



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ivanna Stakhiv

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Radiofármacos utilizados em terapia” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Maria José Coelho e do Professor Doutor Alcino Leitão e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ivanna Stakhiv

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Radiofármacos utilizados em terapia”  
referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Maria José Coelho e do  
Professor Doutor Alcino Leitão e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de  
Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2022

Eu, Ivanna Stakhiv, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016218012, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Radiofármacos utilizados em terapia” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 7 de setembro de 2022

Ivanna Stakhiv

(Ivanna Stakhiv)

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Professor Doutor Alcino Leitão, pela confiança e pela disponibilidade.

À Farmácia Central de Ovar pelo acolhimento, pela confiança e por todos os conhecimentos transmitidos.

Às minhas colegas de estágio, Rita e Oriana, pela amizade, pela ajuda e pelo companheirismo.

Aos meus pais, por todo o apoio e motivação, e em especial à minha mãe, pela força, pelo amor e por acreditar sempre em mim, sobretudo nos momentos de maior dificuldade.

Ao meu irmão, apesar de estar longe, pelo apoio e por todos os conselhos.

À minha amiga muito especial, Daniela Silva, pelo companheirismo, por todo o apoio e ajuda nos momentos de maior desespero. I did it thanks to you!

À minha amiga de coração, Eliana Veiga, por todos os momentos vividos em Coimbra e pelos passeios noturnos antes dos exames.

À minha companheira de quarto, Francisca Neto, por todas as conversas, pela força e pela motivação.

A todos um obrigada!

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	8
2. Farmácia Central de Ovar.....	8
3. Análise SWOT .....	9
3.1 Pontos Fortes .....	9
3.1.1 Localização .....	9
3.1.2 Serviços prestados na farmácia.....	9
3.1.3 Preparação de medicamentos manipulados.....	10
3.1.4 Dispensa de medicamentos hospitalares.....	10
3.1.5 Robot .....	11
3.1.6 Participação em reuniões.....	11
3.1.7 Presença <i>online</i> .....	11
3.2 Pontos Fracos .....	12
3.2.1 Gestão dos balcões de atendimento .....	12
3.2.2 Aconselhamento em dermocosmética .....	12
3.2.3 Aconselhamento em suplementos alimentares .....	12
3.3 Oportunidades .....	13
3.3.1 Realização de formações em escolas .....	13
3.3.2 Realização de um Rastreio Cardiovascular.....	13
3.3.3 Auditoria Interna e Externa .....	14
3.4 Ameaças.....	14
3.4.1 Rutura de <i>stocks</i> .....	14
3.4.2 Venda livre de MNSRM.....	14
4. Casos Práticos .....	15
4.1 Diarreia aguda.....	15
4.2 Insulinoterapia .....	15
4.3 Contraceção de emergência.....	16
4.4 Flatulência.....	17
4.5 Tosse.....	18
5. Conclusão .....	18
6. Referências.....	19

## Parte 2 – Monografia “Radiofármacos utilizados em terapia”

Resumo .....	21
Abstract .....	22
Lista de Abreviaturas .....	23
Lista de Figuras.....	25
1. Introdução .....	26
2. Decaimento radioativo .....	28
2.1 Decaimento alfa ( $\alpha$ ).....	29

2.2	Decaimento beta ( $\beta$ ).....	29
2.3	Captura eletrónica e conversão interna.....	31
3.	Produção de radionuclídeos .....	32
3.1	Radionuclídeos produzidos por reatores nucleares.....	33
3.2	Radionuclídeos produzidos por ciclotrão.....	33
3.3	Radionuclídeos produzidos por geradores .....	34
4.	Critérios de seleção do radionuclídeo para uso terapêutico .....	35
4.1	Emissão de partículas.....	35
4.2	Morfologia do tecido .....	35
4.3	Tempo de semi-vida efetivo do radionuclídeo .....	35
4.4	Produtos de decaimento do radionuclídeo.....	36
4.5	Emissão gama.....	36
5.	Radiofármacos usados em terapia.....	36
5.1	Radiofármacos no hipertiroidismo e no cancro da tiroide.....	36
5.1.1	Tratamento com iodo-131 [ $^{131}\text{I}$ ].....	37
5.2	Radiofármacos no tratamento paliativo da dor óssea metastática .....	39
5.2.1	Tratamento com orto- $^{32}\text{P}$ -fosfato de sódio.....	40
5.2.2	Tratamento com dicloreto de estrôncio [ $^{89}\text{Sr}$ ] .....	41
5.2.3	Tratamento com [ $^{153}\text{Sm}$ ] samário-EDTMP.....	42
5.2.4	Tratamento com [ $^{186}\text{Re}$ ] rénio-HEDP.....	43
5.2.5	Tratamento com dicloreto de rádio [ $^{223}\text{Ra}$ ] .....	43
5.3	Radiofármacos no tratamento do linfoma não-Hodgkin.....	44
5.3.1	Tratamento com ibritumomab tiuxetano [ $^{90}\text{Y}$ ].....	44
5.4	Radiofármacos no tratamento do cancro do fígado.....	45
5.4.1	Tratamento com microesferas de $^{90}\text{Y}$ .....	46
5.4.1.1	TheraSphere <sup>TM</sup> .....	47
5.4.1.2	SIR-Sphere <sup>TM</sup> .....	47
5.4.2	Tratamento com microesferas de $^{166}\text{Ho}$ .....	48
5.4.2.1	QuiremSpheres <sup>TM</sup> .....	49
5.5	Radiofármacos no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração.....	50
5.5.1	Tratamento com $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 .....	51
6.	Desafios dos radiofármacos usados em terapia.....	52
7.	Conclusão .....	53
8.	Referências.....	55

# Parte I

## Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## **Lista de Abreviaturas**

**CHUSJ** - Centro Hospitalar Universitário de São João

**FCO** - Farmácia Central de Ovar

**MNSRM** - Medicamentos não Sujeitos à Receita Médica

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana



## **I. Introdução**

O estágio curricular representa uma etapa fulcral na nossa formação profissional e é o primeiro contacto que temos com a realidade profissional. É neste que temos a oportunidade de colocar em prática todos os conhecimentos que adquirimos durante o nosso percurso académico.

Entre o dia 10 de janeiro e o dia 8 de julho de 2022, realizei o estágio curricular na Farmácia Central de Ovar (FCO) sob a orientação da Dra. Maria José Coelho. Durante o estágio tive a oportunidade de aprender a importância de uma boa gestão da farmácia e de estabelecer um relacionamento próximo com o utente.

Com o estágio fui capaz de desenvolver competências profissionais e de aprofundar os conhecimentos técnicos. Isto não seria possível sem a equipa da FCO, que sempre fomentou o gosto pela aprendizagem e me motivou durante todo este percurso. Além disso, compreendi melhor a importância do nosso papel na sociedade como agentes de saúde. Como farmacêuticos deveremos realizar o nosso trabalho de uma forma responsável e rigorosa, tendo sempre como foco central o utente. É a nossa função promover a educação sobre a saúde e contribuir para o bem-estar da comunidade.

O seguinte relatório foi realizado segundo uma análise SWOT, onde identifiquei os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças que identifiquei ao longo do estágio curricular.

## **2. Farmácia Central de Ovar**

A Farmácia Central de Ovar situa-se na Praça da República, n.º 47. É propriedade da Dra. Maria José Coelho. A equipa da FCO é uma equipa jovem, dinâmica e multidisciplinar, com competências na área da saúde, bem-estar e beleza, que está ao dispor do utente, trabalhando sempre no sentido de oferecer um serviço de qualidade. Fazem parte da equipa 7 farmacêuticos: Dra. Maria José Coelho, que também exerce funções de Diretora Técnica, Dra. Catarina Andrade que é responsável pelo Sistema de Gestão de Qualidade e desempenha a função de Farmacêutica Adjunta, Dra. Kathy Teixeira que também desempenha a função de Farmacêutica Adjunta, Dra. Paula Pinho, Dra. Rita Freitas, Dr. Daniel Silva e Dra. Joana Almeida que é responsável pelo *marketing*.

A equipa ainda conta com a Dra. Sara Coelho que é responsável pela Direção Financeira, com o António Rodrigues que desempenha a função de técnico de armazém e com a Lucília Carriola, responsável pelo apoio e limpeza.

O horário de funcionamento da farmácia é das 8h30 às 19h, de segunda à sexta-feira, e das 8h30 às 13h aos sábados, excluindo domingos e feriados. A farmácia realiza serviço permanente a cada 5 dias.

### **3. Análise SWOT**

#### **3.1 Pontos Fortes**

##### **3.1.1 Localização**

A FCO situa-se no centro da cidade de Ovar. Apresenta uma localização privilegiada pois encontra-se em frente à Câmara Municipal de Ovar e está relativamente perto do centro de saúde USF João Semana e do Hospital Dr. Francisco Zagalo. A sua localização permite com que haja uma afluência elevada de utentes, com um perfil bastante variado, desde jovens a idosos. Para além disso, Ovar situa-se bastante próximo da praia, pelo que atrai muitos turistas estrangeiros. Assim, tive a possibilidade de interagir com diferentes tipos de utentes.

##### **3.1.2 Serviços prestados na farmácia**

A FCO oferece uma ampla gama de serviços, o que é uma mais-valia para o utente e para a sua qualidade de vida. Na FCO é possível efetuar um *Check-Up* de saúde gratuito que consiste na determinação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, como pressão arterial, glicémia, colesterol e triglicéridos. Este serviço permite a monitorização, como também, a prevenção de doenças e das suas potenciais complicações.

Para além disso, os utentes podem optar pelo serviço de Dispensa Semanal da Medicação que consiste na preparação semanal da medicação do utente em blisters descartáveis, com os horários das tomas e com os dias da semana. Este serviço destina-se a utentes que: são polimedicados; que não aderem à terapêutica devido ao esquecimento frequente; apresentam limitação físicas e/ou cognitivas; têm pouca autonomia nas atividades do dia-a-dia; têm dificuldades na gestão da terapêutica.

Outros serviços disponíveis na farmácia são: administração de injetáveis; podologia; nutrição; enfermagem; realização de testes de covid; consulta de amamentação.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de realizar o *Check-Up* de saúde sempre que um utente demonstrasse interesse, durante o atendimento ao balcão.

### **3.1.3 Preparação de medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados são preparações farmacêuticas e são uma alternativa terapêutica quando no mercado não se encontra disponível um medicamento que apresenta a composição desejada, a dosagem necessária ou a forma farmacêutica mais apropriada. São prescritos, por um médico, de acordo com as necessidades terapêuticas e as características individuais de cada um dos pacientes, e a sua preparação respeita as Boas Práticas de Farmácia.

Durante o meu estágio, tive a possibilidade de preparar vários medicamentos manipulados, tanto para o uso humano como para o uso veterinário, primeiramente sob supervisão, mas posteriormente de uma forma autónoma.

A preparação de medicamentos manipulados é realizada no laboratório da farmácia que apresenta as instalações e os equipamentos adequados para a sua realização. Antes de se iniciar a preparação é preciso verificar se a farmácia tem as matérias-primas necessárias e se estas encontram-se dentro do prazo de validade. Em seguida é feita a atribuição de um número de lote ao manipulado (que vai permitir a sua rastreabilidade), é preenchida a sua ficha de preparação e é feito o registo dos movimentos das matérias-primas. Este processo é todo realizado no computador e os respetivos documentos são guardados na pasta de qualidade presente em todos os computadores da farmácia.

