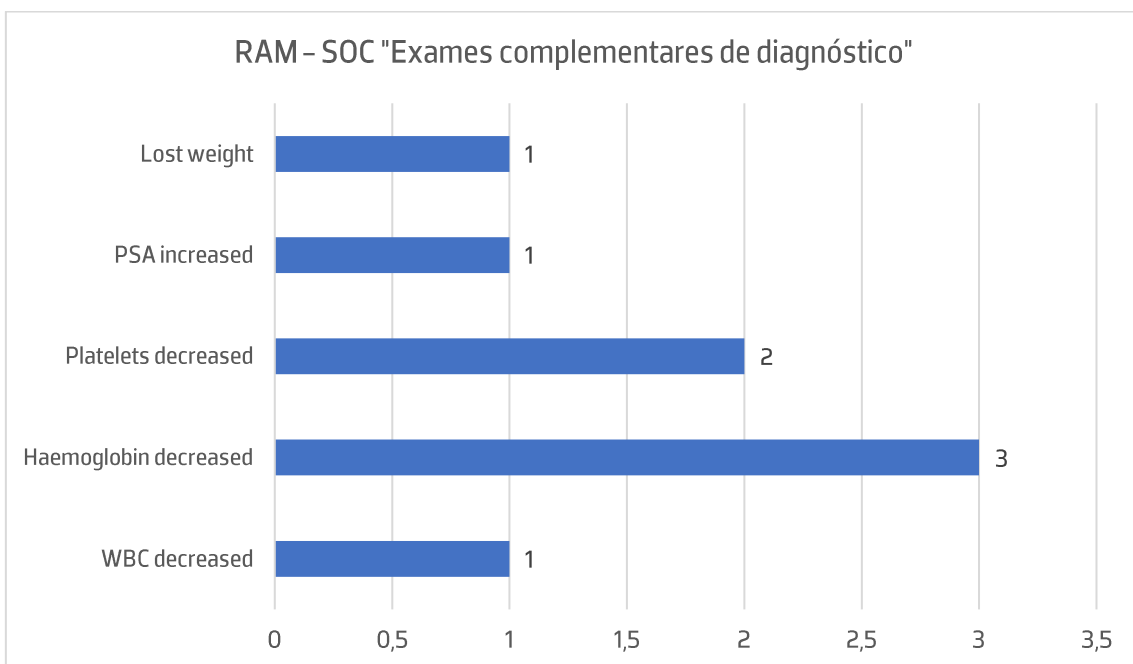


Gráfico 27. Descrição das RAM presentes no SOC "Exames complementares de diagnóstico", relativas ao ¹⁵³Sm

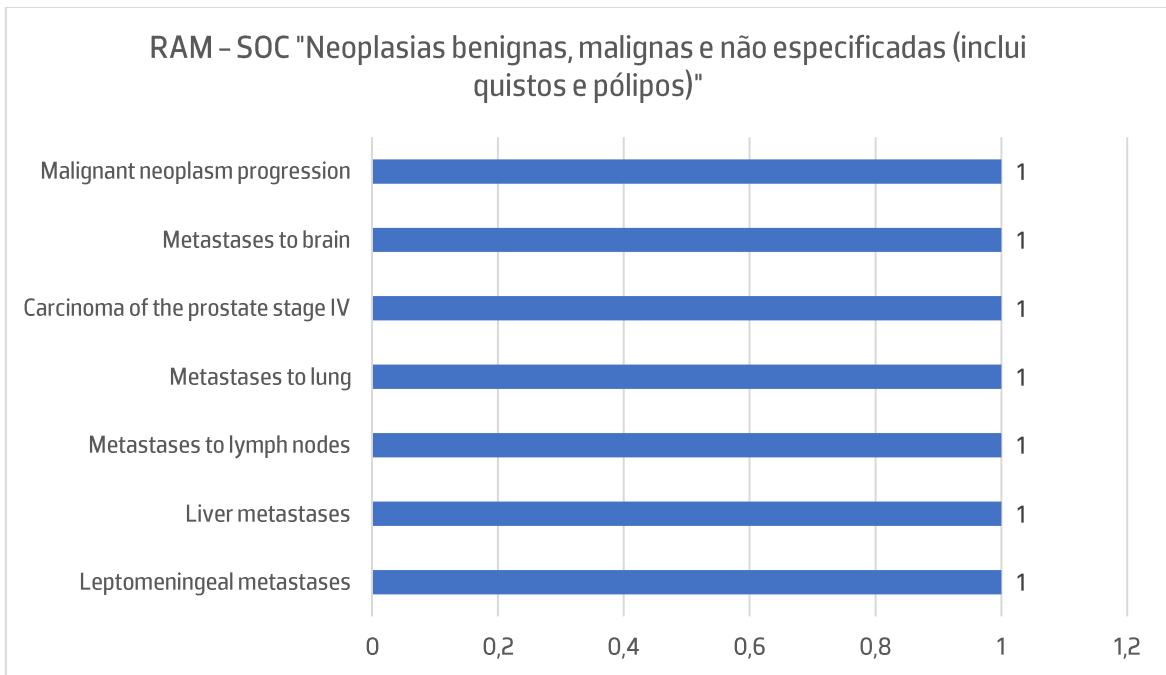


Gráfico 28. Descrição das RAM presentes no SOC "Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)", relativas ao ¹⁵³Sm

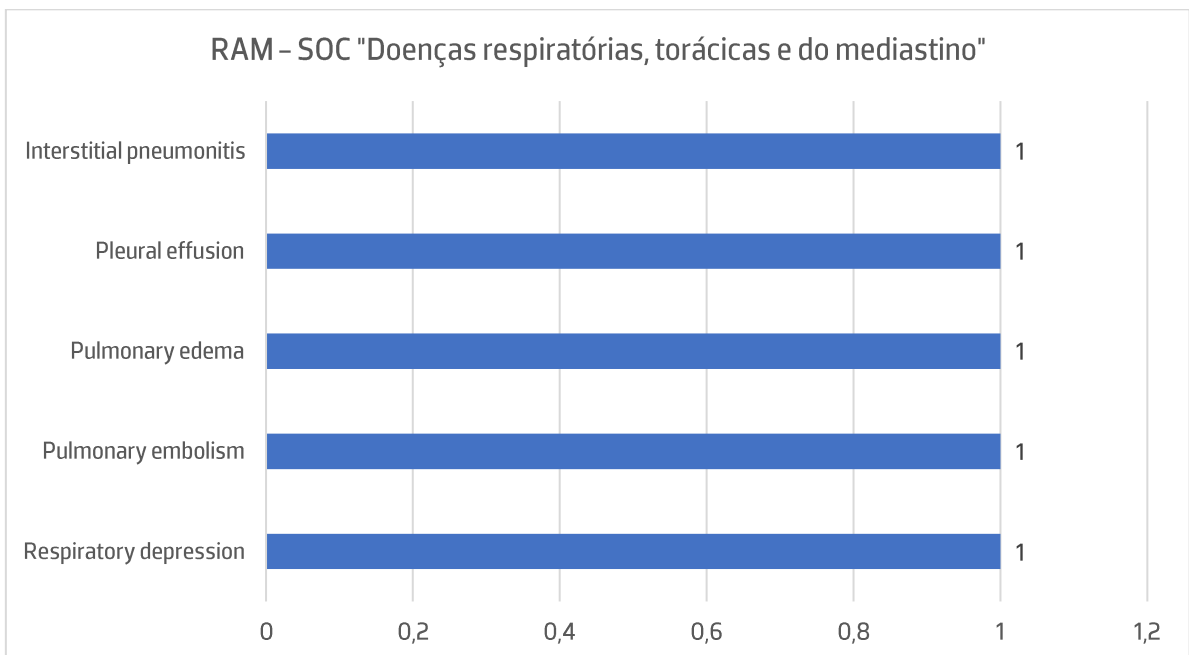


Gráfico 29. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino", relativas ao ¹⁵³Sm

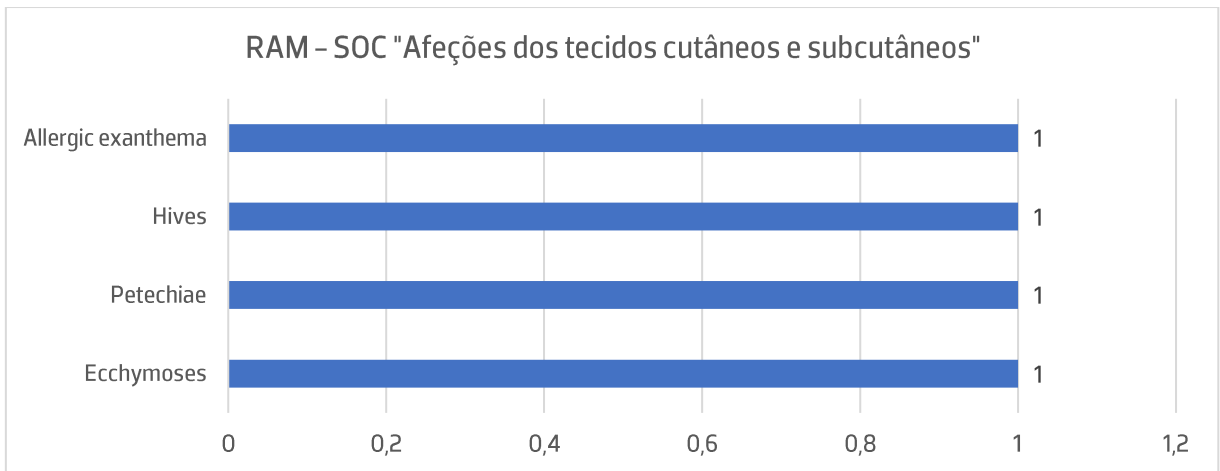


Gráfico 30. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", relativas ao ¹⁵³Sm

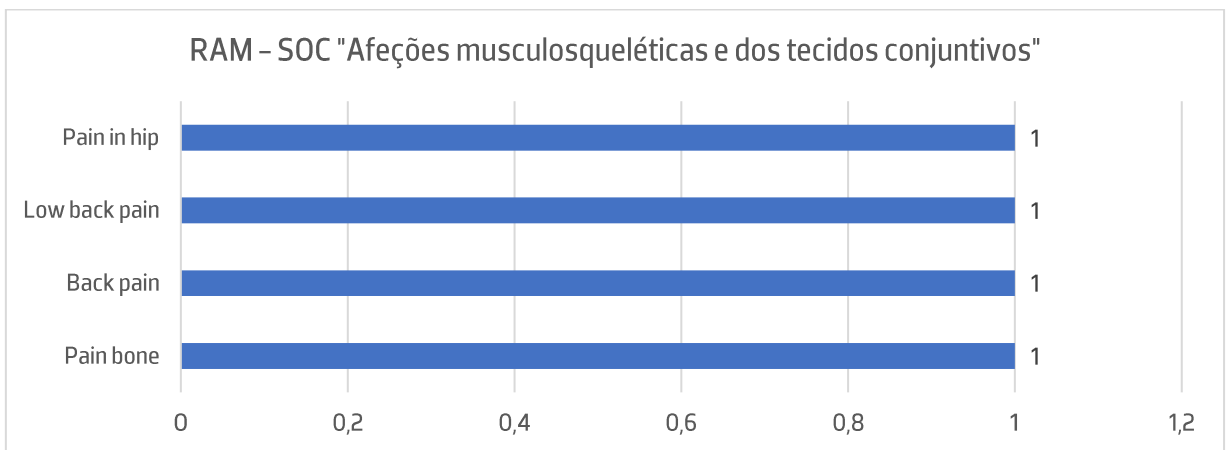


Gráfico 31. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos", relativas ao ¹⁵³Sm