Após a realização do registo de todos os dados, procede-se com a preparação do medicamento manipulado, tendo-se o cuidado de verificar se o equipamento a utilizar encontra-se calibrado ou não. Por fim, é feito o seu acondicionamento e a rotulagem com as devidas informações para o utente.

### **3.1.4 Dispensa de medicamentos hospitalares**

A FCO faz parte do projeto Farma2Care desenvolvido pelo Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ), em parceria com a Ordem dos Farmacêuticos, a Associação de Distribuidores Farmacêuticos e a Associação Nacional de Farmácias. Este projeto tem como objetivo em aumentar a proximidade e contribuir para a adesão dos doentes à terapêutica. Consiste na dispensa de medicação, que é habitualmente cedida nas farmácias hospitalares, em farmácias comunitárias, de forma a evitar a deslocação obrigatória dos doentes ao CHUSJ, apenas para levantar a sua medicação.<sup>1</sup>

Numa primeira fase do projeto, iniciado em 2019, ficaram abrangidos doentes com infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)/Sida, tendo atualmente alargado para doentes portadores de Patologia Oncológica da Mama e Esclerose Múltipla.<sup>1</sup>

Este projeto oferece a possibilidade ao farmacêutico de estar envolvido de uma forma mais ativa neste tipo de doente.

### **3.1.5 Robot**

A arrumação da maior parte dos medicamentos é feita no *robot*. A entrada dos medicamentos é feita manualmente, e ao longo do meu estágio esta foi uma das tarefas desempenhadas por mim, o que me deu a oportunidade de contactar com os diversos medicamentos existentes e associar as substâncias ativas ao seu nome comercial. Isto proporcionou uma vantagem no atendimento ao balcão.

O robot vai dispensar os medicamentos pedidos durante o atendimento, através do *software* Sifarma<sup>®</sup>, permitindo uma gestão otimizada do atendimento. Enquanto se aguarda pela dispensa, falar com o utente e perceber se existe alguma dúvida acerca da terapêutica ou sobre outra queixa que possa ter. Além disso, há uma menor probabilidade de ocorrerem erros na dispensa de medicamentos.

### **3.1.6 Participação em reuniões**

Durante o meu estágio tive a oportunidade de fazer parte das reuniões que se realizam todos os meses. Isto facilitou-me perceber os objetivos da farmácia para cada mês, saber das campanhas e das atividades que serão realizadas e se houve alguma alteração regulamentar. A integração nestas reuniões permitiu-me obter informação importante que me ajudou no atendimento ao balcão.

### **3.1.7 Presença online**

As redes sociais fazem parte do dia-a-dia da nossa sociedade, constituindo uma ferramenta útil que permite a interação com o público-alvo. A FCO tem uma página no *Facebook* e no *Instagram* que são atualizadas regularmente e onde é divulgada informação de diversos tipos, como a desmitificação de mitos, campanhas disponíveis na farmácia, rastreios e serviços disponíveis. Também, é divulgada informação educativa e bastante pertinente (como exemplo, cuidados a ter para prevenir acidentes domésticos com crianças provocados por medicamentos e produtos tóxicos).

Isto é uma mais-valia para a farmácia uma vez que permite estabelecer uma relação com o utente e alcançar de uma forma mais abrangente o público-alvo.

## **3.2 Pontos Fracos**

### **3.2.1 Gestão dos balcões de atendimento**

Como já foi referido anteriormente, na FCO a equipa é constituída por 6 farmacêuticos e durante o meu estágio tive o prazer de estagiar com mais duas colegas. Na FCO existem 5 balcões de atendimento e em momentos de maior movimento os balcões acabavam por ficar todos ocupados, pelo que existiam períodos sem poder atender. Contudo, durante esse tempo realizava outras tarefas e ao decorrer do estágio a gestão dos balcões foi otimizada.

### **3.2.2 Aconselhamento em dermocosmética**

A dermocosmética é uma área que está em constante crescimento, pelo que um farmacêutico deverá manter-se atualizado sobre as novidades que surgem. A FCO apresenta uma ampla gama de produtos dermocosméticos o que proporciona ao utente uma seleção diversificada de produtos. Contudo, durante o estágio tive dificuldades em conseguir aconselhar corretamente um produto de acordo com as necessidades da pessoa, pelo que a maior parte das vezes tive de recorrer à ajuda de um colega. Outro problema que tive dificuldades em superar foi em tentar explicar as diferenças que existem entre produtos semelhantes, mas de marcas diferentes.

Para superar algumas das minhas dificuldades, a Dra. Kathy Teixeira e a Dra. Paula Pinho deram-me uma formação acerca das marcas e dos produtos disponíveis na farmácia, explicando a constituição e o uso de cada um dos produtos, o que me ajudou, posteriormente, no meu aconselhamento.

### **3.2.3 Aconselhamento em suplementos alimentares**

Nos dias de hoje, as pessoas encontram-se mais informadas e preocupam-se mais com a sua saúde. Estes fatores levam, por vezes, são responsáveis pela procura, por parte do utente, de suplementos alimentares e que poderá estar relacionada com as redes sociais e com as publicidades.

No decorrer do estágio senti dificuldades nesta área, principalmente na parte da explicação ao utente acerca das funções de cada um dos componentes que compõem um determinado suplemento.

### **3.3 Oportunidades**

#### **3.3.1 Realização de formações em escolas**

Durante o estágio tive a possibilidade de realizar formações em escolas sobre diversos temas.

A primeira formação foi desenvolvida numa escola primária onde se falou sobre a saúde oral e a importância da higiene oral. No final da formação realizou-se uma atividade onde os alunos tinham de escovar os dentes com uma pasta dentífrica educativa, e caso não escovassem bem, os dentes ficavam verdes. Esta atividade foi bastante divertida para os alunos e também educativa, permitindo com que retessem melhor a informação que lhes foi transmitida.

No Dia Mundial da Terra, dia 22 de Abril, realizou-se uma formação sobre o Valormed numa escola básica, para alunos do quinto e sexto ano, onde se realçou a importância da reciclagem dos medicamentos que temos em casa e o impacto que tem no ambiente. No final da formação, de forma a consolidar o que se aprendeu, realizou-se uma atividade onde os alunos tiveram de separar o que se poderia colocar nos contentores do Valormed e o que não.

Posteriormente, realizou-se uma sessão de informação sobre a diabetes *mellitus* tipo I numa escola primária onde os alunos puderam colocar as dúvidas que tinham sobre esta doença. E, por fim, a última formação que efetuei foi sobre os cuidados que se deve ter com o sol, onde se referiu a importância da utilização do protetor solar, do tipo de vestuário que se deve utilizar no Verão e em que horas do dia se deve evitar brincar ao sol e quando é seguro.

#### **3.3.2 Realização de um Rastreio Cardiovascular**

No Dia Mundial da Hipertensão, a FCO com o apoio da câmara municipal de Ovar, realizou um rastreio cardiovascular à população de Ovar. Tive a oportunidade de cooperar neste rastreio, onde realizei a medição dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos (pressão arterial, glicémia e colesterol) e, a partir dos quais, fiz o cálculo do risco cardiovascular recorrendo à tabela SCORE. Além disso, informei os utentes dos diversos fatores que podem aumentar o risco cardiovascular, como também, as medidas não farmacológicas que se podem adotar para não agravar este risco.

### **3.3.3 Auditoria Interna e Externa**

A FCO é uma farmácia certificada o que implica com que seja sujeita a duas auditorias anuais, uma Interna e outra Externa. As auditorias ocorreram no mês de março e no mês de abril, tendo sido uma experiência enriquecedora que me ensinou todo o processo de preparação para uma auditoria, como também, a forma como uma auditoria é realizada.

## **3.4 Ameaças**

### **3.4.1 Rutura de stocks**

Durante o meu estágio houve vários momentos em que um utente solicitava um determinado medicamento, mas este encontrava-se esgotado a nível nacional. Por vezes este problema causou situações incómodas, resultando na insatisfação do utente. Durante o atendimento neste tipo de situação, tive sempre o cuidado de explicar os diversos fatores que poderão ter levado ao esgotamento do medicamento e, nos casos em que era possível, aconselhava uma alternativa à qual, muitas das vezes, o utente demonstrava alguma reticência.

Neste tipo de situação é importante tentar resolver o problema tendo sempre em consideração a satisfação e as necessidades do utente.

### **3.4.2 Venda livre de MNSRM**

A partir de 16 de agosto de 2005, segundo o Decreto-Lei n.º 134/2005, os MNSRM passaram a poder ser vendidos fora das farmácias, em locais como parafarmácias e estabelecimentos comerciais, com o intuito de proporcionar aos utentes uma maior acessibilidade a estes medicamentos proporcionada pelo aumento de pontos de venda. A venda de MNSRM encontra-se sob um regime de preços livre.<sup>2</sup>

A liberalização dos MNSRM leva a situações de automedicação que sem um acompanhamento e aconselhamento farmacêutico poderão constituir um risco para a saúde do utente. Normalmente, um indivíduo não tem os conhecimentos necessários nem experiência para avaliar os seus sintomas e a sua gravidade, chegar a um diagnóstico correto e escolher o tratamento mais adequado.

Assim, a automedicação, quando não realizada de forma correta, poderá levar a situações de uso inadequado do medicamento (como administração incorreta, uso de uma dosagem inadequada, uso durante períodos muito curtos ou longos), aparecimento de interações com medicamentos que o utente já esteja a tomar, agravamento de uma patologia já existente e manifestação de efeitos adversos.<sup>3</sup>

## 4. Casos Práticos

### 4.1 Diarreia aguda

Um utente, do sexo masculino, dirige-se à farmácia com queixas de diarreia, que começou no dia anterior e pede algo que lhe possa aliviar os sintomas. Iniciei o atendimento, questionando o utente se tomava alguma medicação para o tratamento de alguma patologia, ao que me respondeu negativamente. De seguida, perguntei se apresentava outros sintomas (dor abdominal intensa, febre, presença de sangue ou pus nas fezes, entre outros), se o número de dejeções foram superiores ou iguais a 6 por dia e se tinha queixas de diarreia noturna, tendo respondido não a todas as questões. Além disso, questionei se efetuou alguma viagem recente, tendo o utente respondido que não.

Comecei o aconselhamento pela recomendação de medidas não farmacológicas. Na diarreia é importante reforçar a hidratação através da ingestão de líquidos, como a água infusões e caldos sem gordura, uma vez que por cada dejeção perde-se bastante água. Para além disso, recomendei evitar o consumo de café, de leite e derivados e de bebidas ricas em açúcar. Aconselhei efetuar durante um curto período uma mudança na alimentação, evitando alimentos ricos em fibra (vegetais, sementes, cereais processados), gorduras e alimentos ricos em açúcares simples (produtos de pastelaria).

Para ajudar na hidratação e reposição dos eletrólitos aconselhei Dioralyte<sup>®</sup>, 1 a 2 saquetas, devendo este ser reconstituída com 200ml de água e tomada após cada dejeção.<sup>4</sup> Alertei para o facto de que as soluções preparadas deverão ser guardadas no frigorífico durante 24 horas de forma a evitar o risco de contaminação das mesmas. Caso contrário, deverão ser rejeitadas 1 hora após a sua reconstituição.

Para além disso, aconselhei um probiótico, o UL-250<sup>®</sup>, 1 cápsula 3 vezes por dia, que apresenta na sua constituição *Saccharomyces boulardii* e que ajuda na reposição da flora intestinal.<sup>5</sup>

### 4.2 Insulinoterapia

Uma senhora, de 65 anos, começou a pouco tempo a insulinoterapia e veio à farmácia para esclarecer dúvidas acerca da mesma. Para começar, perguntei se o seu médico lhe tinha explicado como deveria fazer a administração correta da insulina e a posologia a fazer. A senhora respondeu que o médico apenas lhe informou as unidades de insulina e a frequência com que tinha de administrar, mas que não lhe explicou a técnica de administração. Referiu



que a técnica lhe foi explicada na farmácia onde costuma levantar a sua medicação e onde foi levantar a insulina.

Desta forma, pedi à senhora para me demonstrar como fazia a injeção de insulina. Durante a administração apercebi-me que a senhora injetava a insulina sem utilizar uma agulha. De imediato, alertei a senhora do erro que estava a cometer e perguntei se na dispensa da insulina também lhe foram dispensadas agulhas, ao que me respondeu de forma espantada que não. Perguntei se tinha consigo a receita ao que me respondeu que sim, e ao abrir a receita vi de facto que o médico prescreveu uma caixa de agulhas que não foi dispensada. Acabei por dispensar a caixa de agulhas e voltei a ensinar a técnica de administração de insulina, realçando a importância de utilizar sempre uma agulha nova em cada injeção e a importância de rodar os locais de injeção da insulina de forma a evitar a formação de lipodistrofias.

Este é um caso que demonstra a importância do papel que um farmacêutico tem na sociedade e na comunidade que integra. Um farmacêutico não é apenas alguém que dispensa medicação, mas é um profissional de saúde com conhecimentos sobre a manipulação de medicamentos, sobre os processos de uso de medicamento e sobre os seus efeitos adversos. O farmacêutico é alguém que tem a capacidade de identificar erros na prescrição de medicamentos, que por vezes poderão ser prejudiciais à saúde do utente, e pela sua intervenção na sociedade é capaz de melhorar a adesão à terapêutica, que irá ter um impacto positivo na saúde da população.

Gostaria de realçar que no momento da dispensa de um medicamento, nós como farmacêuticos, deveremos ter em atenção ao que está a ser prescrito e deveremos explicar de uma forma clara, concisa e numa linguagem simples a informação acerca do medicamento ao utente, principalmente, quando a medicação é nova. Isto é para evitar situações como esta que poderia vir a agravar a doença da utente.

### **4.3 Contraceção de emergência**

Uma utente, do sexo feminino, com 34 anos, veio à farmácia pedir contraceção de emergência. Antes de fazer o aconselhamento, perguntei se gostaria de fazer o atendimento no gabinete de utente, ao que me respondeu que não se importava de o fazer ao balcão de atendimento.

Iniciei por perguntar a razão pela qual veio solicitar contraceção de emergência, tendo respondido que durante a relação sexual houve rutura do preservativo, a qual ocorreu a 2 dias atrás. Questionei se usa algum tipo de método contraceptivo, ao que a utente respondeu que costuma tomar a pílula, mas que nos últimos dias não a tem tomado porque a caixa

terminou e não teve tempo de ir levantar uma caixa nova. Acabei por questionar quando foi a sua última menstruação, tendo esta sido há 3 semanas e se atualmente está a tomar alguma medicação, tendo respondido que não.

Segundo a informação obtida, aconselhei Levonorgestrel 1,5mg, que é eficaz até 72 horas após a relação sexual. Informei que poderá tomar o medicamento assim que chegar à casa e que a contraceção de emergência nem sempre é 100% eficaz na prevenção da gravidez. Para além disso, informei a utente que após a toma da contraceção de emergência poderão surgir efeitos secundários, como cefaleias, tonturas, náuseas e vómitos, alertando para o facto de que caso tenha vómitos até 3 horas depois da toma do comprimido, deverá repetir a toma.

Aconselhei em retomar a toma da pílula e usar um método barreira durante 7 dias. Avisei que é normal ocorrerem alterações na menstruação como um atraso ou uma antecipação de 1 a 2 dias. Caso verifique um atraso na menstruação superior a 5 dias, recomendei a realização de um teste de gravidez.

Por fim, informei a utente que existem outras alternativas para além da pílula, que poderão ser mais vantajosas e que poderão evitar situações de períodos longos sem toma da pílula.

#### **4.4 Flatulência**

Uma senhora veio à farmácia com queixas de flatulência. Para além da flatulência, a senhora apresentava queixas de distensão abdominal. A quantidade de gás que é produzida pelo organismo vai depender do tipo de alimentação e das medidas comportamentais de uma pessoa. Desta forma, iniciei o aconselhamento informando que existem certos alimentos que poderão causar flatulência como leite, vegetais e legumes (brócolos, cenoura, repolho), fruta (maça, ameixas secas, damasco), leguminosas (feijão, ervilha, favas), cereais integrais e bebidas gaseificadas. Prossegui com a recomendação de certas medidas comportamentais a adotar ajudar a prevenir a acumulação de gases, tais como, comer devagar, mastigando bem os alimentos e evitar comer em excesso. Evitar hábitos que levam a engolir mais ar, como utilização de palhinha para beber, falar enquanto se mastiga e mastigar pastilha elástica. E, por fim, praticar exercício físico.

Para aliviar os sintomas da senhora, recomendei Aero-OM<sup>®</sup> (semiticone) de 125mg, 1 cápsula 4 vezes por dia após as refeições, no máximo, durante 10 dias. <sup>6</sup>

## **4.5 Tosse**

Um senhor desloca-se à farmácia com queixas de tosse. Questionei se o tipo de tosse era seca ou produtiva, tendo respondido que se tratava de uma tosse com expectoração. Para além da tosse, o senhor não apresentava quaisquer outros sintomas. Perguntei se toma alguma medicação, ao que respondeu que toma medicação para os diabetes e para o colesterol.

Tendo esta informação, aconselhei Flumucil® 4%, 15ml 1 vez por dia ou 5ml 3 vezes por dia, durante ou fora das refeições.<sup>7</sup> Alertei para o facto de que no início do tratamento o volume das excreções pode aumentar. Além disso, aconselhei a ingestão de bastante água, manter o ambiente húmido, evitando o uso excessivo de ar condicionado ou de um aquecedor uma vez que estes secam o ar e fazer inalação de vapor de água.

## **5. Conclusão**

Durante os 6 meses de estágio não cresci apenas a nível profissional, mas também a nível pessoal. Numa fase inicial do estágio, senti algumas dificuldades e receio, principalmente no atendimento ao público, devido ao medo de não conseguir ir de encontro com as necessidades do utente e de errar. Contudo, no decorrer do estágio e com a ajuda da equipa da FCO e das minhas colegas de estágio, este medo foi, gradualmente, dissipando-se.

Mais, senti que ao longo do tempo fui ganhando conhecimentos e competências que me irão permitir desempenhar a minha função como profissional de saúde, assegurando sempre um serviço de qualidade através das valências e conhecimentos adquiridos. Ser farmacêutico requer uma elevada responsabilidade e diligência, demonstrando compaixão, altruísmo e empatia, tendo como principal objetivo contribuir para a saúde e o bem-estar da população, mantendo sempre os conhecimentos atualizados.

O estágio curricular foi uma experiência enriquecedora que me demonstrou o que significa ser Farmacêutico Comunitário, os desafios a enfrentar no futuro e a responsabilidade a assumir, como também, deu-me a possibilidade de perceber melhor como este setor da saúde funciona.

Desta forma, gostaria de agradecer à equipa da FCO e à Dra. Maria José Coelho pela contribuição na minha formação tanto a nível profissional, como também, a nível pessoal. Agradeço, também, pelo acolhimento e integração na equipa, por todo o conhecimento transmitido, pela disponibilidade e pela ajuda sempre que tinha alguma dúvida e por toda a confiança em mim depositada.

## 6. Referências

1. São João Farma2Care | CHU de São João - [Consult. 23 jul. 2022]. Disponível em: <https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/1053>.
2. INFARMED - Legislação Farmacêutica Compilada Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de Agosto.
3. QUINTAL, Carlota; SARMENTO, Mariana; RAPOSO, Vítor - Fatores explicativos do consumo de medicamentos não sujeitos a receita médica em Portugal. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. . ISSN 2182-3340. 4:1 (2015) 53–66.
4. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento Dioralyte [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
5. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento UL-250 [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
6. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento Aero-OM [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
7. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento Fluimucil 4% [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

## Parte 2

“Radiofármacos utilizados em terapia”

## Resumo

Os radiofármacos são compostos por um radionuclídeo que ao decair emite partículas alfa ( $\alpha$ ), beta- ( $\beta^-$ ) ou beta+ ( $\beta^+$ ), raios gama ( $\gamma$ ) ou elétrons de Auger. Cerca de 90% dos radiofármacos usados em clínica têm como finalidade a produção de imagens de órgãos ou tecidos de uma forma não invasiva, permitindo a visualização do seu funcionamento. Os restantes 10% são usados para fins terapêuticos e a escolha de um radionuclídeo para esse fim vai depender de vários fatores, como emissão de partículas, morfologia do tecido, tempo de semi-vida efetivo, produto de decaimento do radionuclídeo e emissão gama, sendo que, os radiofármacos que são usados em terapia e que emitem radiação gama, apresentam uma vantagem, uma vez que permitem a realização de imagiologia, possibilitando a visualização da biodistribuição do radiofármaco no organismo.

Para além do radionuclídeo, um radiofármaco pode ser composto por um quelante, um ligante e um vetor. O vetor é um componente essencial de um radiofármaco uma vez que irá direcioná-lo para um determinado alvo. No caso dos radiofármacos usados em terapia, o vetor permite a entrega de radiação ionizante numa quantidade que é capaz de causar danos irreversíveis, por exemplo, nas células tumorais, levando à sua morte e minimizando a exposição à radiação das células normais e saudáveis. Moléculas inorgânicas ou orgânicas de pequenas dimensões, peptídeos, proteínas, fragmentos de anticorpos ou nanopartículas poderão ser usadas como vetores.

A maior parte dos radionuclídeos usados no diagnóstico e no tratamento de doenças são produzidos artificialmente num reator ou num ciclotrão. O princípio da sua produção consiste no bombardeamento do núcleo de um átomo com partículas, prótons ou neutrões, que irá dar origem a reações nucleares, convertendo, assim, o átomo num átomo instável ou radioativo. Além disso, os radionuclídeos podem ser produzidos recorrendo a um gerador, que é um sistema autónomo e é constituído por uma mistura homogênea de um par radionuclídeo-pai/filho. O radionuclídeo-pai vai decair e a partir do seu decaimento vai dar origem ao radionuclídeo-filho que, posteriormente, é separado por extração.

Atualmente, vários radiofármacos são usados no tratamento de certas patologias e um significativo número de radiofármacos encontra-se em ensaios clínicos, pelo que se pode esperar uma evolução progressiva e crescente desta área nos próximos anos.

**Palavras-chave:** radiofármacos, terapia, hipertireoidismo, cancro da tiroide, dor metastática óssea, linfoma não-Hodgkin, cancro do fígado, cancro da próstata metastático resistente à castração.

## **Abstract**

Radiopharmaceuticals contain a radionuclide that during decay, will emit alpha ( $\alpha$ ), beta- ( $\beta^-$ ) or beta+ ( $\beta^+$ ) particles, gamma rays ( $\gamma$ ) or Auger electrons. About 90% of radiopharmaceuticals used in a clinical setting, are used to produce images of organs or tissues in a non-invasive way, allowing the visualization of their function. The remaining 10% are used for therapeutic purposes and the radionuclide used will depend on several factors, such as particle emission, tissue morphology, effective half-life, radionuclide decay product and gamma emission. The radiopharmaceuticals used for therapy but emitting gamma radiation have an advantage because they allow imaging and the visualization of the biodistribution of the radiopharmaceutical in the body.