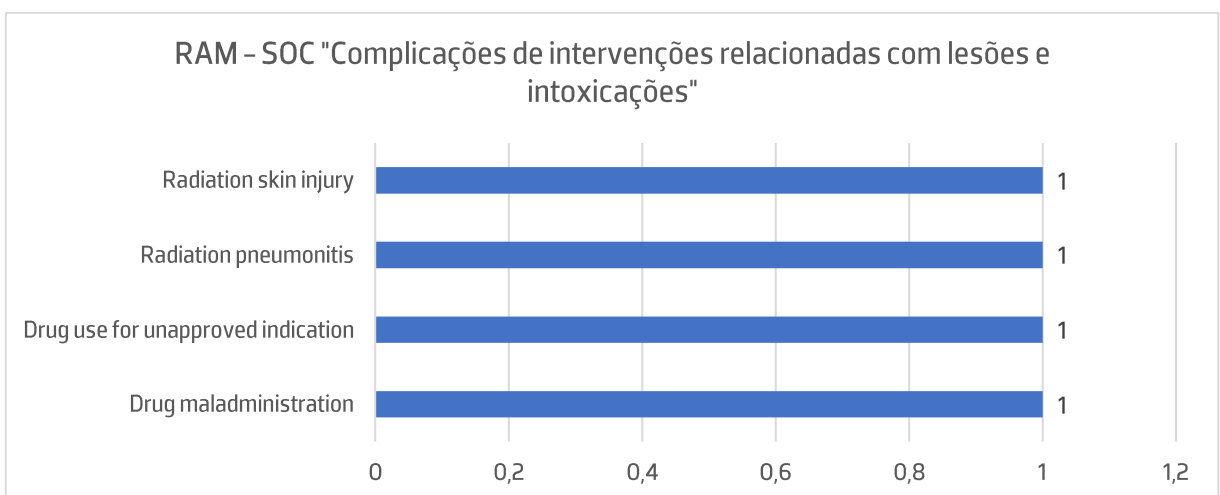


Gráfico 32. Descrição das RAM presentes no SOC "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações", relativas ao ¹⁵³Sm

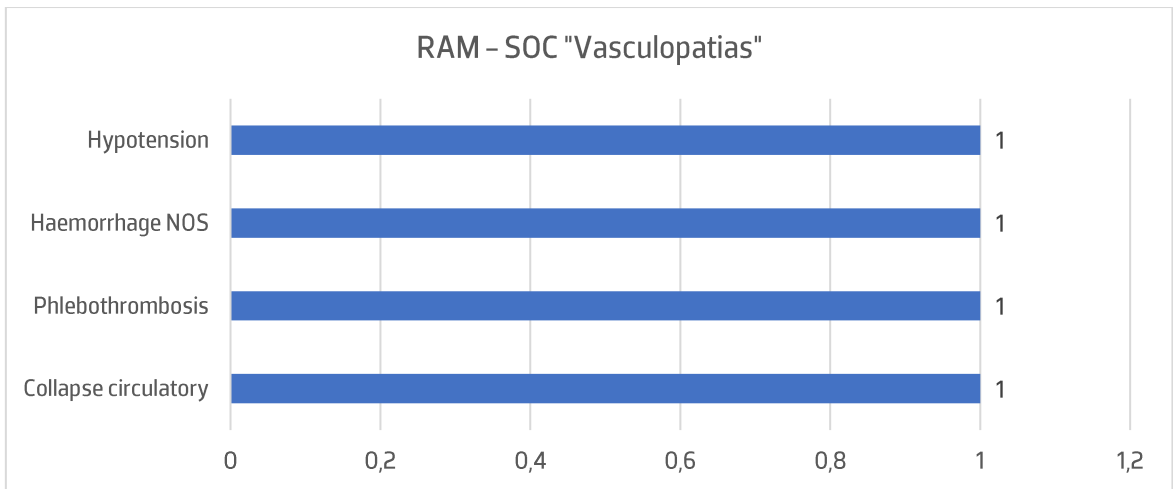


Gráfico 33. Descrição das RAM presentes no SOC "Vasculopatias", relativas ao ¹⁵³Sm

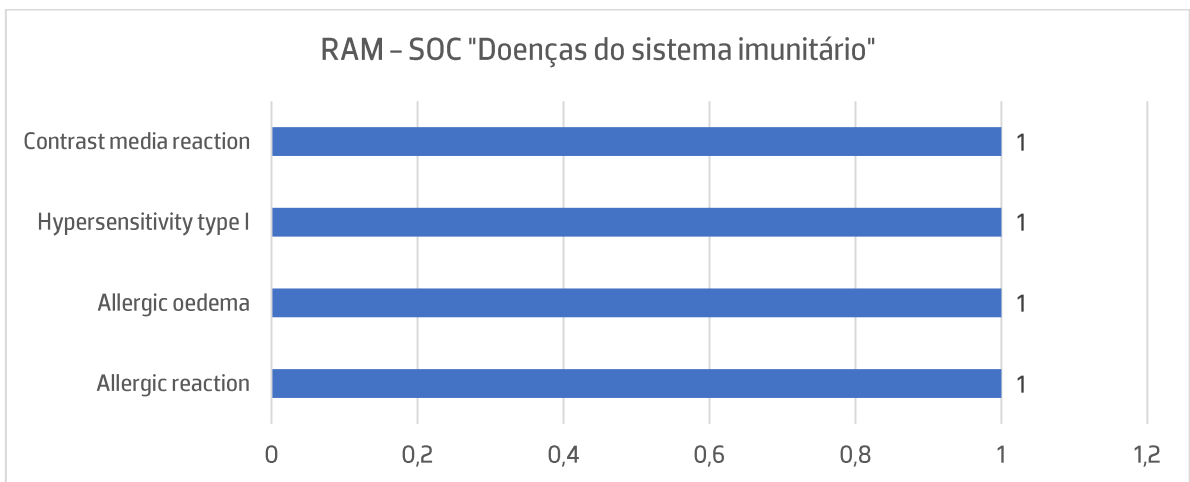


Gráfico 34. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema imunitário", relativas ao ¹⁵³Sm

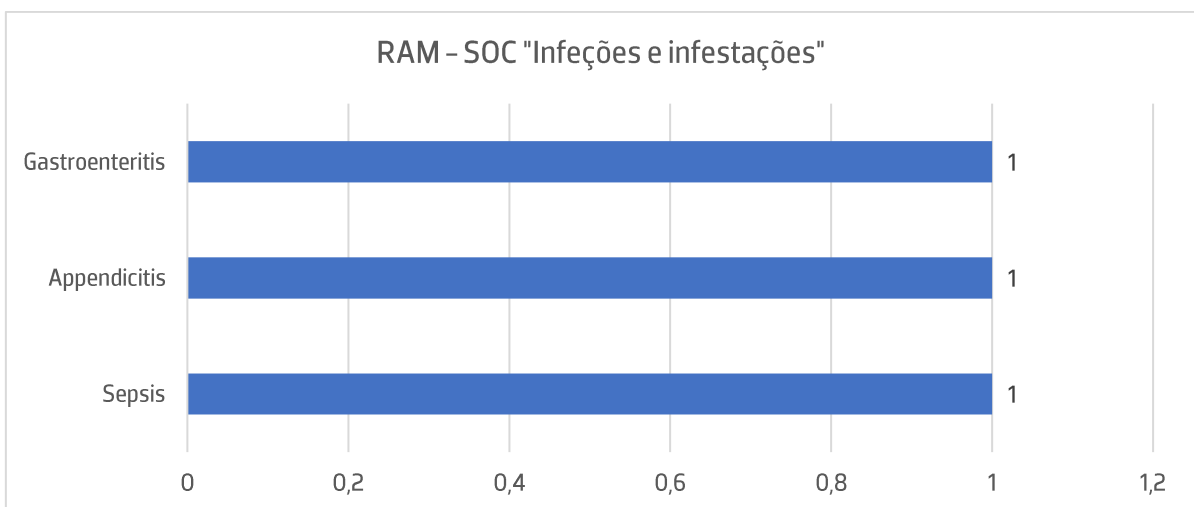


Gráfico 35. Descrição das RAM presentes no SOC "Infeções e infestações", relativas ao ¹⁵³Sm

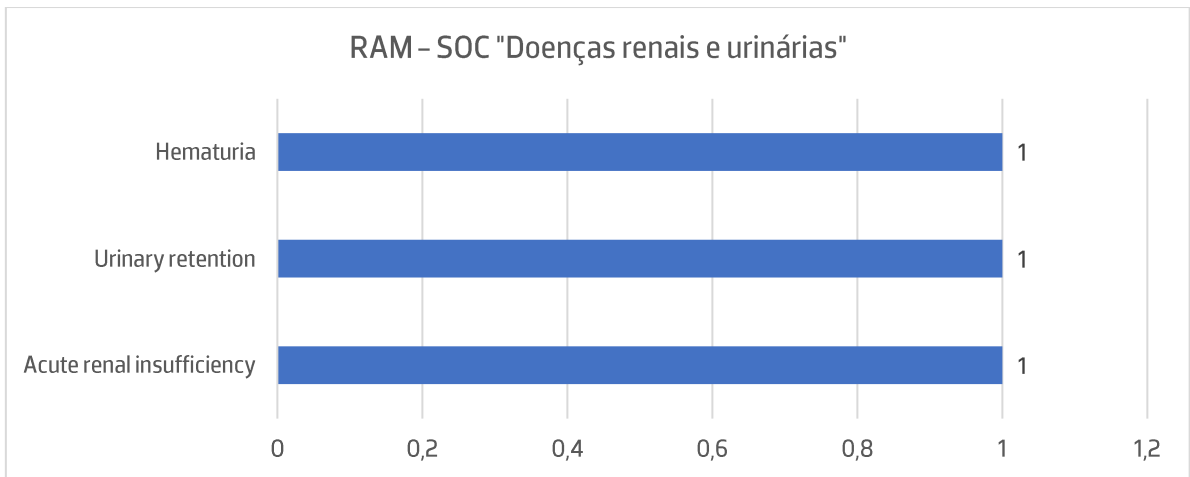


Gráfico 36. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças renais e urinárias", relativas ao ¹⁵³Sm

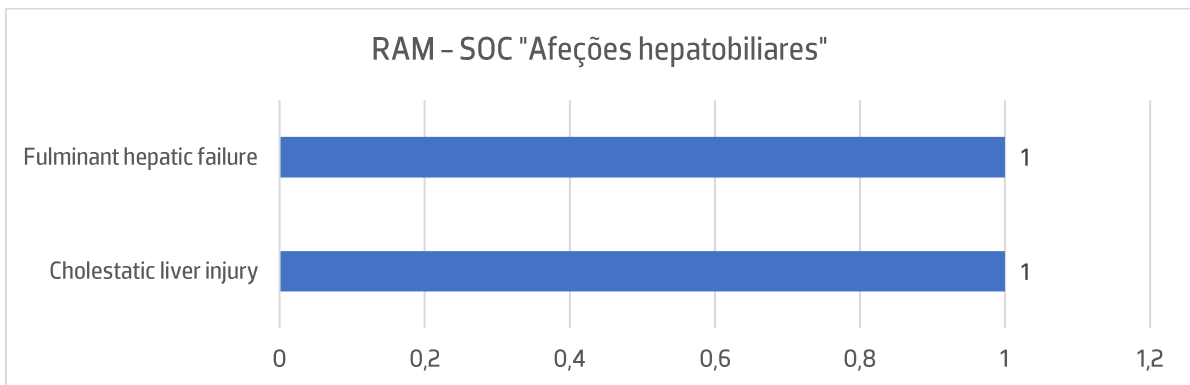


Gráfico 37. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções hepatobiliares", relativas ao ¹⁵³Sm

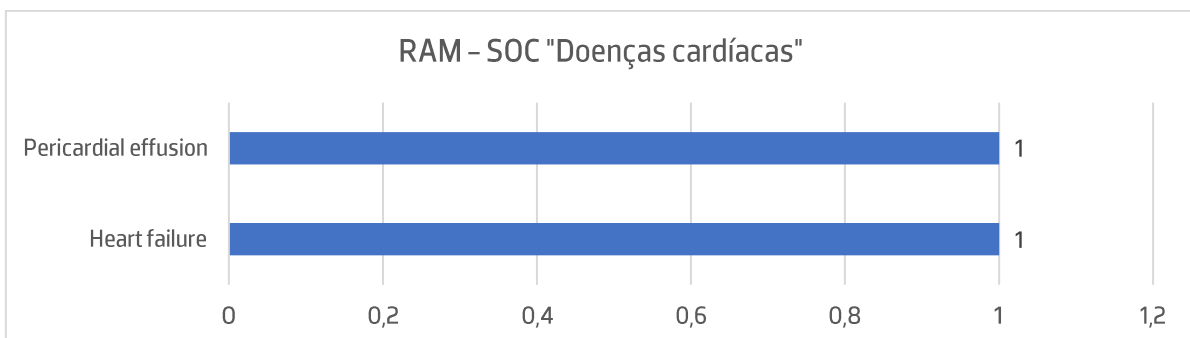


Gráfico 38. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças cardíacas", relativas ao ¹⁵³Sm

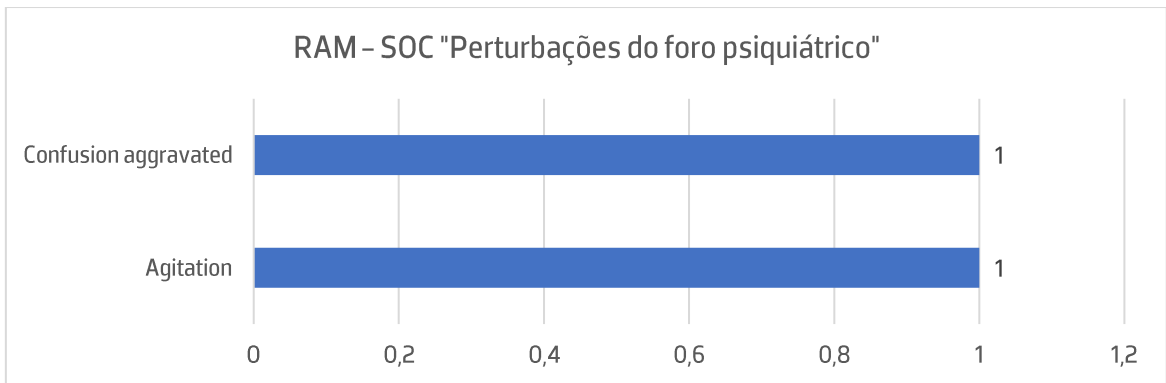


Gráfico 39. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças Perturbações do foro psiquiátrico", relativas ao ^{153}Sm

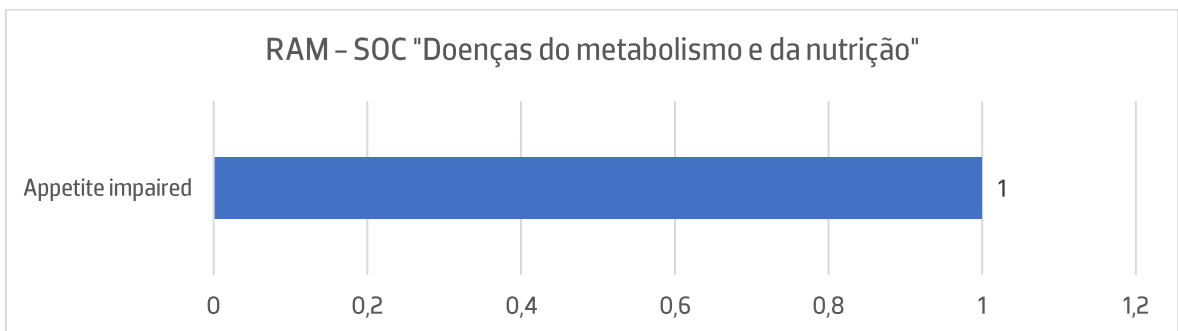


Gráfico 40. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do metabolismo e da nutrição", relativas ao ^{153}Sm

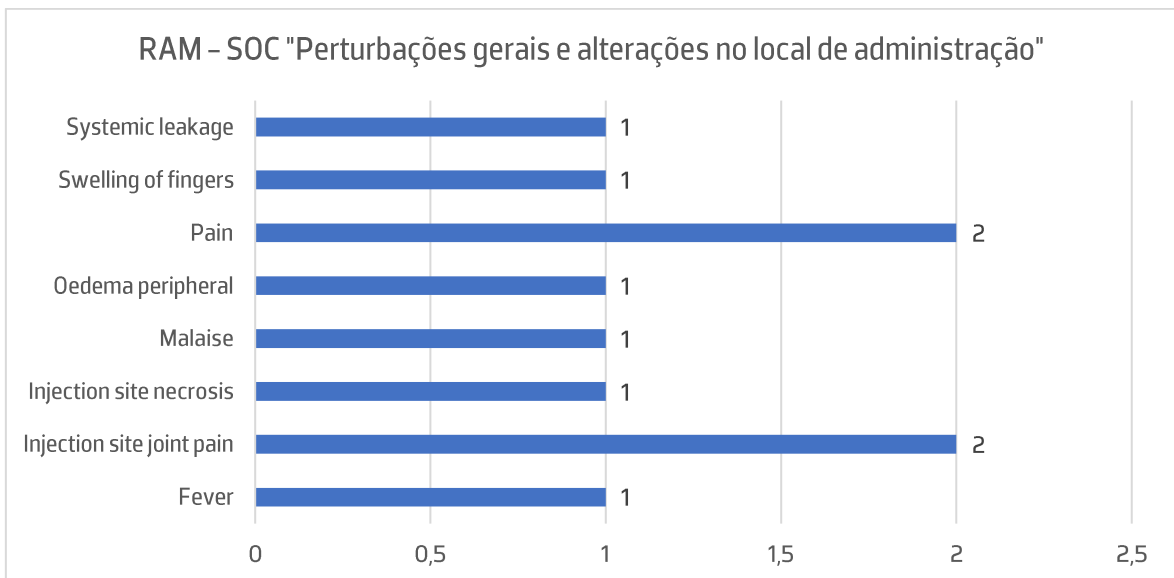


Gráfico 41. Descrição das RAM presentes no SOC "Perturbações gerais e alterações no local de administração", relativas ao ^{186}Re

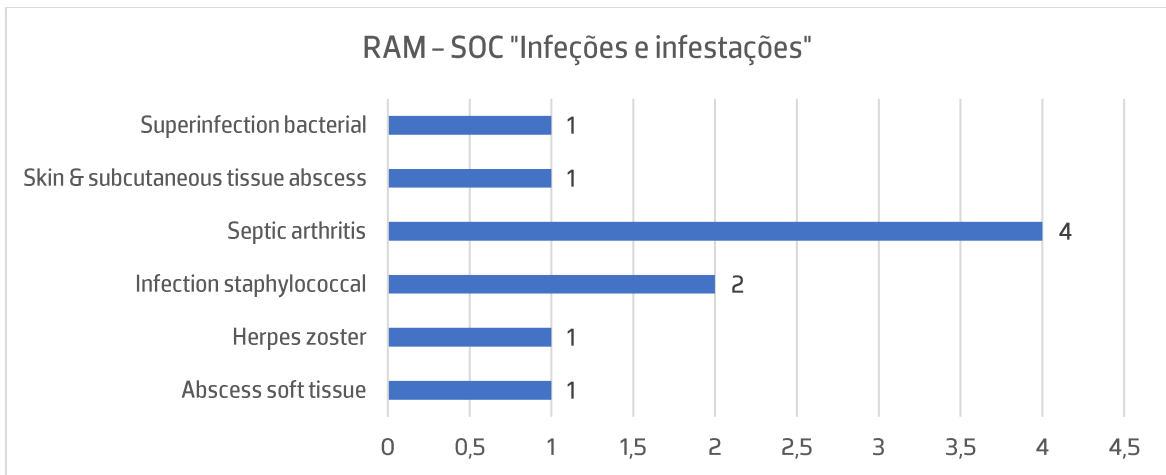


Gráfico 42. Descrição das RAM presentes no SOC "Infeções e infestações", relativas ao ¹⁸⁶Re

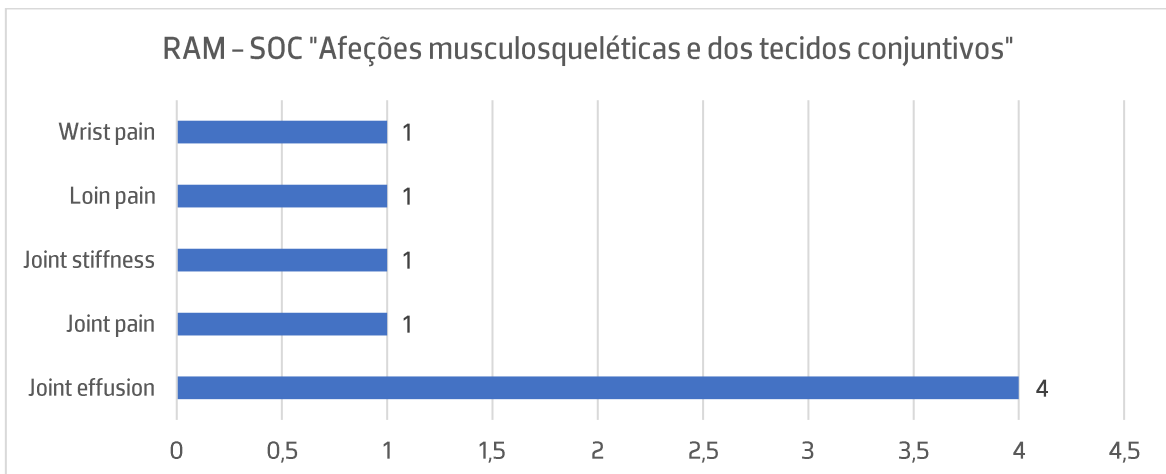


Gráfico 43. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos", relativas ao ¹⁸⁶Re