In addition to the radionuclide, a radiopharmaceutical can also consist of a chelator, a ligand, and a vector. The vector is an essential component of a radiopharmaceutical because the vector will direct it to a certain target. In the case of radiopharmaceuticals used for therapy, the vector will deliver ionizing radiation in a quantity that can cause irreversible damage, for example, to the tumour cells leading to their death while minimizing radiation exposure to normal and healthy cells. Small inorganic or organic molecules, peptides, proteins, antibody fragments and nanoparticles can be used as vectors.

Most radionuclides used in the diagnosis and treatment of diseases are produced artificially in a reactor or cyclotron. The principle of their production consists of the bombardment of an atom's nucleus with particles, such as protons or neutrons, which will generate nuclear reactions, thus converting the atom into an unstable or radioactive atom. Furthermore, radionuclides can be produced using a generator which is an autonomous system and consists of a homogenous mixture of a parent and daughter radionuclide. The parent radionuclide will decay, originating the daughter radionuclide which will be separated and extracted.

Currently, several radiopharmaceuticals are used for the treatment of several pathologies and a certain number of radiopharmaceuticals are undergoing clinical trials, so a progressive and rising evolution in this area can be expected in the upcoming years.

**Keywords:** radiopharmaceuticals, therapy, hyperthyroidism, thyroid cancer, metastatic bone pain, non-Hodgkin's lymphoma, liver cancer, metastatic castration-resistant prostate cancer.

## Lista de Abreviaturas

$\bar{\nu}$  - antineutrino

$\alpha$  - alfa

$\gamma$  - gama

$\nu$  - neutrino

$\beta^-$  - beta-

$\beta^+$  - beta+

**A** - número de massa

**ADN** - ácido desoxirribonucleico

**CH** - carcinoma hepatocelular

**CPMRC** - cancro da próstata metastático resistente à castração

**e** - eletrão

**Gy** - gray

**keV** - kiloelectronvolt

**LET** - linear energy transfer

**MAA-<sup>99m</sup>Tc** - macroagregados de albumina carregados com <sup>99m</sup>Tc

**MBq** - megabecquerel

**mCi** - milicurie

**MeV** – megaelectronvolt

**MRI** - ressonância magnética

**n** - neutrão

**N** - número de neutrões

**p** - protão

**PSA** - prostate specific antigen

**PSMA** - prostate specific membrane antigen

**RNA** - ácido ribonucleico

**SPECT-CT** - tomografia computadorizada por emissão de fotões



**T3** - triiodotironina

**T4** - tiroxina

**Z** - número atómico

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Estrutura de um radiofármaco .....	26
<b>Figura 2</b> – Comparação da LET de uma partícula beta e da LET de uma partícula alfa.....	27
<b>Figura 3</b> – Decaimento alfa do urânio .....	29
<b>Figura 4</b> – Decaimento beta do iodo.....	30
<b>Figura 5</b> – Decaimento do gálio por captura eletrónica .....	31

## I. Introdução

Em 1895, Wilhelm Röntgen descobriu os raios-X enquanto trabalhava sobre raios catódicos.<sup>1</sup> Ao tomar conhecimento desta descoberta, Henri Becquerel começou a procurar uma conexão entre a fosforescência que já se encontrava a investigar e os raios-X recentemente descobertos.<sup>1</sup> Becquerel supôs que os sais de urânio fosforescentes, eram capazes de absorver a luz solar e reemiti-la em forma de raios-X.<sup>1</sup> Contudo, ao tentar confirmar a sua teoria, chegou a conclusão que os sais de urânio não necessitavam de luz solar para emitir radiação e que eram capazes de o fazer por sua conta própria levando, assim, à descoberta de radioatividade natural, em 1896.<sup>1</sup>

No ano de 1898, Marie Curie e Pierre Curie começaram a estudar a radiação descoberta por Becquerel acabando por encontrar uma forma de medir a intensidade da radioatividade e pouco depois descobriram outros elementos radioativos, tais como, polônio, tório e rádio.<sup>1</sup> Foi Marie Curie que acabou por denominar este novo fenómeno de “radioatividade”.<sup>1</sup>

Posteriormente, Ernest Rutherford separou os novos raios em radiação alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gama ( $\gamma$ ) e, em 1902, Rutherford em conjunto com Frederick Soddy, explicaram a radioatividade como sendo uma transmutação espontânea de elementos.<sup>1</sup> Foi o trabalho desenvolvido por estes cientistas que permitiu o desenvolvimento e a produção dos radiofármacos.<sup>1</sup>

Os radiofármacos são componentes radioativos e são usados para diagnosticar ou para tratar doenças, sendo que 90% dos radiofármacos são usados para fins diagnósticos enquanto os restantes 10% são usados para fins terapêuticos.<sup>2</sup> Um radiofármaco pode ser constituído por 4 componentes: um vetor, um radionuclídeo (para aplicações terapêuticas ou de diagnóstico), um quelante e um ligante.<sup>3</sup>

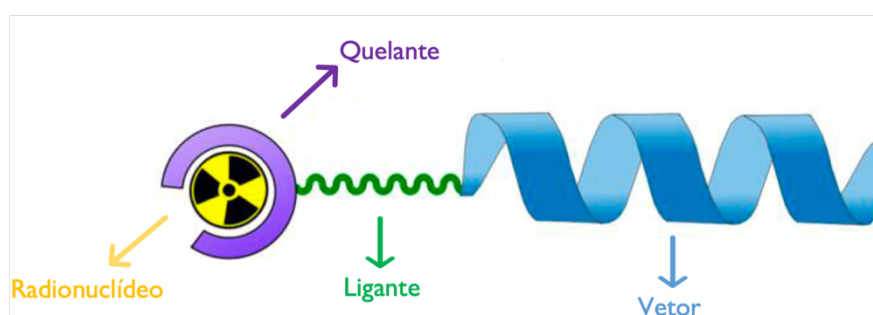


Figura 1 – Estrutura de um radiofármaco. (Adaptado de Radioactive Main Group and Rare Earth Metals for Imaging and Therapy, (2018)).

Os radionuclídeos são átomos que apresentam instabilidade nuclear, que resulta do excesso de nêutrons ou de prótons.<sup>2</sup> De forma a alcançarem estabilidade, ocorre o decaimento radioativo e, conseqüentemente, há emissão de energia na forma de radiação ionizante.<sup>2</sup> A radiação ionizante que é emitida, é capaz de induzir a morte celular provocando danos no ácido desoxirribonucleico (ADN), de forma direta ou indireta.<sup>4,5</sup>

Os danos diretos são causados pela passagem de partículas com uma *linear energy transfer* (LET; expressa por energia depositada por unidade de distância percorrida) elevada pela cadeia dupla de ADN, como as partículas  $\alpha$  e os elétrons de Auger.<sup>5</sup> Tal como se pode verificar na Fig.2, as partículas que apresentam uma LET elevada são capazes de interagir mais com o meio, em comparação com as partículas com uma LET baixa, uma vez que apresentam um alcance mais curto e, conseqüentemente, vão depositar uma quantidade elevada de radiação ionizante ao longo do seu curto percurso.<sup>6</sup> Esta passagem irá desencadear a quebra das cadeias duplas do ADN.<sup>5</sup>

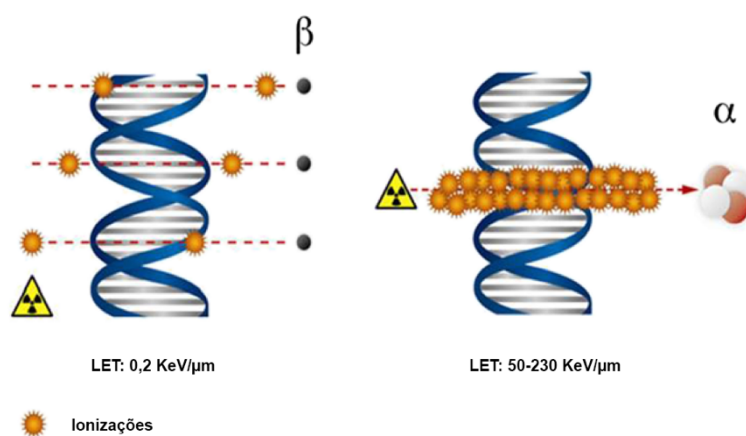


Figura 2 – Comparação da LET de uma partícula  $\beta$  e da LET de uma partícula  $\alpha$ .  
(Adaptado de Implementation of nanoparticles in therapeutic radiation oncology, (2017)).

Alternativamente, os danos indiretos são infligidos por radicais de hidroxilo, que são gerados pela interação das partículas  $\alpha$ , partículas  $\beta$ , raios  $\gamma$ , raios-X ou por elétrons de Auger com as moléculas de água ocorrendo, conseqüentemente, a radiólise.<sup>5</sup> Estes radicais livres, como também, os produtos resultantes da radiólise vão reagir com o ADN resultando na formação de regiões concentradas com danos macromoleculares, levando a múltiplas e complexas quebras no ADN.<sup>5</sup> Os danos que não são corrigidos poderão resultar na morte celular por várias vias, como apoptose ou catástrofe mitótica. Quanto maior for o dano no ADN irreparável, maior será a letalidade.<sup>5</sup>

As características de decaimento do radionuclídeo vão determinar se o radiofármaco vai ser usado para diagnóstico (imagemologia molecular) ou para fins terapêuticos (terapia direcionada com radionuclídeos).<sup>3,4</sup>

O vetor, que tem como alvo específico biomoléculas expressas em tecidos ou células, poderá ser uma molécula inorgânica ou orgânica de pequenas dimensões, um peptídeo, uma proteína como os anticorpos, fragmentos de anticorpos ou uma nanopartícula.<sup>3</sup> É importante que este apresente uma especificidade e seletividade para o alvo elevada (como recetores e sistemas de transporte, enzimas, antigénios ou proteínas dobradas incorretamente), após ser conjugado com o radionuclídeo.<sup>3</sup> O vetor é um componente essencial de um radiofármaco uma vez que é responsável pela interação seletiva com o alvo, levando a uma maior concentração do radionuclídeo no local pretendido, proporcionando a irradiação das células alvo.<sup>3</sup> A maior parte dos vetores apresenta interações farmacológicas, imunológicas ou metabólicas saturáveis com o seu alvo, pelo que é essencial administrar quantidades relativamente baixas do radiofármaco para evitar a saturação do alvo, como também, a ocorrência de potenciais efeitos adversos.<sup>3</sup>

Para formar uma ligação estável entre o radionuclídeo e o vetor utilizam-se quelantes, que são capazes de conter na sua estrutura o radionuclídeo, e ao mesmo tempo formam uma conjugação estável com o grupo ativo do vetor.<sup>7,8</sup> A escolha do quelante mais apropriado vai depender do estado de oxidação do radionuclídeo e da sua afinidade para os átomos doadores do quelante e tem como objetivo a formação de um complexo cineticamente inerte e termodinamicamente estável.<sup>7,8</sup> Assim, o quelante encontra-se ligado covalentemente ao vetor e, por vezes, estabelece essa ligação via um ligante.<sup>7,8</sup>

Por sua vez, o ligante não só estabelece uma ligação entre o complexo quelante-radionuclídeo e o vetor, como também, vai modificar o perfil farmacocinético do radiofármaco, tal como, a sua distribuição e eliminação no organismo.<sup>7,8</sup> Um ligante deverá ser estável em condições fisiológicas e não deverá apresentar afinidade para os locais alvo.<sup>7,8</sup> Os ligantes mais usados nos radiofármacos são polietileno glicol, aminoácidos e ácido aminohexanóico.<sup>7,8</sup>

Assim, os radiofármacos são capazes de entregar níveis citotóxicos de radiação no local alvo, provocando danos irreversíveis na dupla cadeia de ADN com a subsequente morte celular.<sup>4</sup>

## **2. Decaimento radioativo**

Um nuclídeo é caracterizado pelo seu número de massa ( $A$ ) e pelo seu número atómico ( $Z$ ) e a sua estabilidade vai depender de vários fatores, nomeadamente da razão número de neutrões ( $N$ )/número atómico, ou seja, do número de neutrões e prótons existentes no núcleo do átomo.<sup>2</sup> Quando o nuclídeo está na sua forma instável, este vai decair para alcançar

a razão N/Z do nuclídeo estável mais próximo emitindo, por sua vez radiação. Este tipo de nuclídeo é denominado radionuclídeo.<sup>2</sup>

O decaimento radioativo poderá ser dividido em vários tipos: decaimento  $\alpha$ , decaimento  $\beta^+$  ou  $\beta^-$ , decaimento  $\gamma$ , decaimento por captura eletrônica, decaimento por conversão interna e decaimento por fissura espontânea.<sup>2</sup> Os radiofármacos que são constituídos por radionuclídeos que emitem partículas  $\beta^+$  (positrões) ou apresentam decaimento  $\gamma$  são usados para fins diagnósticos.<sup>9</sup> Já os radiofármacos que apresentam na sua constituição radionuclídeos que emitem partículas  $\beta^-$  ou partículas  $\alpha$ , como também, elétrons de Auger, são usados para fins terapêuticos.<sup>9</sup>

Desta forma, este trabalho irá focar, sobretudo, os decaimentos  $\alpha$  e  $\beta^-$  e os elétrons de Auger.