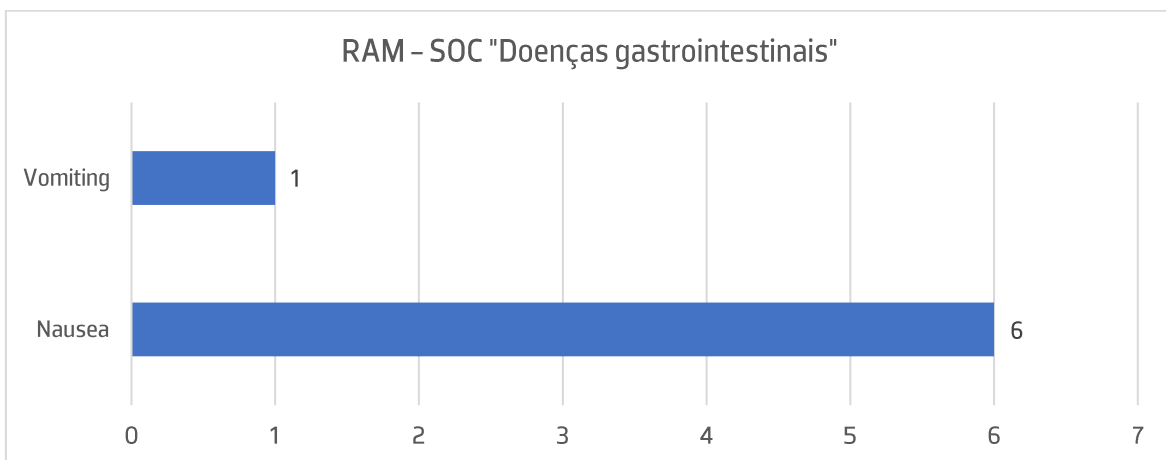


Gráfico 44. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças gastrointestinais", relativas ao ¹⁸⁶Re

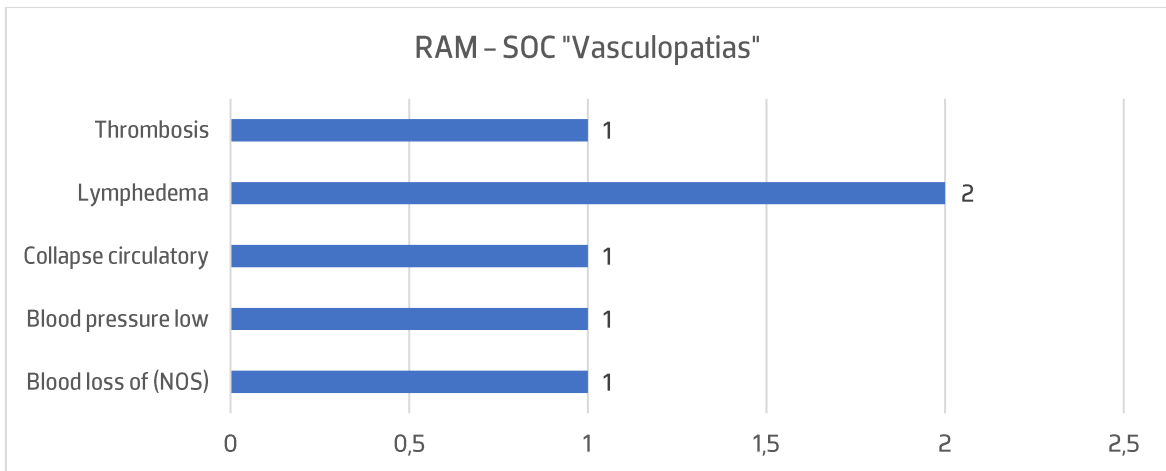


Gráfico 45. Descrição das RAM presentes no SOC "Vasculopatias", relativas ao ¹⁸⁶Re.

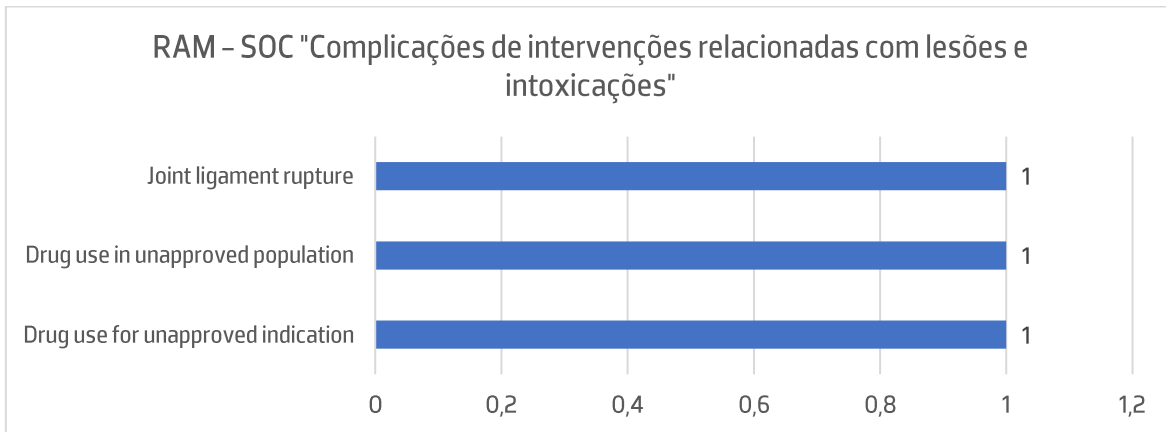


Gráfico 46. Descrição das RAM presentes no SOC "Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações", relativas ao ¹⁸⁶Re

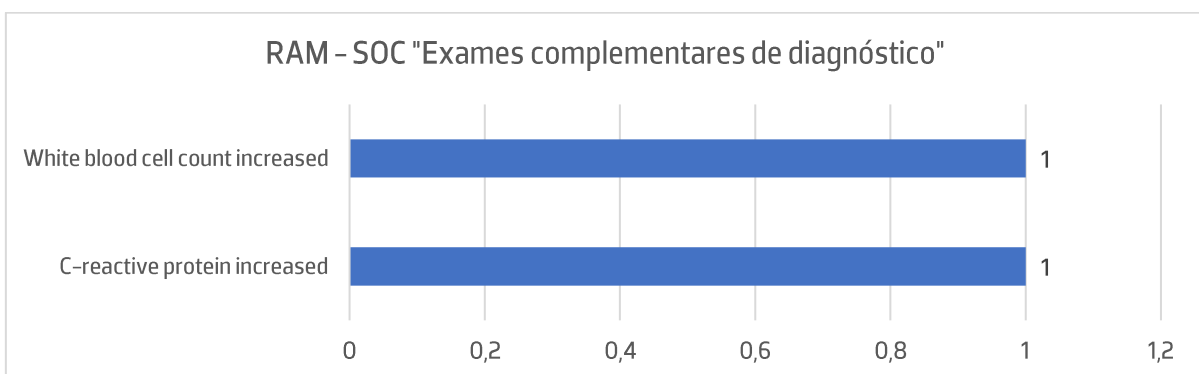


Gráfico 47. Descrição das RAM presentes no SOC "Exames complementares de diagnóstico", relativas ao ¹⁸⁶Re

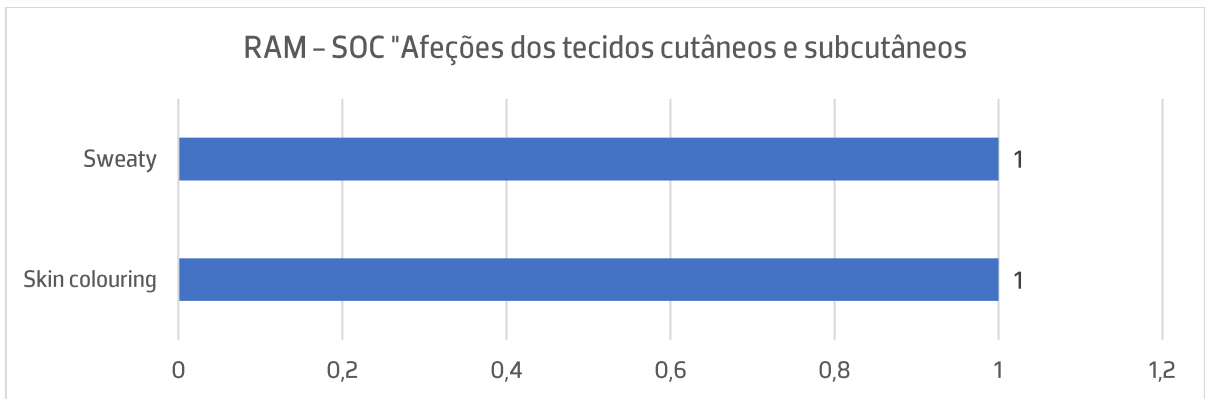


Gráfico 48. Descrição das RAM presentes no SOC "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos", relativas ao ^{186}Re

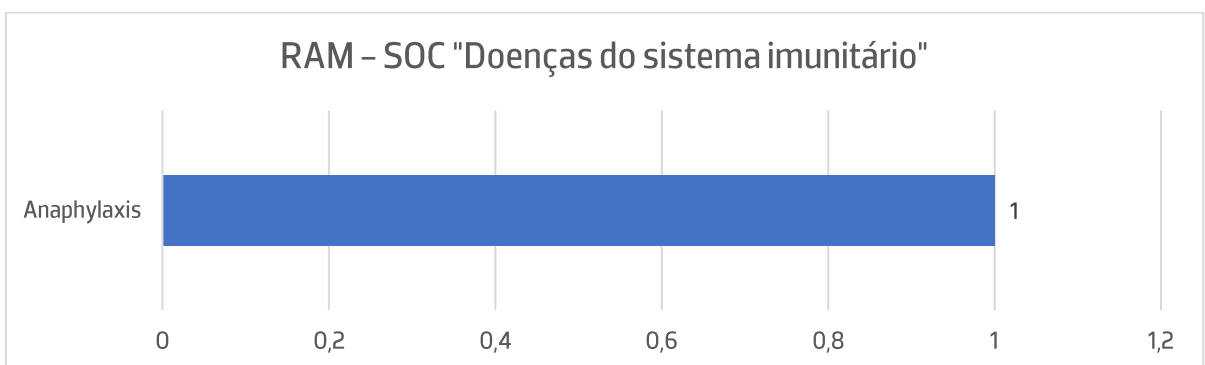


Gráfico 49. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema imunitário", relativas ao ^{186}Re

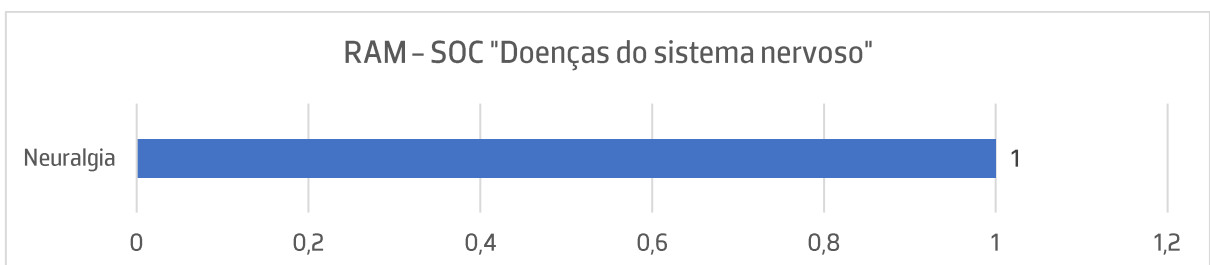


Gráfico 50. Descrição das RAM presentes no SOC "Doenças do sistema nervoso", relativas ao ^{186}Re