## 2.1 Decaimento alfa ( $\alpha$ )

O decaimento  $\alpha$  é característico de elementos pesados como o radão, o urânio e o neptúnio. Neste tipo de decaimento, ocorre a emissão de uma partícula  $\alpha$  (um núcleo de hélio) constituída por dois prótons e por dois nêutrons. A emissão de uma partícula  $\alpha$  resulta na diminuição do número de massa, em 4, e do número atômico, em 2.<sup>2</sup>

As partículas  $\alpha$  são partículas com carga de +2 e o seu número de massa é 4, o que as torna em partículas pesadas e lentas.<sup>10,11</sup> Estas características permitem com que as partículas interajam fortemente com a matéria.<sup>10</sup> As partículas  $\alpha$  apresentam um alcance curto (50-100 $\mu\text{m}$ , o que corresponde a um diâmetro de 2 a 10 células) sendo capazes de destruir células tumorais de uma forma seletiva, causando danos mínimos ao tecido normal circundante.<sup>3</sup>

Estas partículas exibem uma LET elevada (~100 keV/ $\mu\text{m}$ ) sendo capazes de causar danos irreversíveis na cadeia dupla de ADN, provocando a morte tanto das células tumorais normais como das células tumorais que se encontram num ambiente hipóxico.<sup>3,11</sup>

Um exemplo de decaimento  $\alpha$  é:

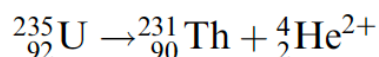


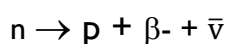
Figura 3 – Decaimento  $\alpha$  do urânio. (Retirado de Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Spriger, (2018)).

## 2.2 Decaimento beta ( $\beta$ )

Uma partícula  $\beta$  é emitida do núcleo de um átomo durante o decaimento radioativo. Esta partícula apresenta a mesma massa que um elétron, e poderá ter uma carga negativa

(negatrão ou partícula  $\beta^-$ ) ou uma carga positiva (positrão ou partícula  $\beta^+$ ).<sup>12</sup> Neste trabalho, o foco será sobre as partículas  $\beta^-$  uma vez que estas são usadas para fins terapêuticos, enquanto as partículas  $\beta^+$  são usadas para fins diagnósticos.

O decaimento  $\beta^-$  é típico de elementos químicos pesados e leves, cujo núcleo apresenta um excesso de neutrões, isto é, quando existe um desequilíbrio neutrão/protão.<sup>12</sup> A instabilidade nuclear resulta na conversão de um neutrão (n) num protão (p) no interior do núcleo, onde o equilíbrio de carga é conservado pela formação da partícula  $\beta^-$ , segundo a equação: <sup>12</sup>



A partícula  $\beta^-$ , tal como o antineutrino ( $\bar{\nu}$ ), vão ser emitidos do núcleo transportando consigo a energia, que é libertada durante o processo, sob a forma de energia cinética.<sup>2</sup> O antineutrino é uma entidade praticamente sem massa e sem carga que não interage com matéria pelo que é indetetável, tendo como função o transporte de uma parte da energia libertada durante o processo de decaimento.<sup>2</sup>

Deste tipo de decaimento, resulta um nuclídeo-filho que apresenta o mesmo número de massa e um aumento no seu número atómico em 1, em comparação com o nuclídeo-pai.<sup>2</sup> Como exemplo de decaimento  $\beta^-$  tem-se:

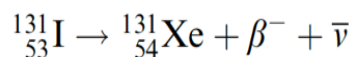


Figura 4 – Decaimento  $\beta$  do iodo. (Retirado de Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Springer, (2018)).

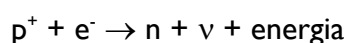
Estas partículas apresentam uma LET baixa (0,2 keV/ $\mu\text{m}$ ) e um alcance entre os 0,5 e 12 mm, o que exclui a necessidade de internalização celular da partícula, permitindo com que possam ser direccionadas para a proximidade da membrana celular para exercer o seu efeito pretendido.<sup>3,4</sup>

O seu alcance permite que durante a emissão das partículas  $\beta^-$  várias células sejam atingidas, resultando num efeito de *crossfire*, que vai assegurar a entrega de uma dose suficiente para as células presentes num tumor de tamanho médio a grande, incluindo as células que não expressam o alvo.<sup>3,4</sup> Esta propriedade é vantajosa no tratamento de tumores volumosos e heterogêneos.<sup>3,4</sup> Contudo, os radionuclídeos que emitem este tipo de partículas, são menos efetivos no tratamento de tumores de pequenas dimensões uma vez que, devido ao seu alcance, a maior parte da sua energia será depositada fora do tumor, o que poderá provocar danos no tecido normal circundante.<sup>3,4</sup>

Para além disso, estas partículas são capazes de gerar radicais de hidroxilo através da quebra das ligações covalentes da água, presente nos tecidos.<sup>11</sup> Os radicais produzidos vão causar danos oxidativos nas macromoléculas do ADN, o que resulta em quebras nas cadeias duplas do ADN.<sup>11</sup> A escolha do emissor deste tipo de partícula vai depender do tamanho e da localização do local onde se pretende entregar a radiação.<sup>4</sup>

### 2.3 Captura eletrónica e conversão interna

Quando um núcleo apresenta a razão N/Z baixa em comparação com um núcleo estável, em vez de decair por decaimento  $\beta^+$  poderá, em alternativa, decair por captura eletrónica.<sup>13</sup> Isto acontece quando não existe energia suficiente para que ocorra a emissão de um positrão.<sup>13</sup> A captura eletrónica consiste na captação de um eletrão ( $e^-$ ) da órbita de menor energia, que será combinado com um protão ( $p^+$ ) ocorrendo a formação de um neutrão e de um neutrino, tal como expresso na seguinte equação:<sup>2,14</sup>



Normalmente, os eletrões que são capturados encontram-se em órbitas mais próximas do núcleo, como por exemplo, na órbita K ( $n=1$ ) ou órbita L ( $n=2$ ).<sup>2,15</sup> O espaço vazio que é deixado pelo eletrão capturado é preenchido por um eletrão de uma órbita de maior energia, resultando desta transição a emissão de energia na forma de raios-X ou eletrões de Auger.<sup>2,15</sup> O neutrino que é emitido vai transportar uma parte da energia resultante do decaimento.<sup>14</sup>

Como um protão foi transformado num neutrão, verifica-se que no final do decaimento o N do nuclide-filho aumenta em 1 e o Z diminui em 1, enquanto A se mantém.<sup>13</sup> Como exemplo de decaimento por captura eletrónica tem-se:

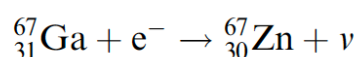


Figura 5 – Decaimento do gálio por captura eletrónica. (Retirado de Fundamentals of Nuclear Pharmacy, Springer, (2018)).

Em relação ao decaimento por conversão interna, um eletrão é ejetado do átomo depois de absorver a energia excitada do núcleo.<sup>12</sup> Neste tipo de decaimento, um núcleo que se encontra num estado instável vai decair de forma a alcançar um estado de menor energia e mais estável, e durante esse processo, vai transferir a sua energia de decaimento a um eletrão.<sup>12</sup> Isto resulta na ejeção do eletrão para fora do átomo com uma energia que corresponde a energia perdida pelo núcleo (energia de transição do núcleo excitado para o seu estado fundamental ou de menor energia) menos a energia de remoção eletrónica.<sup>12</sup>

Tal como acontece no decaimento por captura eletrónica, a ejeção do eletrão deixa um espaço vazio na órbita que será ocupado por um eletrão de uma órbita de maior energia



havendo libertação de energia, durante a transição eletrônica, na forma de raios-X ou elétrons de Auger.<sup>13</sup> Desta forma, os elétrons de Auger podem ser definidos como sendo elétrons que são emitidos de um átomo depois de adquirirem energia de uma transição eletrônica.<sup>13</sup>

Estes elétrons apresentam um alcance inferior a 0,5  $\mu\text{m}$  e devido ao seu alcance curto, apresentam uma LET elevada (4 a 26 keV/ $\mu\text{m}$ ), a qual é responsável pelas múltiplas quebras letais na cadeia dupla do ADN das células cancerígenas, particularmente, se estes elétrons forem libertados na proximidade do ADN nuclear.<sup>16</sup>

Idealmente, os elétrons de Auger devem ser transportados e incorporados no núcleo, de forma a maximizar o seu efeito citotóxico.<sup>5,17</sup> Contudo, foi demonstrado que a internalização dos elétrons de Auger nas células cancerígenas, e o seu transporte e incorporação no núcleo não são obrigatórios para que ocorra morte celular.<sup>5</sup> Verificou-se que os efeitos letais destes elétrons podem, também, ser induzidos indiretamente por vias mediadas por radicais livres.<sup>5,17</sup> Para além disso, a membrana celular poderá ser usada como alvo dos elétrons de Auger, tendo demonstrado eficácia na morte das células cancerígenas.<sup>5</sup>

Assim, os elétrons de Auger são capazes de induzir morte celular através do dano direto no ADN, pela geração de espécies reativas de oxigénio e pela danificação da membrana celular.<sup>5</sup>

### **3. Produção de radionuclídeos**

A descoberta de radiação artificial por Irene Joliot-Curie e Frédéric Joliot, em 1934, abriu portas a uma nova área que demonstrou ter uma elevada importância. Por volta da mesma altura, houve a descoberta do ciclotrão, do neutrão e do deuterão, o que facilitou a produção de radiação artificial.<sup>2</sup> Atualmente, os radionuclídeos que são usados para diagnóstico e para tratamento são produzidos artificialmente por ciclotrões ou por um reator.<sup>2</sup>

A produção destes radionuclídeos consiste no bombardeamento de um núcleo de um átomo com partículas (neutrões ou prótons) com a finalidade de causar reações nucleares as quais vão converter o átomo num átomo instável/radioativo.<sup>14</sup> O tipo de radiação que será produzida pelo ciclotrão ou pelo reator vai depender da partícula irradiada, da sua energia e do núcleo alvo.<sup>2</sup>

Além disso, os radionuclídeos poderão ser produzidos por geradores que são sistemas autónomos constituídos por uma mistura homogénea de um par de radionuclídeos-pai/filho, e que têm como finalidade fornecer o radionuclídeo-filho formado a partir do decaimento do radionuclídeo-pai.<sup>18</sup>

### 3.1 Radionuclídeos produzidos por reatores nucleares

Durante vários anos, os reatores nucleares foram utilizados para produzir uma grande variedade de radionuclídeos.<sup>14</sup> Os reatores nucleares são compostos por barras de combustível constituídas por material físsil como  $^{235}\text{U}$  enriquecido e  $^{239}\text{Pu}$ .<sup>2</sup>

Este material físsil vai sofrer fissão nuclear espontânea, que consiste na quebra de um núcleo pesado em dois fragmentos de massa, aproximadamente, igual, acompanhada da emissão de dois ou três neutrões com uma energia, de cerca de, 1,5 MeV.<sup>2</sup> Estes neutrões apresentam uma probabilidade baixa de interação com outros núcleos, o que os torna pouco úteis.<sup>2</sup> Contudo, verificou-se que neutrões com uma energia de 0,025 eV são capazes de interagir com vários núcleos e, conseqüentemente, são capazes de produzir vários radionuclídeos.<sup>2</sup>

Assim, de forma a tornar os neutrões de energia elevada mais eficientes, utilizam-se moderadores que são materiais de baixo peso molecular (como água, água deuterada, berílio e grafite) que se encontram nos espaços entre as barras de combustível.<sup>2</sup>

Para além disso, os neutrões gerados durante cada fissão, poderão provocar fissão adicional dos núcleos físeis presentes nas barras de combustível, quando são fornecidas as condições certas.<sup>2</sup> Isto poderá iniciar uma reação em cadeia, que por sua vez vai gerar uma quantidade elevada de energia na forma de calor, o que poderá levar ao colapso do reator. Desta forma, a reação em cadeia deve ser controlada.<sup>2</sup> O controlo é alcançado pela remoção de neutrões em excesso através da colocação de barras de cádmio, mas que por si só não é suficiente uma vez que ainda se verifica uma libertação de calor elevada.<sup>2</sup> Esse calor será removido pela circulação de um líquido de arrefecimento como água, hélio e sódio metálico no estado líquido.<sup>2</sup>

Num reator nuclear ocorrem 2 tipos de interações com os neutrões termiais que são importantes para a produção de vários radionuclídeos: a fissão nuclear de elementos pesados ou a chamada reação (n,f) e a captura de neutrões ou reação (n,  $\gamma$ ).<sup>2</sup> Tanto a fissão nuclear como a captura de neutrões originam elementos ricos em neutrões que vão decair por emissão de partículas  $\beta^-$ .<sup>2</sup>

### 3.2 Radionuclídeos produzidos por ciclotrão

Um ciclotrão é um acelerador de partículas onde partículas carregadas (protões, deuteronões, partículas  $\alpha$ , entre outras) são geradas por uma fonte de iões e são aceleradas seguindo uma trajetória circular sendo direcionadas para um alvo, ou seja, para um núcleo estável de forma a induzir uma reação nuclear.<sup>17,19</sup>

Para acelerar as partículas, recorre-se a dois eléctrodos semicirculares, os chamados “dees”, que se encontram posicionados entre o polo Norte e o polo Sul de um eletroímã e estão separados por uma “gap” estreita. Neste tipo de processo, utiliza-se o vácuo para evitar que as partículas carregadas se desviem da sua trajetória.<sup>19</sup>

A alteração na polaridade entre os polos do eletroímã vai permitir que as partículas atravessem a “gap”, viajando de um “dee” para outro, com o conseqüente aumento na sua velocidade.<sup>19</sup> Este aumento de velocidade é necessário para que as partículas adquiram energia suficiente para conseguirem ultrapassar a repulsão de Coulomb a qual iria evitar que ocorresse a reação nuclear pretendida.<sup>19</sup>

Os radionuclídeos produzidos por ciclotrão são pobres em neutrões e decaem por captura eletrónica ou por decaimento  $\beta^+$ . Desta forma, o ciclotrão é o método de produção principal de radionuclídeos que emitem positrões.<sup>17</sup>

### **3.3 Radionuclídeos produzidos por geradores**

O gerador é constituído por uma coluna de vidro ou de plástico contendo no seu interior um disco poroso.<sup>2</sup> A coluna contém um material adsorvente como resina aniónica ou catiónica, óxido de alumínio ou zircónio onde o radionuclídeo-pai está adsorvido.<sup>2</sup> Este método baseia-se no decaimento do radionuclídeo-pai no seu nuclídeo-filho, com a posterior separação e extração do radionuclídeo-filho recorrendo a um solvente apropriado, que permite a sua eluição, ficando o radionuclídeo-pai na coluna.<sup>2,17</sup> A separação e extração só é conseguida se o radionuclídeo-filho apresentar propriedades químicas distintas do radionuclídeo-pai.<sup>2,17</sup>

Uma das vantagens deste método é o facto de o radionuclídeo-pai apresentar um tempo de semi-vida elevado, permitindo com que se possa realizar várias eluições seguidas, o que por sua vez permite um fornecimento contínuo do radionuclídeo-filho.<sup>17</sup>

Os geradores devem ser estéreis e livres de pirogénios, pelo que o sistema deve ser esterilizado recorrendo à autoclave da coluna, ou então, a coluna deve ser preparada a partir de materiais estéreis em condições assépticas.<sup>2</sup> Normalmente, são adicionados agentes bacteriostáticos à coluna do gerador, de forma a manter condições estéreis, ou é adicionada uma membrana filtrante no final da coluna.<sup>2</sup> Um gerador ideal deve ser simples, conveniente e rápido de usar, como também, deve ser capaz de produzir quantidades elevadas de radionuclídeos de uma forma reprodutível.<sup>2</sup>

## **4. Critérios de seleção do radionuclídeo para uso terapêutico**

Apesar de existirem inúmeros radionuclídeos com uma potencial aplicação terapêutica, apenas alguns apresentam características nucleares, físicas e biológicas favoráveis, tornando-os úteis para uso clínico. A escolha do radionuclídeo apropriado vai-se basear nos fatores descritos abaixo.<sup>4</sup>

### **4.1 Emissão de partículas**

Os radionuclídeos mais adequados para uso em terapia são os que apresentam uma LET elevada e que são capazes de entregar radiação ionizante citotóxica localizada.<sup>4</sup> Como exemplo, tem-se os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas  $\alpha$  e os que decaem por captura eletrônica e por conversão interna com emissão de elétrons de Auger.<sup>4</sup> Os radionuclídeos que decaem por emissão de partículas  $\beta$ , apesar de apresentarem uma LET baixa, são bastante úteis na terapêutica.<sup>4</sup> A escolha do radionuclídeo vai depender, sobretudo, do seu valor de LET e do seu alcance nos tecidos.<sup>4</sup>

### **4.2 Morfologia do tecido**

O tamanho do tumor ou do local a tratar, a farmacocinética de distribuição do radiofármaco no tecido, como outros fatores que são importantes para maximizar a eficácia terapêutica, vão determinar a natureza do radionuclídeo apropriado.<sup>4</sup>

### **4.3 Tempo de semi-vida efetivo do radionuclídeo**

O tempo de semi-vida efetivo é um fator bastante importante a considerar na escolha de um radionuclídeo, e consiste no período durante o qual a quantidade do radionuclídeo, que se encontra num sistema biológico, é reduzida a metade como resultado do decaimento radioativo e da excreção resultante de processos biológicos.<sup>20</sup> Para realizar o seu cálculo é necessário saber o tempo de semi-vida físico e o tempo de semi-vida biológico do radionuclídeo.<sup>20</sup>

O tempo de semi-vida físico é definido como o período que é necessário para reduzir a radioatividade de um radionuclídeo em metade, e que resulta do decaimento do radionuclídeo, enquanto o tempo de semi-vida biológico é definido como o período necessário para que um sistema biológico excrete, naturalmente, do organismo ou de um órgão, metade da quantidade absorvida de uma determinada substância, como neste caso o radiofármaco.<sup>21,22</sup>

Um radionuclídeo usado em terapia deverá ter um tempo de semi-vida físico compreendido entre 6 horas e 7 dias.<sup>23</sup> Se este for muito curto, o radionuclídeo poderá decair antes de alcançar o alvo, ou então, este irá permanecer no alvo durante um período insuficiente para exercer o efeito pretendido.<sup>4,23</sup> Caso o tempo de semi-vida for longo, poderá ocorrer exposição dos tecidos normais a doses de radiação desnecessárias, como também, a exposição das pessoas que se encontram na proximidade, resultando na admissão e isolamento dos doentes durante um período mais longo do que o expectável e, como consequência, o custo do tratamento aumenta.<sup>4,23</sup>

No caso do tempo de semi-vida biológico, se este for demasiado curto, o radionuclídeo será eliminado com uma atividade significativamente elevada, o que leva à necessidade de gestão de resíduos radioativos em larga escala.<sup>23</sup>

Desta forma, para que a entrega de radiação seja eficiente é importante conseguir escolher um radionuclídeo onde se verifique um balanço entre os tempos de semi-vida físico e biológico, para que se possa obter um tempo de semi-vida efetivo ótimo.<sup>23</sup>

#### **4.4 Produtos de decaimento do radionuclídeo**

Um radiofármaco ideal deverá ser capaz de decair num radionuclídeo-filho estável.<sup>23</sup> Se o radionuclídeo-filho for um pouco instável, este deverá apresentar um tempo de semi-vida curto e deverá, eventualmente, decair em poucas horas num produto estável.<sup>23</sup> Caso isso não aconteça, o radionuclídeo-filho poderá contribuir para o valor total da dose absorvida, algo que se deve evitar.<sup>23</sup>

#### **4.5 Emissão gama**

Um radionuclídeo que também decai por decaimento  $\gamma$ , apresenta uma vantagem se a sua energia e intensidade estiverem dentro do intervalo dos valores usados para diagnóstico, uma vez que vai proporcionar a possibilidade de visualizar a distribuição do radiofármaco no organismo, através de métodos de cintilografia.<sup>23</sup>

### **5. Radiofármacos usados em terapia**

#### **5.1 Radiofármacos no hipertireoidismo e no cancro da tiroide**

A tiroide é uma glândula endócrina que é responsável pela síntese e secreção da tiroxina (T4) e da triiodotironina (T3), como também, pela homeostase do iodo no corpo humano.<sup>24</sup>

O hipertiroidismo é uma doença que se manifesta por excesso de atividade da hormona da tiroide e poderá ser causada pela doença de Graves (também, conhecida como bócio tóxico difuso) ou pela doença de Plummer (conhecida como bócio tóxico multinodular).<sup>13</sup> O tratamento do hipertiroidismo pode compreender o uso de fármacos antitiroideos, realização de tiroidectomia e o uso de <sup>131</sup>I.<sup>13</sup>

O cancro da tiroide bem diferenciado, que inclui o carcinoma folicular e papilar, é tratado com <sup>131</sup>I uma vez que este tipo de cancro é capaz de concentrar o <sup>131</sup>I, ainda que muito pouco.<sup>2</sup> Tanto o carcinoma folicular como o papilar são capazes de originar metástases em várias partes do organismo, pelo que a extensão da metastização deve ser avaliada antes de se iniciar o tratamento com o <sup>131</sup>I.<sup>2</sup>