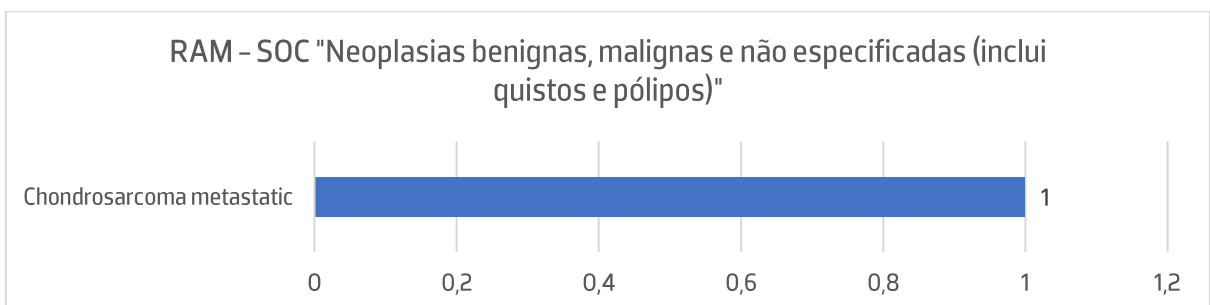


Gráfico 51. Descrição das RAM presentes no SOC "Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)", relativas ao ^{186}Re

Strontium 89 chloride contains the active ingredient **Strontium (89 sr) chloride**
There are **121** reports with this active ingredient

Reported potential side effects

- ▼ Blood and lymphatic system disorders (28%, 64 ADRs)
 - Anaemia (21)
 - Thrombocytopenia (16)
 - Pancytopenia (15)
 - Disseminated intravascular coagulation (8)
 - Myelosuppression (6)
 - Neutropenia (3)
 - Coagulopathy (2)
 - Leukopenia (2)
 - Hypochromic anaemia (1)

Figura 2. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do sangue e do sistema linfático” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ General disorders and administration site conditions (16%, 37 ADRs)
 - Death (18)
 - Pyrexia (8)
 - Chills (6)
 - Fatigue (5)
 - Pain (4)
 - Asthenia (2)
 - Condition aggravated (2)
 - Disease progression (1)
 - Face oedema (1)
 - Gait disturbance (1)
 - Inadequate analgesia (1)
 - Malaise (1)
 - Multiple organ dysfunction syndrome (1)
 - Oedema peripheral (1)

Figura 3. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Investigations (13%, 29 ADRs)
 - Platelet count decreased (20)
 - White blood cell count decreased (5)
 - Alanine aminotransferase increased (3)
 - Aspartate aminotransferase increased (3)
 - Blood alkaline phosphatase increased (3)
 - Haemoglobin decreased (3)
 - Blood albumin decreased (2)
 - Blood urea increased (2)
 - Blood calcium decreased (1)
 - Blood glucose increased (1)
 - Blood lactate dehydrogenase increased (1)
 - Blood magnesium decreased (1)
 - Blood potassium increased (1)
 - Blood pressure decreased (1)
 - Blood sodium decreased (1)
 - CSF protein increased (1)
 - Electrocardiogram QT prolonged (1)
 - Electrocardiogram ST-T change (1)
 - Electroencephalogram abnormal (1)
 - Full blood count decreased (1)
 - Gamma-glutamyltransferase increased (1)
 - Haematocrit decreased (1)
 - International normalised ratio increased (1)
 - Myoglobin blood increased (1)
 - Neutrophil count decreased (1)
 - Prothrombin time prolonged (1)
 - QRS axis abnormal (1)
 - Transaminases increased (1)
 - Urine output decreased (1)
 - White blood cell count increased (1)

Figura 4. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Exames complementares de diagnóstico”
(Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Nervous system disorders (7%, 17 ADRs)
 - Headache (4)
 - Cerebral infarction (3)
 - Somnolence (3)
 - Paraesthesia (2)
 - Dementia (1)
 - Dizziness (1)
 - Encephalopathy (1)
 - Haemorrhage intracranial (1)
 - Memory impairment (1)
 - Mental impairment (1)
 - Myoclonus (1)
 - Nervous system disorder (1)
 - Neurotoxicity (1)
 - Paralysis (1)
 - Spinal cord compression (1)
 - Taste disorder (1)

Figura 5. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do sistema nervoso” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Gastrointestinal disorders (7%, 15 ADRs)
 - Diarrhoea (5)
 - Nausea (4)
 - Vomiting (3)
 - Gastrointestinal haemorrhage (2)
 - Constipation (1)
 - Duodenal ulcer (1)
 - Gastritis (1)
 - Haematochezia (1)
 - Ileus (1)
 - Intestinal obstruction (1)
 - Lower gastrointestinal haemorrhage (1)
 - Mouth haemorrhage (1)
 - Rectal haemorrhage (1)

Figura 6. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças gastrointestinais” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Infections and infestations (4%, 9 ADRs)
 - Pneumonia (3)
 - Sepsis (3)
 - Bronchitis (2)
 - Cellulitis (1)
 - Escherichia infection (1)
 - Septic shock (1)
 - Urinary tract infection (1)

Figura 7. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Infeções e infestações” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (4%, 9 ADRs)
 - Acute myeloid leukaemia (3)
 - Myelodysplastic syndrome (3)
 - Myeloid leukaemia (2)
 - Acute leukaemia (1)
 - Acute promyelocytic leukaemia (1)
 - Metastases to bone (1)

Figura 8. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Metabolism and nutrition disorders (3%, 8 ADRs)
 - Hypercalcaemia (3)
 - Decreased appetite (2)
 - Hypocalcaemia (2)
 - Dehydration (1)
 - Hypochloraemia (1)
 - Hypokalaemia (1)
 - Hyponatraemia (1)
 - Hypophagia (1)
 - Tetany (1)
 - Vitamin D deficiency (1)

Figura 9. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do metabolismo e da nutrição” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (3%, 8 ADRs)
 - Dyspnoea (3)
 - Interstitial lung disease (2)
 - Pulmonary oedema (2)
 - Epistaxis (1)
 - Pleural effusion (1)

Figura 10. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Musculoskeletal and connective tissue disorders (3%, 6 ADRs)
 - Bone pain (3)
 - Arthralgia (1)
 - Back pain (1)
 - Mobility decreased (1)
 - Muscular weakness (1)
 - Pathological fracture (1)

Figura 11. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Vascular disorders (3%, 6 ADRs)
 - Haemorrhage (3)
 - Embolism (1)
 - Flushing (1)
 - Hypotension (1)

Figura 12. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Vasculopatias” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Hepatobiliary disorders (2%, 5 ADRs)
 - Hepatic function abnormal (4)
 - Jaundice (1)

Figura 13. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções hepatobiliares” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Skin and subcutaneous tissue disorders (2%, 5 ADRs)
 - Angioedema (1)
 - Dermatitis (1)
 - Rash (1)
 - Rash erythematous (1)
 - Skin discolouration (1)
 - Skin irritation (1)
 - Urticaria (1)

Figura 14. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Injury, poisoning and procedural complications (2%, 4 ADRs)
 - Contusion (1)
 - Fall (1)
 - Humerus fracture (1)
 - Infusion related reaction (1)

Figura 15. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Cardiac disorders (1%, 2 ADRs)
 - Myocardial infarction (1)
 - Supraventricular tachycardia (1)

Figura 16. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças cardíacas” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Psychiatric disorders (1%, 2 ADRs)
 - Confusional state (1)
 - Disorientation (1)

Figura 17. RAM reportadas relativas ao ^{89}Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Perturbações do foro psiquiátrico” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Renal and urinary disorders (1%, 2 ADRs)
 - Azotaemia (1)
 - Haematuria (1)
 - Urinary retention (1)

Figura 18. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças renais e urinárias” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Congenital, familial and genetic disorders (0%, 1 ADRs)
 - Cytogenetic abnormality (1)
- ▼ Ear and labyrinth disorders (0%, 1 ADRs)
 - Tinnitus (1)

Figura 19. RAM reportadas relativas ao ⁸⁹Sr na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções congénitas, familiares e genéticas” e “Afeções do ouvido e do labirinto” (Fonte: www.VigiAccess.org)

Samarium (153 Sm) lexicidronam is an active ingredient
There are **185** reports with this active ingredient

Reported potential side effects

- ▼ Blood and lymphatic system disorders (16%, 68 ADRs)
 - Thrombocytopenia (39)
 - Anaemia (15)
 - Pancytopenia (14)
 - Leukopenia (9)
 - Myelosuppression (7)
 - Neutropenia (3)
 - Disseminated intravascular coagulation (2)
 - Lymphadenopathy (2)
 - Bone marrow disorder (1)
 - Bone marrow failure (1)
 - Coagulopathy (1)
 - Haematotoxicity (1)
 - Haemolytic anaemia (1)
 - Retroperitoneal lymphadenopathy (1)
 - Thrombocytosis (1)

Figura 20. RAM reportadas relativas ao ¹⁵³Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do sangue e sistema linfático” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ General disorders and administration site conditions (15%, 66 ADRs)
 - Death (15)
 - Pain (11)
 - Asthenia (10)
 - Disease progression (9)
 - Drug ineffective (7)
 - Chest pain (6)
 - Fatigue (5)
 - Pyrexia (5)
 - Oedema peripheral (3)
 - Malaise (2)
 - Obstruction (2)
 - Adverse event (1)
 - Chest discomfort (1)
 - Chills (1)
 - Condition aggravated (1)
 - Drug interaction (1)
 - Drug withdrawal syndrome (1)
 - Fibrosis (1)
 - Gait disturbance (1)
 - Gait inability (1)
 - General physical health deterioration (1)
 - Generalised oedema (1)
 - Multiple organ dysfunction syndrome (1)
 - No adverse event (1)
 - Performance status decreased (1)
 - Treatment failure (1)
 - Unevaluable event (1)

Figura 21. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Investigations (8%, 35 ADRs)
 - Platelet count decreased (9)
 - Haemoglobin decreased (5)
 - White blood cell count decreased (4)
 - Blood creatinine increased (3)
 - Blood glucose increased (2)
 - Blood test abnormal (2)
 - Magnetic resonance imaging abnormal (2)
 - Prostatic specific antigen increased (2)
 - Weight decreased (2)
 - Alanine aminotransferase increased (1)
 - Aspartate aminotransferase increased (1)
 - Blood alkaline phosphatase increased (1)
 - Blood glucose decreased (1)
 - Blood pressure systolic decreased (1)
 - Blood urea increased (1)
 - Blood urine present (1)
 - Body temperature increased (1)
 - Bone scan abnormal (1)
 - Breath sounds abnormal (1)
 - Carbohydrate antigen 27.29 increased (1)
 - C-reactive protein increased (1)
 - Culture urine positive (1)
 - Electrocardiogram ST segment depression (1)
 - Eosinophil percentage increased (1)
 - Full blood count abnormal (1)
 - Haematocrit decreased (1)
 - Karnofsky scale worsened (1)
 - Lymphocyte percentage decreased (1)
 - Mean platelet volume decreased (1)
 - Monocyte percentage increased (1)
 - Neutrophil count decreased (1)
 - Oxygen saturation decreased (1)
 - Prothrombin time prolonged (1)
 - Red blood cell count decreased (1)
 - Troponin increased (1)
 - White blood cell count abnormal (1)

Figura 22. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Exames complementares de diagnóstico”
(Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Gastrointestinal disorders (7%, 30 ADRs)
 - Nausea (12)
 - Vomiting (9)
 - Anal incontinence (3)
 - Abdominal pain (2)
 - Rectal haemorrhage (2)
 - Abdominal compartment syndrome (1)
 - Diarrhoea (1)
 - Diverticulum intestinal haemorrhagic (1)
 - Duodenal ulcer (1)
 - Dysphagia (1)
 - Food poisoning (1)
 - Gastrointestinal haemorrhage (1)
 - Gastrooesophageal reflux disease (1)
 - Gingival hypertrophy (1)
 - Obstruction gastric (1)
 - Proctitis (1)
 - Retching (1)
 - Subileus (1)