Existem, também, carcinomas medulares e anaplásicos que são formas menos comuns de carcinomas da tiroide, e não são capazes de concentrar <sup>131</sup>I.<sup>2</sup> Por esta razão, o tratamento destes carcinomas com <sup>131</sup>I não apresenta qualquer vantagem.<sup>2</sup>

Antes de se iniciar o tratamento do cancro da tiroide com <sup>131</sup>I, a maior parte dos doentes são sujeitos a uma tiroidectomia total ou parcial, onde os tecidos cancerígenos em conjunto com os tecidos normais são removidos.<sup>2</sup> A remoção do tecido normal poderá provocar hipotiroidismo, verificando-se um aumento na hormona estimulante da tiroide.<sup>2</sup>

### **5.1.1 Tratamento com iodo-131 [<sup>131</sup>I]**

O iodo é essencial para a síntese das hormonas tiroideas e, quando é ingerido oralmente, é rapidamente reduzido a iodeto no intestino delgado, onde mais do que 90% sofre absorção sistémica.<sup>25</sup> O iodeto é transportado ativamente até as células foliculares através do transportador sódio-iodeto, o que leva à sua concentração na tiroide.<sup>25</sup>

O <sup>131</sup>I é produzido num reator nuclear através da fissão do <sup>235</sup>U e decai por decaimento  $\beta^-$ , apresentando um tempo de semi-vida de 8,04 dias e uma penetração celular de 0,8 mm.<sup>2,13</sup> O seu tempo de semi-vida elevado e emissão  $\beta^-$  abundante, permite com que seja entregue na tiroide uma dose de radiação elevada.<sup>2,13</sup>

Tal como o iodeto, o <sup>131</sup>I vai ser transportado para o interior da tiroide pelo transportador sódio-iodeto ocorrendo aí a sua acumulação.<sup>2,13</sup> Consequentemente, há irradiação da glândula com radiação  $\beta^-$  e, também, com radiação gama, sendo que 90% da dose de radiação total é cedida pelas partículas  $\beta^-$ .<sup>2,13</sup> A morte celular não é imediata, mas ocorre durante um período de semanas ou meses.<sup>13</sup>

No caso do hipertiroidismo, a dose de <sup>131</sup>I a administrar é calculada em microcuries ( $\mu$ Ci) por grama de tiroide, tendo em conta, uma estimativa da absorção tiroidea em 24 horas

e o peso da glândula tiroidea que é determinada por palpação ou pela realização de uma ecografia à tiroide.<sup>2</sup> A fórmula empírica que é usada para este cálculo é a seguinte:

$$\text{Dose administrada } (\mu\text{Ci}) = \frac{\mu\text{Ci/g} \times \text{massa da tiroide (g)} \times 100}{\text{uptake de 24h (\%)}}$$

Na doença de Graves é administrada uma dose entre os 80 e 200  $\mu\text{Ci}$  por grama de tiroide, verificando-se que há remissão completa do hipertiroidismo em cerca de 60% dos doentes, após o tratamento.<sup>2,13</sup> Em doentes que apresentam hipertiroidismo mais severo, particularmente os doentes mais idosos, é necessário fazer um tratamento com fármacos antitiroideos antes de se iniciar o tratamento com  $^{131}\text{I}$ , de forma a obter melhores resultados,<sup>2</sup>

Apesar disso, verifica-se a recorrência de hipertiroidismo em, aproximadamente, 6-14% dos doentes o que significa que estes doentes requerem um novo tratamento com  $^{131}\text{I}$ .<sup>2</sup> Por conseqüente, é possível observar a ocorrência de hipotiroidismo em cerca de 25 a 40% dos doentes que recebem um novo tratamento, principalmente nos que recebem uma dosagem elevada de  $^{131}\text{I}$ .<sup>2</sup> Para reduzir a prevalência de hipotiroidismo, são administradas dosagens de  $^{131}\text{I}$  mais pequenas ou divididas durante um período mais longo.<sup>2</sup>

Na doença de Plummer, é administrada uma dose entre 20 e 30 mCi.<sup>2</sup> Nesta doença, verifica-se uma resistência ao tratamento com  $^{131}\text{I}$ , pelo que os doentes são tratados com dosagens mais elevadas e múltiplas.<sup>2</sup> Neste grupo de doentes, a prevalência de hipotiroidismo é mais baixa uma vez que há resistência ao tratamento.<sup>2</sup> Antes de se iniciar o tratamento com  $^{131}\text{I}$ , os doentes devem ser preparados com fármacos antitiroideos.<sup>2</sup>

No que toca ao tratamento do cancro da tiroide, pode-se dividir os doentes em dois grupos: os que têm tecido tiroideo remanescente sem ou com metástases ocultas e os que têm cancro primário ou metastático funcional.<sup>2</sup> O tratamento do primeiro grupo consiste na administração de uma dose de  $^{131}\text{I}$  entre 25 e 30 mCi.<sup>2</sup> No segundo grupo, utiliza-se uma dose entre 100 e 200 mCi, dependendo da extensão dos locais que apresentam as metástases.<sup>2,13</sup> Através da cintigrafia é possível estimar o tamanho do tumor e das metástases dos nódulos linfáticos, como também a sua absorção de  $^{131}\text{I}$  e, a partir desses dados, consegue-se calcular a dose de radiação a administrar.<sup>2</sup>

Apesar do tratamento com  $^{131}\text{I}$  ser seguro ainda existem certas complicações que poderão surgir após o tratamento. No caso da administração de uma dose de 30 mCi, os doentes poderão vir a desenvolver dor aguda e tireoidite.<sup>2</sup> Outros efeitos adversos que poderão experienciar são náuseas, vômitos e anorexia.<sup>2,13</sup>

Os doentes que são tratados para as metástases pulmonares e que receberam uma dose elevada, poderão desenvolver pneumonite por radiação.<sup>2</sup> Outros doentes poderão apresentar depressão da medula óssea que é notável 5 a 6 semanas após o início do tratamento.<sup>2,13</sup> As glândulas parótidas e salivares são capazes de concentrar o <sup>131</sup>I e durante o tratamento recebem uma dose de radiação bastante significativa, pelo que 10% dos doentes tratados para o cancro da tiroide, desenvolvem inflamação aguda das glândulas salivares.<sup>2</sup>

A eficácia do tratamento do cancro da tiroide com <sup>131</sup>I vai depender do local das metástases, sendo que se verificou uma melhoria em 68% dos doentes com metástases nos nódulos linfáticos, em 46% dos doentes com metástases pulmonares e em 7% dos doentes com metástases ósseas.<sup>2</sup> A resposta ao tratamento depende da massa do tumor que se encontra num determinado local.<sup>2</sup>

A recorrência do cancro da tiroide é bastante comum em doentes com carcinoma papilar ou folicular.<sup>2</sup> No caso do cancro da tiroide recorrente ou metástases remanescentes que tiveram uma resposta fraca ao tratamento, repete-se o tratamento com <sup>131</sup>I num intervalo de 3 meses a 1 ano dependendo da extensão, da agressividade e da localização das metástases.<sup>2</sup>

O tratamento com <sup>131</sup>I está contraindicado em grávidas, pois o <sup>131</sup>I é capaz de atravessar a placenta, podendo causar danos na tiroide do feto.<sup>2</sup> Além disso, o tratamento com <sup>131</sup>I poderá provocar uma falha transitória no funcionamento do ovário.<sup>13</sup> Desta forma, é recomendado a realização de um teste de gravidez a todas as mulheres antes de se iniciar o tratamento com <sup>131</sup>I e as doentes que já realizaram o tratamento são aconselhadas a adiarem a conceção por, pelo menos, 6 meses depois do tratamento.<sup>2,13</sup>

## **5.2 Radiofármacos no tratamento paliativo da dor óssea metastática**

As metástases ósseas são complicações severas e bastante comuns que se poderão desenvolver em doentes diagnosticados com cancro primário.<sup>26</sup> É possível observar que, cerca de, 70% dos doentes com cancro da próstata e com cancro da mama desenvolvem metástases ósseas, tal como se pode observar em, cerca de, 30% dos doentes com cancro do pulmão, cancro da bexiga e cancro da tiroide.<sup>26</sup>

A presença de metástases ósseas implica um mau prognóstico, diminui a esperança de vida e está associada a uma série de complicações que incluem dor óssea severa, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e hipercalcemia.<sup>26,27</sup> Todas estas complicações irão comprometer a qualidade de vida do doente.<sup>26,27</sup>

O tratamento da dor óssea metastática compreende o uso de analgésicos, bifosfonatos, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, cirurgia, tratamento hormonal e radiofármacos.<sup>26,27</sup>



Nos últimos anos, os radiofármacos têm emergido como uma forma de tratamento bastante atraente e eficiente, principalmente, em doentes que apresentam múltiplas metástases ósseas.<sup>26,27</sup>

As vantagens que estes radiofármacos fornecem incluem o tratamento simultâneo de múltiplos focos metastáticos, a sua repetibilidade e a possibilidade da sua combinação com outros tratamentos.<sup>27</sup>

A terapia com radiofármacos vai aliviar a dor que o doente sente, como também, vai reduzir a incidência de eventos relacionados com o esqueleto.<sup>27</sup> Estes agentes vão substituir o cálcio ou vão-se ligar aos cristais de hidroxiapatite presente nos ossos, distribuindo energia ionizante nas áreas que apresentam atividade osteoblástica aumentada.<sup>27</sup>

A escolha do radiofármaco mais apropriado vai depender da extensão das metástases, da função renal, uma vez que a maior parte destes radiofármacos é eliminada pela via renal, da reserva da medula óssea e da sua disponibilidade.<sup>27</sup>

### **5.2.1 Tratamento com orto-[<sup>32</sup>P]-fosfato de sódio**

O <sup>32</sup>P foi o primeiro radioisótopo a ser estudado para o tratamento paliativo das metástases ósseas e foi usado pela primeira vez em 1941.<sup>26</sup> Apresenta um tempo de semi-vida de 14,26 dias e decai por decaimento β-, com uma energia máxima de 1,70 MeV.<sup>2,26</sup> É produzido num reator nuclear pela reação <sup>32</sup>S (n,p) <sup>32</sup>P ou <sup>31</sup>P (n,γ) <sup>32</sup>P.<sup>26</sup> Após ocorrer a reação, o produto pretendido é recuperado na forma de ortofosfato de sódio, o qual é usado na clínica.<sup>2</sup>

Este radiofármaco pode ser administrado oralmente ou por via intravenosa (que é a via mais usada) numa dose entre 5 e 12 mCi.<sup>26</sup> No caso da administração intravenosa, 85% do radiofármaco é incorporado nos cristais de hidroxiapatite enquanto, os restantes 15%, são incorporados nos tecidos não-ósseos.<sup>2,26</sup> Desta forma, ocorre incorporação do <sup>32</sup>P nas estruturas de ADN e ácido ribonucleico (RNA), com a consequente, danificação destas estruturas pela emissão das partículas β-.<sup>2</sup> Como estas partículas apresentam uma penetração alta, significa que a medula óssea vai receber uma quantidade considerável de radiação e, como resultado, um dos efeitos adversos mais comuns da administração de <sup>32</sup>P, é a toxicidade hematológica provocada pela supressão da medula óssea.<sup>26</sup>

A resposta ao tratamento com <sup>32</sup>P varia entre os 50% e os 87% com uma duração média de resposta de 5 meses, sendo a resposta mais longa reportada de 17 meses.<sup>26</sup>

Apesar disto, a terapia com <sup>32</sup>P não tem sido muito aceiteada para o tratamento paliativo da dor óssea metastática devido à mielotoxicidade que causa.<sup>2</sup>