Figura 23. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças gastrointestinais” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) (6%, 26 ADRs)
 - Neoplasm progression (7)
 - Bone sarcoma (6)
 - Metastases to liver (4)
 - Prostate cancer (4)
 - Malignant neoplasm progression (3)
 - Metastases to central nervous system (2)
 - Metastases to lung (2)
 - Meningeal neoplasm (1)
 - Metastases to abdominal cavity (1)
 - Metastases to bone marrow (1)
 - Metastases to lymph nodes (1)
 - Myelofibrosis (1)
 - Myeloid metaplasia (1)
 - Neoplasm malignant (1)
 - Pancreatic neuroendocrine tumour (1)
 - Plasma cell myeloma (1)
 - Plasmacytoma (1)
 - Prostate cancer metastatic (1)
 - Prostate cancer stage IV (1)
 - Tumour compression (1)

Figura 24. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclui quistos e pólipos)” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Nervous system disorders (7%, 28 ADRs)
 - Coma (5)
 - Cerebral haemorrhage (3)
 - Amnesia (2)
 - Haemorrhage intracranial (2)
 - Headache (2)
 - Spinal cord compression (2)
 - Balance disorder (1)
 - Burning sensation (1)
 - Cerebrovascular accident (1)
 - Cerebrovascular disorder (1)
 - Disturbance in attention (1)
 - Dizziness (1)
 - Dysgeusia (1)
 - Dyskinesia (1)
 - Dysstasia (1)
 - Hypoaesthesia (1)
 - Ischaemic stroke (1)
 - Lethargy (1)
 - Loss of consciousness (1)
 - Meningeal disorder (1)
 - Mental impairment (1)
 - Monoparesis (1)
 - Nervous system disorder (1)
 - Paraparesis (1)
 - Parosmia (1)
 - Sensory loss (1)
 - Spinal cord oedema (1)
 - Subarachnoid haemorrhage (1)
 - Syncope (1)
 - Thrombotic stroke (1)
 - Toxic encephalopathy (1)
 - Tremor (1)

Figura 25. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do sistema nervoso” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (5%, 23 ADRs)
 - Dyspnoea (5)
 - Pleural effusion (4)
 - Hypoxia (2)
 - Pulmonary oedema (2)
 - Respiratory failure (2)
 - Acute pulmonary oedema (1)
 - Acute respiratory distress syndrome (1)
 - Atelectasis (1)
 - Bronchial disorder (1)
 - Dyspnoea exertional (1)
 - Haemoptysis (1)
 - Hypercapnia (1)
 - Lung disorder (1)
 - Lung infiltration (1)
 - Mediastinal disorder (1)
 - Obstructive airways disorder (1)
 - Pulmonary embolism (1)
 - Pulmonary mass (1)
 - Respiratory arrest (1)
 - Respiratory depression (1)
 - Respiratory distress (1)
 - Sinus disorder (1)

Figura 26. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Musculoskeletal and connective tissue disorders (5%, 22 ADRs)
 - Bone pain (7)
 - Back pain (6)
 - Pain in extremity (3)
 - Arthralgia (2)
 - Myalgia (2)
 - Bone lesion (1)
 - Connective tissue disorder (1)
 - Musculoskeletal disorder (1)
 - Musculoskeletal pain (1)
 - Spinal disorder (1)
 - Spinal stenosis (1)

Figura 27. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Cardiac disorders (4%, 19 ADRs)
 - Cardiac failure congestive (4)
 - Myocardial infarction (4)
 - Arrhythmia (2)
 - Atrial fibrillation (2)
 - Tachycardia (2)
 - Acute myocardial infarction (1)
 - Cardiac arrest (1)
 - Cardiac disorder (1)
 - Cardiac failure (1)
 - Cardio-respiratory arrest (1)
 - Left ventricular failure (1)
 - Palpitations (1)
 - Sinus tachycardia (1)
 - Ventricular tachycardia (1)

Figura 28. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças cardíacas” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Infections and infestations (4%, 19 ADRs)
 - Pneumonia (3)
 - Sepsis (3)
 - Appendicitis (2)
 - Neutropenic sepsis (2)
 - Urinary tract infection (2)
 - Bronchitis (1)
 - Gastric infection (1)
 - Gastroenteritis (1)
 - Myelitis (1)
 - Pyelonephritis (1)
 - Septic shock (1)
 - Serratia sepsis (1)
 - Urosepsis (1)
 - Viral infection (1)

Figura 29. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Infeções e infestações” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Vascular disorders (4%, 18 ADRs)
 - Hypotension (4)
 - Haemorrhage (3)
 - Hypertension (3)
 - Deep vein thrombosis (2)
 - Bloody discharge (1)
 - Circulatory collapse (1)
 - Cyanosis (1)
 - Embolism (1)
 - Peripheral coldness (1)
 - Thrombophlebitis (1)
 - Thrombosis (1)
 - Venous thrombosis limb (1)

Figura 30. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Vasculopatias” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Renal and urinary disorders (4%, 17 ADRs)
 - Acute kidney injury (6)
 - Haematuria (5)
 - Urinary incontinence (3)
 - Hydronephrosis (2)
 - Anuria (1)
 - Bladder disorder (1)
 - Dysuria (1)
 - Renal failure (1)
 - Ureteric obstruction (1)
 - Urinary retention (1)

Figura 31. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças renais e urinárias” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Metabolism and nutrition disorders (3%, 15 ADRs)
 - Decreased appetite (4)
 - Dehydration (2)
 - Hypercalcaemia (2)
 - Hyperkalaemia (2)
 - Hypocalcaemia (2)
 - Hypophosphataemia (2)
 - Acidosis (1)
 - Cachexia (1)
 - Gout (1)
 - Hypermagnesaemia (1)
 - Hypokalaemia (1)
 - Hyponatraemia (1)
 - Hypophagia (1)

Figura 32. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do metabolismo e da nutrição” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Injury, poisoning and procedural complications (3%, 12 ADRs)
 - Femur fracture (2)
 - Anaesthetic complication (1)
 - Fall (1)
 - Incorrect route of product administration (1)
 - Medication error (1)
 - Occupational exposure to product (1)
 - Overdose (1)
 - Procedural haemorrhage (1)
 - Product administration error (1)
 - Product use in unapproved indication (1)
 - Radiation pneumonitis (1)
 - Spinal fracture (1)
 - Surgical procedure repeated (1)

Figura 33. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Psychiatric disorders (3%, 11 ADRs)
 - Anxiety (3)
 - Confusional state (3)
 - Disorientation (3)
 - Agitation (2)
 - Emotional disorder (1)
 - Panic attack (1)
 - Thinking abnormal (1)

Figura 34. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Perturbações do foro psiquiátrico” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Skin and subcutaneous tissue disorders (2%, 7 ADRs)
 - Cold sweat (1)
 - Dermatitis (1)
 - Dermatitis allergic (1)
 - Hyperhidrosis (1)
 - Night sweats (1)
 - Rash erythematous (1)
 - Skin toxicity (1)
 - Urticaria (1)

Figura 35. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Eye disorders (1%, 4 ADRs)
 - Visual impairment (3)
 - Blindness transient (1)

Figura 36. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções oculares” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Hepatobiliary disorders (1%, 4 ADRs)
 - Cholestatic liver injury (1)
 - Hepatitis (1)
 - Hepatorenal failure (1)
 - Jaundice (1)

Figura 37. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Afeções hepatobiliares” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Immune system disorders (1%, 3 ADRs)
 - Anaphylactic reaction (1)
 - Hypersensitivity (1)
 - Type I hypersensitivity (1)

Figura 38. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças do sistema imunitário” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Reproductive system and breast disorders (0%, 1 ADRs)
 - Benign prostatic hyperplasia (1)

Figura 39. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Doenças dos órgãos genitais e da mama” (Fonte: www.VigiAccess.org)

- ▼ Surgical and medical procedures (0%, 1 ADRs)
 - Stem cell transplant (1)

Figura 40. RAM reportadas relativas ao ^{153}Sm na base de dados VigiAccess – SOC “Procedimentos cirúrgicos e médicos” (Fonte: www.VigiAccess.org)

Adverse Reactions Mediated by Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186 and Rhenium-188: A Systematic Review of Literature

Students: Cláudia Pinho ¹, Sara Martins ²

¹ Farmácia - Tecnologia do Medicamento e Produtos de Saúde, Master, Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal
10100353@ess.ipp.pt

² Farmacia y Salud, PhD, Department of Pharmaceutical Sciences, Institute of Biomedical Research of Salamanca, Campus Miguel de Unamuno, C. Lic. Méndez Nieto, s/n, 37007 Salamanca, Spain
sara.martins@usal.es

Mentors: Ângelo Jesus ¹, Ana Martín Suárez ²

¹ Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072 Porto, Portugal
acj@ess.ipp.pt

² Department of Pharmaceutical Sciences, Institute of Biomedical Research of Salamanca, Campus Miguel de Unamuno, C. Lic. Méndez Nieto, s/n, 37007 Salamanca, Spain
amasu@usal.es

Abstract. *One of the therapies used for the palliative treatment of pain associated with bone metastases is radiopharmaceutical therapy. Radiopharmaceuticals can cause adverse reactions, and, therefore, the aim is to systematize the results and conclusions of studies on the use of the radiopharmaceuticals ⁸⁹Sr, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁶Re and ¹⁸⁸Re in the palliative treatment of pain associated with bone metastases. A systematic literature review was conducted according to PRISMA statement, using the databases MEDLINE and EBSCO. After the selection process, 20 articles were included. The studies showed that the 4 radiopharmaceuticals analysed presented very similar results regarding pain relief after treatment, decrease in analgesic consumption, side effects at the time of administration, hematologic toxicity and disease progression after treatment. Concluding, the use of radiopharmaceuticals for pain palliation seems to be safe and an alternative to existing treatments.*

Keywords. Pharmacovigilance, Adverse Reactions, Radiopharmaceuticals, Bone Metastases, Pain Palliation.



DOI <https://doi.org/>
ISBN

1 Introduction

The World Health Organisation (WHO) defines pharmacovigilance as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other medicine/vaccine related problem” [1]. Pharmacovigilance must constantly adapt to rapid developments in new technologies and new therapies, and their regulation. This field includes radiopharmaceuticals (RF), that can be used for diagnostic or treatment purposes, with the scope of nuclear medicine [2].

Bone metastases are one of the most frequent complications of advanced cancers and can significantly affect the quality of life of patients [3], [4]. One of the therapies used for the palliative treatment of pain associated with bone metastases is radiopharmaceutical therapy.

Like any other drugs, RF can cause adverse reactions (AR), and, therefore, the objective of the present study is review the results and conclusions of studies on the use of RF in the palliative treatment of pain associated with bone metastases, namely, Strontium-89 (^{89}Sr), Samarium-153 (^{153}Sm), Rhenium-186 (^{186}Re) and Rhenium-188 (^{188}Re), and provide up to date information on AR associated with this drugs.

2 Methods

A systematic literature review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement [7]. The research question was the “what is the characterization of the AR described associated with the RF ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re and ^{188}Re , in patients with pain associated with bone metastases, until the year 2022?”.

A computerized literature search was performed using the databases MEDLINE (PubMed) and EBSCO (Academic Search Complete). Two researchers developed a search string for each database. Controlled trials, cohort studies, case-control studies and case series, in English, Spanish and Portuguese, were considered, between 1983 and 2022 (the date range comprises the appearance of the first studies in the literature until the moment when the search ended). The analysis and selection of the literature was performed using the Rayyan Software. The two researchers independently accessed all articles obtained and analysed its title and abstract for the inclusion or exclusion of each one. In case of doubt, the full article was read. Initially, 2583 articles were obtained from the two databases, of which 2563 were excluded. After analysing the title and abstract, 139 and 319 articles were obtained from reviewer 1 and 2, respectively. Review articles, articles that didn't contain complete data on the AR under study, articles where AR weren't well characterized or weren't written in English, Portuguese or Spanish were rejected. After resolving the articles selected as "maybe" and "conflict", 306 articles were selected to be included. Only 14 articles focused on the RF above mentioned. Six other articles were obtained by cross-referencing and manual search. The difficulty to find studies related to RF adverse events forced the acceptance of low-quality studies (with fewer than 10 reported cases), but those provided information not found in other literature. The AR described were classified according to the SOC-MedDRA hierarchy.

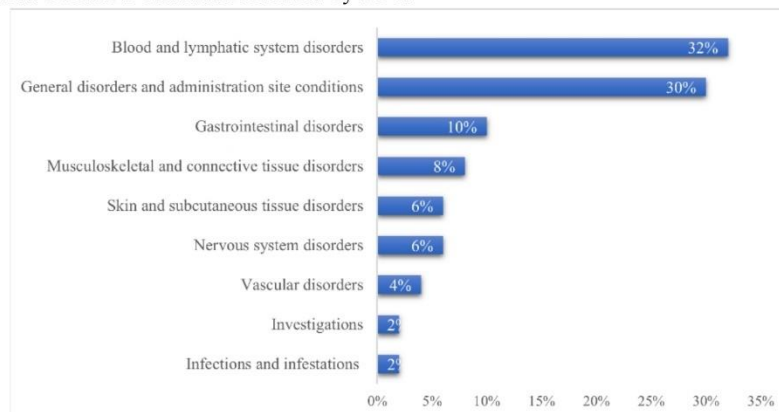
3 Results

From the 20 selected articles, an analysis was carried out which resulted in table 1 and graphic 1, with an overview of the evidence collected.

Table 1. Overview of included studies with their characteristics.

Study	Radiopharmaceutical	Patients
Collins <i>et al.</i> [8]; Ashamalla <i>et al.</i> [9]; Berger <i>et al.</i> [10]; Ribera <i>et al.</i> [11]	153Sm-EDTMP	101
Maxon <i>et al.</i> [12], Klerk <i>et al.</i> [13]	186Re-HEDP	22
Liepe <i>et al.</i> [14]; Palmedo <i>et al.</i> [15]; Li <i>et al.</i> [16]; Liepe <i>et al.</i> [17]; Zhang <i>et al.</i> [18]; Cheng <i>et al.</i> [6]; Beiki <i>et al.</i> [4]; Shinto <i>et al.</i> [3]	188Re-HEDP	287
Hesslewood <i>et al.</i> [19]; Baziotis <i>et al.</i> [20]; Kraeber-Boderé <i>et al.</i> [21]	89Sr	160
Dafermou <i>et al.</i> [22]	89Sr and 186Re-HEDP	510
Liepe <i>et al.</i> [23]	188Re-HEDP and 153Sm-EDTMP	46
Liepe <i>et al.</i> [5]	188Re-HEDP and 186Re-HEDP and 153Sm-EDTMP	79

Graphic 1. Overview of adverse reactions by SOC.



4 Discussion

In addition to some other cancers, such as myeloma or lung cancer, skeletal metastases can develop in around 50% of women with breast cancer, the most prevalent cancer in women, and in 80% of patients with prostate carcinoma, the second most frequent disease in men [24]. The pain phenomenon is directly caused by tumor invasion. After traditional surgical and/or non-radiologic therapy options have been explored, almost half of the patients will

still experience significant bone pain. A particularly significant therapeutic option is provided by metabolic radiotherapy [25].

All the studies recovered, show that these drugs can provide safe, symptomatic relief from painful osseous metastases and in most cases the hematological toxicity was reversible [3]–[6], [8], [9], [11]–[22]. There is also evidence of secondary outputs for health and quality of life. Collins *et al.* [8], Baziotis *et al.* [20]; and Zhang *et al.* [18] showed a reduction in analgesic requirements and the works of Kraeber-Boderé *et al.* [21] observed an improvement in quality of life in terms of better sleep or increased activity after 65% of administered injections [8], [18], [20], [21].

The case report of Klerk *et al.* [13] describes an uncommon side effect which is transient cranial neuropathy after treatment with ¹⁸⁶Re-HEDP and the explanation for this side effect could be the direct radiation injury of cranial nerves surrounded by metastatic bone tissue [13].

The flare response is a reaction that some studies have observed in their patients, after the injection of the RF [3]–[6], [10], [12], [15]–[18], [20]–[23]. There are different explanations provided for this phenomenon. Dafermou *et al.* [22] suggested that the pain flare phenomenon is a positive predictive factor for the efficacy of the radionuclide therapy. In their trial, patients with pain flare showed slightly lower favourable response rate in comparison to those who did not experience this reaction. This difference may be due to the known psychological component of pain and to some individual variability in pain threshold [22]. Shinto *et al.* [3] explain that this probably related to transient inflammatory reactions that modify intratumoral pressures. In their study flare reactions occurred in more than half of patients and could be due to the patient's awareness of the probable short-term worsening of bone pain, higher administered dose, or greater fluctuations in the level of pain. Despite this fact, the authors showed that flare reactions can be managed by analgesic or steroid agents, are reversible and are not predictive of pain palliation [3].

In conclusion, pain is one of the most common and distressing symptoms described by patients with bone metastases. The analysed studies presented similar results regarding pain relief, decrease in analgesic consumption, AR at the time of administration, hematologic toxicity and disease progression after treatment. The use of RF for pain palliation seems to be a safe alternative to standard treatments, however more studies are needed to evaluate safety and toxicity.

5 References

- [1] World Health Organization, "Programme for International Drug Monitoring." <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm> (accessed Apr. 01, 2023).
- [2] M. L. Laroche, I. Quelven, J. Mazère, and L. Merle, "Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database.," *Ann Pharmacother*, vol. 49, no. 1, pp. 39–47, 2015, doi: 10.1177/1060028014558153.

-
- [3] A. Shinto *et al.*, “Clinical utility of ^{188}Re -hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate as a bone pain palliative in multiple malignancies,” *World J Nucl Med*, vol. 17, no. 4, pp. 228–235, Oct. 2018, doi: 10.4103/WJNM.WJNM_68_17.
- [4] D. Beiki *et al.*, “Effectiveness and complications of ^{188}Re -HEDP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases”, Accessed: Mar. 11, 2023. [Online]. Available: <http://irjnm.tums.ac.ir>
- [5] K. Liepe and J. Kotzerke, “A comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases,” *Nucl Med Commun*, vol. 28, no. 8, 2007, doi: 10.1097/MNM.0b013e32825a6adc.
- [6] A. Cheng, S. Chen, Y. Zhang, D. Yin, and M. Dong, “The Tolerance and Therapeutic Efficacy of Rhenium-188 Hydroxyethylidene Diphosphonate in Advanced Cancer Patients with Painful Osseous Metastases,” <https://home.liebertpub.com/cbr>, vol. 26, no. 2, pp. 237–244, May 2011, doi: 10.1089/CBR.2010.0873.
- [7] M. J. Page *et al.*, “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews,” *BMJ*, vol. 372, Mar. 2021, doi: 10.1136/BMJ.N71.
- [8] C. Collins *et al.*, “Samarium-153-EDTMP in Bone Metastases of Hormone Refractory Prostate Carcinoma: A Phase I/II Trial,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 34, no. 11, 1993.
- [9] H. Ashamalla *et al.*, “Phase I trial of vertebral intracavitary cement and samarium (VICS): novel technique for treatment of painful vertebral metastasis,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 75, no. 3, pp. 836–842, Nov. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.11.060.
- [10] M. Berger *et al.*, “ $^{153}\text{Samarium}$ -EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients,” *Ann Oncol*, vol. 23, no. 7, pp. 1899–1905, Jul. 2012, doi: 10.1093/ANNONC/MDR542.
- [11] H. Ribera, “Samarium-153–Lexidronam Therapy for Metastatic Bone Pain,” <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.760705>, vol. 27, no. 1, pp. 80–82, Mar. 2013, doi: 10.3109/15360288.2012.760705.
- [12] H. R. Maxon *et al.*, “ ^{186}Re (Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer,” <https://doi.org/10.1148/radiology.176.1.1693784>, vol. 176, no. 1, pp. 155–159, Jul. 1990, doi: 10.1148/RADIOLOGY.176.1.1693784.
- [13] J. M. H. de Klerk *et al.*, “Transient Cranial Neuropathy in Prostatic Cancer with Bone Metastases after Rhenium-186-HEDP Treatment,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 3, 1996.
- [14] K. Liepe *et al.*, “Rhenium-188-HEDP in the Palliative Treatment of Bone Metastases,” *Cancer Biother Radiopharm*, vol. 15, no. 3, pp. 261–265, Jun. 2000, doi: 10.1089/108497800414356.

- [15] H. Palmedo *et al.*, “Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases,” *Eur J Nucl Med*, vol. 27, no. 2, pp. 123–130, 2000, doi: 10.1007/S002590050017/METRICS.
- [16] S. Li, J. Liu, H. Zhang, M. Tian, J. Wang, and X. Zheng, “Rhenium-188 HEDP to treat painful bone metastases,” *Clin Nucl Med*, vol. 26, no. 11, pp. 919–922, 2001, doi: 10.1097/00003072-200111000-00006.
- [17] K. Liepe, J. Kropp, R. Runge, and J. Kotzerke, “Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases,” *Br J Cancer*, vol. 89, no. 4, p. 625, Aug. 2003, doi: 10.1038/SJ.BJC.6601158.
- [18] H. Zhang, M. Tian, S. Li, J. Liu, S. Tanada, and K. Endo, “Rhenium-188-HEDP Therapy for the Palliation of Pain Due to Osseous Metastases in Lung Cancer Patients,” <https://home.liebertpub.com/cbr>, vol. 18, no. 5, pp. 719–726, Jul. 2004, doi: 10.1089/108497803770418265.
- [19] S. R. Hesslewood, “European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: annual report 1995.,” *Eur J Nucl Med*, vol. 23, no. 12, pp. BP27-31, 1996, doi: 10.1007/BF01249635.
- [20] N. Baziotis, E. Yakoumakis, A. Zissimopoulos, X. Gericola-Trapali, J. Malamitsi, and C. Proukakis, “Strontium-89 Chloride in the Treatment of Bone Metastases from Breast Cancer,” *Oncology*, vol. 55, no. 5, pp. 377–381, 1998, doi: 10.1159/000011881.
- [21] F. Kraeber-Bodere, L. Champion, C. Rousseau, S. Bourdin, J. F. Chatal, and I. Resche, “Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: Efficacy in relation to the degree of bone involvement,” *Eur J Nucl Med*, vol. 27, no. 10, pp. 1487–1493, Aug. 2000, doi: 10.1007/S002590000315/METRICS.
- [22] A. Dafermou, P. Colamussi, M. Giganti, C. Cittanti, M. Bestagno, and A. Piffanelli, “A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer,” *Eur J Nucl Med*, vol. 28, no. 7, pp. 788–798, 2001, doi: 10.1007/S002590100533.
- [23] K. Liepe, R. Runge, and J. Kotzerke, “The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain,” *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 131, no. 1, pp. 60–66, Jan. 2005, doi: 10.1007/S00432-004-0625-0/FIGURES/8.
- [24] A. S. Gdowski, A. Ranjan, and J. K. Vishwanatha, “Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials,” *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, vol. 36, no. 1, p. 108, 2017, doi: 10.1186/s13046-017-0578-1.
- [25] N. Lepareur *et al.*, “Rhenium-188 Labeled Radiopharmaceuticals: Current Clinical Applications in Oncology and Promising Perspectives,” *Front Med (Lausanne)*, vol. 6, 2019, doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00132>.

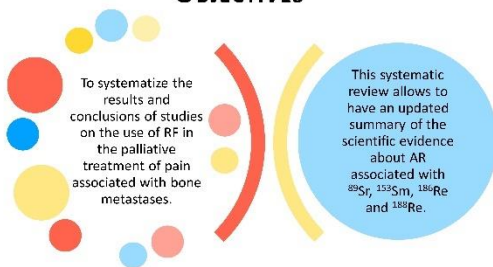
Adverse Reactions Mediated by Radiopharmaceuticals for Palliative Treatment of Bone Metastases

A Systematic Review of Literature
Cláudia Pinho¹, Sara Martins², Ângelo Jesus¹, Ana Martín Suárez²

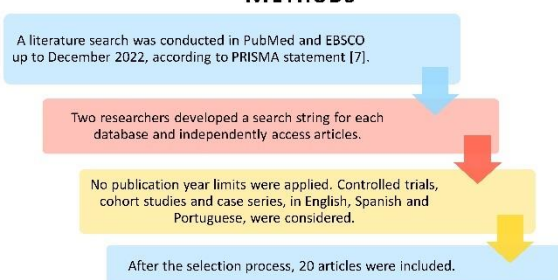
INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) defines pharmacovigilance as “the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other medicine/vaccine related problem” [1]. Pharmacovigilance must constantly adapt to rapid developments in new technologies and new therapies, and their regulation. This field includes radiopharmaceuticals (RF), that can be used for diagnostic or treatment purposes, with the scope of nuclear medicine [2]. Bone metastases are one of the most frequent complications of advanced cancers and can significantly affect the quality of life of patients [3], [4]. One of the therapies used for the palliative treatment of pain associated with bone metastases is radiopharmaceutical therapy. There are several RF available on market and the choice of their use depends on the general condition of the patient, specifically, renal function, tumor progression and the properties of the radionuclide [5], [6]. Like any other drug, RF can cause adverse reactions (AR), namely, Strontium-89 (⁸⁹Sr), Samarium-153 (¹⁵³Sm), Rhenium-186 (¹⁸⁶Re) and Rhenium-188 (¹⁸⁸Re).

OBJECTIVES



METHODS

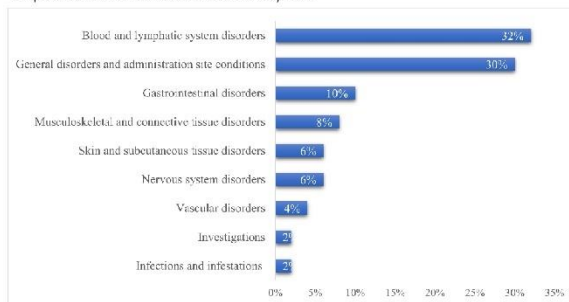


RESULTS

Table 1. Overview of included studies with their characteristics.

Study	Radiopharmaceutical	Patients
Collins <i>et al.</i> [8]; Ashamalla <i>et al.</i> [9]; Berger <i>et al.</i> [10]; Ribera <i>et al.</i> [11]	¹⁵³ Sm-EDTMP	101
Maxon <i>et al.</i> [12]; Klerk <i>et al.</i> [13]	¹⁸⁶ Re-HEDP	22
Liepe <i>et al.</i> [14]; Palmedo <i>et al.</i> [15]; Li <i>et al.</i> [16]; Liepe <i>et al.</i> [17]; Zhang <i>et al.</i> [18]; Cheng <i>et al.</i> [6]; Beiki <i>et al.</i> [4]; Shinto <i>et al.</i> [3]	¹⁸⁸ Re-HEDP	287
Hesslewood <i>et al.</i> [19]; Baziotis <i>et al.</i> [20]; Kraeber-Bodéré <i>et al.</i> [21]	⁸⁹ Sr	160
Dafermou <i>et al.</i> [22]	⁸⁹ Sr and ¹⁸⁶ Re-HEDP	510
Liepe <i>et al.</i> [23]	¹⁸⁸ Re-HEDP and ¹⁵³ Sm-EDTMP	46
Liepe <i>et al.</i> [5]	¹⁸⁸ Re-HEDP and ¹⁸⁶ Re-HEDP and ¹⁵³ Sm-EDTMP	79

Graphic 1. Overview of adverse reactions by SOC.



DISCUSSION

All the studies show that these RF can provide safe, symptomatic relief from painful osseous metastases and, in most cases, the haematological toxicity was reversible, even in elderly and severely ill patients [3]–[6], [8], [9], [11]–[22]. There is also evidence of secondary outputs for health and quality of life. Collins *et al.* (1993), Baziotis *et al.* (1998) and Zhang *et al.* (2004) showed a reduction in analgesic requirements and the works of Kraeber-Bodéré *et al.* (2000) observed an improvement in quality of life in terms of better sleep or increased activity after 65% of administered injections [8], [18], [20], [21]. The case report of Klerk *et al.* (1996) describes an uncommon side effect which is transient cranial neuropathy after treatment with ¹⁸⁸Re-HEDP and the explanation for this side effect could be the direct radiation injury of cranial nerves surrounded by metastatic bone tissue. The flare response is a reaction that some studies have observed in their patients, after the injection of the RF [3]–[6], [10], [12], [15]–[18], [20]–[23], but all authors showed that flare reactions can be managed by analgesic or steroid agents, are reversible and are not predictive of pain palliation.

CONCLUSION

Pain is among the most common and distressing symptoms encountered by patients with advanced cancer. The challenge of pain palliation is to achieve effective relief with minimal AR. The studies analyzed presented very similar results regarding pain relief after treatment, decrease in analgesic consumption, AR at the time of administration, hematologic toxicity and disease progression after treatment. The use of RF for pain palliation seems to be safe and an alternative to existing treatments, however more studies are need no access safety and toxicity

REFERENCES

1. World Health Organization. *Pharmacovigilance: Monitoring and Assessment of Adverse Drug Reactions*. Geneva: WHO, 2002.

2. International Atomic Energy Agency. *Medical Radioisotopes: A Practical Approach*. Oxford: Oxford University Press, 2000.

3. Shinto T, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003; 44(12):1815-1820.

4. Beiki M, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2004; 45(12):1815-1820.

5. Liepe A, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2005; 46(12):1815-1820.

6. Cheng Y, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2006; 47(12):1815-1820.

7. Moher D, et al. *PRISMA 2020 Statement: Reporting Guidelines for Systematic Reviews*. BMJ, 2021; 373:n71.

8. Collins D, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1993; 34(12):1815-1820.

9. Ashamalla M, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1994; 35(12):1815-1820.

10. Berger G, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1995; 36(12):1815-1820.

11. Ribera J, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1996; 37(12):1815-1820.

12. Maxon H, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1997; 38(12):1815-1820.

13. Klerk G, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1996; 37(12):1815-1820.

14. Liepe A, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1998; 39(12):1815-1820.

15. Palmedo H, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 1999; 40(12):1815-1820.

16. Li J, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000; 41(12):1815-1820.

17. Liepe A, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001; 42(12):1815-1820.

18. Zhang H, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2004; 45(12):1815-1820.

19. Hesslewood J, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000; 41(12):1815-1820.

20. Baziotis I, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2001; 42(12):1815-1820.

21. Kraeber-Bodéré F, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2000; 41(12):1815-1820.

22. Dafermou S, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2002; 43(12):1815-1820.

23. Liepe A, et al. *Journal of Nuclear Medicine*, 2003; 44(12):1815-1820.

AFILIÇÕES

¹ Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola Superior de Saúde do Porto (ESS), Instituto Politécnico do Porto (IPP), Portugal.

² Departamento de Farmacologia, Instituto de Biomedicina de Salamanca, Facultad de Farmacia, Universidad de Salamanca (USAL), Spain.

* 1010035@essisport

Figura 43. Poster apresentado nas I Jornadas do CISA

Adverse reactions mediated by radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review of literature

Cláudia Pinho ^{1,2*}, Sara Martins ^{1,2}, Ângelo Jesus ², Ana Martín Suárez ³

¹ *Serviços Farmacêuticos, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal,*

² *Centro de Investigação em Saúde e Ambiente, Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072, Porto, Portugal*

³ *Departamento de Ciencias Farmacêuticas, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.*

* clau.pinho@live.com.pt

Background: Bone metastases are one of the most frequent complications of advanced cancers and one of the therapies used for the palliative treatment of pain associated with them is radiopharmaceutical therapy. Like any other drug, radiopharmaceuticals can cause adverse reactions (AR). Therefore, a global and up-to-date view of AR related to radiopharmaceuticals is essential, to allow the detection, understanding and management of them by health professionals and the patient. **Objective:** Review the results and conclusions of studies on the use of RF in the palliative treatment of pain associated with bone metastases, particularly, Strontium-89 (89Sr), Samarium-153 (153Sm), Rhenium-186 (186Re) and Rhenium-188 (188Re). **Methods:** A systematic literature review was conducted according to PRISMA statement, using the databases MEDLINE and EBSCO. After the selection process, 20 articles were included. **Results:** The main AR reported are flare responses and hematologic toxicity. All the studies recovered show that these drugs can provide safe, symptomatic relief from painful osseous metastases and, in most cases, the hematological toxicity was reversible, even in elderly and severely ill patients. There is also evidence of secondary outputs for health and quality of life. **Conclusions:** Pain is among the most common and distressing symptoms encountered by patients with advanced cancer. The challenge of pain palliation is to achieve effective relief with minimal AR. The studies analyzed presented very similar results regarding pain relief after treatment, decrease in analgesic consumption, AR at the time of administration, hematologic toxicity and disease progression after treatment. The use of RF for pain palliation seems to be safe and an alternative to existing treatments, however more studies are needed to assess safety and toxicity. Pharmacovigilance of radiopharmaceuticals is imperative so we can safely study the possible adverse effects of such drugs.

Keywords: adverse reactions; bone metastases; pharmacovigilance; pain palliation; radiopharmaceuticals;

References

- [1] World Health Organization. Programme for International Drug Monitoring. WHO: n.d. [2023 Apr 01]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>
- [2] Laroche ML, Quelven I, Mazère J, Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(1):39–47.
- [3] Shinto AS, Malia MB, Kameswaran M, et al. Clinical utility of 188Rhenium-hydroxyethylidene-1,1-diphosphonate as a bone pain palliative in multiple malignancies. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2018;17(4):228-235.
- [4] Beiki D, Tajik M, Haddad P, et al. Effectiveness and complications of 188 Re-HEDP in palliative treatment of diffuse skeletal metastases. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*. 2015;23(1):44-48
- [5] Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nuclear Medicine Communications*. 2007;28(8):623-630.
- [6] Cheng A, Chen S, Zhang Y, Yin D, Dong M. The Tolerance and Therapeutic Efficacy of Rhenium-188 Hydroxyethylidene Diphosphonate in Advanced Cancer Patients with Painful Osseous Metastases. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. 2011;26(2):237-244.