## 5.2.2 Tratamento com dicloreto de estrôncio [ $^{89}\text{Sr}$ ]

O  $^{89}\text{Sr}$  apresenta um tempo de semi-vida de 50,6 dias e decai por decaimento  $\beta^-$ , tendo uma energia máxima de 1,49 MeV.<sup>2,26</sup> É produzido num reator nuclear através da reação  $^{89}\text{Y} (n,p) ^{89}\text{Sr}$  ou pela reação  $^{88}\text{Sr} (n,\gamma) ^{89}\text{Sr}$ .<sup>26</sup>

O  $^{89}\text{Sr}$  vai-se comportar como um análogo de cálcio sendo absorvido, rapidamente, pela porção inorgânica da matriz óssea.<sup>26,27</sup> A absorção óssea do  $^{89}\text{Sr}$  ocorre, preferencialmente, em locais onde a osteogénese se encontra ativa pelo que tumores ósseos primários e regiões com metástases conseguem acumular concentrações significativas de  $^{89}\text{Sr}$  do que o osso normal circundante.<sup>26,27</sup> Depois de ser absorvido pelos locais onde se encontra o tumor, o  $^{89}\text{Sr}$  é capaz de permanecer aí durante, aproximadamente, 100 dias.<sup>27</sup>

Quando é administrado por via intravenosa, este radiofármaco vai substituir o cálcio nos cristais de hidroxiapatite permanecendo, aproximadamente, 30-35% do mesmo nos ossos normais durante um período de 10 a 14 dias, após a administração.<sup>2,26</sup> Contudo, nas áreas com metástases a sua retenção é de 85-90%, durante um período de 3 meses.<sup>2</sup> A dose que é, habitualmente, administrada é de 4 mCi pois, a administração de doses mais altas pode resultar numa mielosupressão, também, elevada.<sup>2,26</sup> Para além disso, a administração é feita lentamente num período de 1 a 2 minutos de modo a evitar uma sensação de rubor.<sup>2</sup>

Na terapia com  $^{89}\text{Sr}$  é, também, de esperar toxicidade da medula óssea com a consequente redução nos leucócitos e nas plaquetas.<sup>2,26</sup> Por esta razão, antes de se iniciar o tratamento, os doentes devem apresentar uma contagem plaquetária de, pelo menos, 60000 plaquetas por  $\mu\text{L}$  e uma contagem de leucócitos de, pelo menos, 2400 leucócitos por  $\mu\text{L}$ .<sup>2,26</sup>

É possível observar alívio da dor 3 dias após a administração do  $^{89}\text{Sr}$ , mas em alguns casos o efeito só é notado na segunda ou na terceira semana após a sua administração.<sup>2</sup> A duração média do alívio da dor é da ordem dos 3-6 meses e, por esse motivo, a repetição do tratamento deverá ser considerada a cada 3-6 meses.<sup>2</sup>

Cerca de 65-90% dos doentes respondem ao tratamento, onde 25% dos doentes são capazes de interromper o uso de analgésicos e cerca de 5-20% relatam remissão total da dor.<sup>2,26</sup> Para além disso, o  $^{89}\text{Sr}$  demonstrou reduzir a incidência de novas metástases ósseas, como também, vai retardar o tempo de manifestação dos locais de dor já existente ou novos.<sup>26</sup> Contudo, quando é administrado sozinho, não é capaz de prolongar a esperança de vida.<sup>26</sup>

Num estudo verificou-se que a combinação do  $^{89}\text{Sr}$  com ácido zolendróico demonstrou ser vantajosa em termos de redução da dor óssea, do uso de analgésicos e na redução do tempo necessário para diminuir a dor, como também demonstrou ser capaz de

melhorar a qualidade de vida em comparação com o  $^{89}\text{Sr}$  e com o ácido zolendróico, quando usados sozinhos.<sup>27</sup> Para além disso, houve a redução da dor em 94% dos doentes, um efeito tumoricida de 36% e cessação da progressão da doença em 86%. Em adição, esta combinação demonstrou melhorar a esperança de vida.<sup>27</sup>

### 5.2.3 Tratamento com [ $^{153}\text{Sm}$ ] samário-EDTMP

O  $^{153}\text{Sm}$  apresenta um tempo de semi-vida de 1,93 dias, que decai por decaimento  $\beta^-$  com uma energia máxima de 0,81 MeV.<sup>2</sup> É produzido num reator nuclear através da reação  $^{152}\text{Sm} (n, \gamma) ^{153}\text{Sm}$ , usando como alvo óxido de samário ( $\text{Sm}_2\text{O}_3$ ) que é enriquecido com 98% de  $^{152}\text{Sm}$ .<sup>26</sup> No tratamento paliativo da dor metastática óssea utiliza-se o  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.

O  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP apresenta uma elevada afinidade para o osso e concentra-se em áreas com remodelação óssea.<sup>26</sup> É administrada uma dosagem de 1 mCi/kg por via intravenosa, a qual é rapidamente removida do sangue, ocorrendo a sua ligação rápida aos cristais de hidroxiapatite, levando com que menos de 1% de  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP esteja disponível no sangue, 5 horas após a administração.<sup>2,27</sup>

A taxa de resposta ao tratamento observada compreende os 40-97% com uma média de 70%.<sup>27</sup> Além disso, há uma redução no uso de analgésicos e melhoria na qualidade de vida.<sup>26,27</sup> A redução da dor é observada entre a primeira e a quarta semana após o início do tratamento, com uma duração do efeito entre 2-17 semanas.<sup>26,27</sup> A maior parte dos doentes apresenta toxicidade hematológica ligeira com uma diminuição na contagem das plaquetas e dos leucócitos, 3 a 5 semanas depois do tratamento e com recuperação total após 6 a 8 semanas.<sup>26,27</sup>

Em alguns estudos, foi avaliado o impacto da combinação do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP com outras terapêuticas.<sup>27</sup> A adição do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ao docetaxel, um antineoplásico, em doentes com carcinoma da próstata metastático resistente à castração tem apresentado resultados favoráveis quanto ao controlo da dor, segurança e diminuição nos valores do antigénio específico da próstata, que é utilizado como marcador tumoral no cancro da próstata.<sup>27</sup> Além disso, a combinação do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP com radioterapia resulta num efeito analgésico mais elevado em comparação com a monoterapia com o  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP.<sup>27</sup> Resultados semelhantes foram observados na combinação do  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP com bifosfonatos, como o ácido zolendróico, verificando-se uma melhoria significativa no controlo da dor, uma melhor qualidade de vida e menor tempo para obter o efeito analgésico.<sup>27</sup>

Desta forma, o  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, ao longo do tempo, tem demonstrado bons resultados em termos de controlo da dor nos doentes.

### 5.2.4 Tratamento com [ $^{186}\text{Re}$ ] rénio-HEDP

O  $^{186}\text{Re}$  tem um tempo de semi-vida de 3,8 dias e não só emite partículas  $\beta^-$  (com energia máxima de 1,07 keV), como também, radiação  $\gamma$ .<sup>26</sup> Este radionuclídeo poderá ser produzido num reator nuclear pela reação  $^{185}\text{Re} (n,\gamma) ^{186}\text{Re}$  ou num ciclotrão utilizando o  $^{186}\text{W}$ .<sup>26</sup>

Este radiofármaco é retido durante mais tempo no osso reativo que se encontra em volta da lesão do que no osso normal.<sup>26,27</sup> É administrada uma dose entre os 30 e 70 mCi, com uma taxa de resposta ao tratamento entre os 55-80% e o alívio da dor é alcançado entre a primeira e a terceira semana após o tratamento.<sup>26,27</sup> A duração média do efeito varia entre as 3 semanas e os 12 a 15 meses. Verificou-se que 16% dos doentes descontinuaram o uso de analgésicos e relataram estar livres da dor.<sup>26,27</sup>

Após o tratamento há uma redução temporária na contagem das plaquetas e dos leucócitos que é resolvida em 3 a 9 semanas.<sup>27</sup>

### 5.2.5 Tratamento com dicloreto de rádio [ $^{223}\text{Ra}$ ]

O  $^{223}\text{Ra}$  apresenta um tempo de semi-vida de 11,4 dias e decai por decaimento  $\alpha$ . É produzido num gerador tendo como radionuclídeo-pai o  $^{227}\text{Ac}$ .<sup>26</sup>

Este radiofármaco imita o cálcio e vai depositar-se nos cristais de hidroxiapatite.<sup>27</sup> É administrada uma dosagem de 55 KBq/kg todos os meses, num total de 6 ciclos.<sup>27</sup> Como o  $^{223}\text{Ra}$  tem uma penetração tecidual pequena (0,1 mm), a toxicidade hematológica provocada por este é menor, em comparação com os radiofármacos que emitem partículas  $\beta^-$ .<sup>27</sup> Observa-se uma mielosupressão ligeira que é reversível e que se resolve 6 semanas após o tratamento.<sup>27</sup> Para além disso, os efeitos adversos mais comuns que surgem são náuseas, vómitos e diarreia.<sup>27</sup>

Observou-se uma redução na dor em 71% dos casos a qual se sentiu ao fim de 2 semanas, com uma duração média do efeito de 50 dias.<sup>26</sup> Para além disso, houve uma melhoria na qualidade de vida dos doentes, como também, o alívio da dor foi mais alto.<sup>27</sup> Também, se observou que decorreu mais tempo até ao aparecimento de sintomas relacionados com os eventos correlacionados ao esqueleto.<sup>27</sup>

O  $^{223}\text{Ra}$  tem sido bastante utilizado para o tratamento paliativo da dor óssea metastática por demonstrar a sua capacidade em aumentar a esperança de vida do doente e por demonstrar efeitos adversos ligeiros graças à sua penetração tecidual baixa (2-10 células).<sup>26</sup>

Neste momento, o primeiro radiofármaco que emite partículas  $\alpha$  e que está aprovado para o uso clínico é o Xofigo<sup>®</sup> produzido pela Bayer.<sup>26</sup>

### 5.3 Radiofármacos no tratamento do linfoma não-Hodgkin

O linfoma não-Hodgkin é um tipo de cancro hematológico que se desenvolve no sistema linfático, sendo os linfócitos as células de origem deste tipo de cancro.<sup>28</sup> Cerca de 85-90% dos linfomas desenvolvidos são devido a anomalias que ocorrem nos linfócitos B, enquanto os restantes se desenvolvem devido a anomalias que ocorrem nos linfócitos T e nos linfócitos NK.<sup>28</sup>

O tratamento do linfoma não-Hodgkin consiste no uso de anticorpos monoclonais que têm como alvo o antigénio transmembranar CD20, uma fosfoproteína não-glicosilada, que se encontra expressa em mais de 90% dos linfomas não-Hodgkin como, também, nos linfócitos B maduros e nos linfócitos pré-B.<sup>29</sup> Contudo, alguns doentes apresentam resistência a este tipo de fármaco ou desenvolvem resistência a este durante o tratamento.<sup>29</sup> Para contornar este problema, recorre-se à radioimunoterapia que consiste na conjugação do anticorpo monoclonal a um radioisótopo, visto que os linfomas são bastante radiosensíveis, o que vai proporcionar um efeito citotóxico adicional e vai permitir superar alguns dos mecanismos de resistência.<sup>29</sup>

O seu sucesso vai depender do anticorpo e do radionuclídeo a usar, sendo que a escolha do radionuclídeo adequado vai depender das suas características físicas (por exemplo, o seu tempo de semi-vida), do local de deposição da energia, da localização anatómica do tumor, dos custos e da disponibilidade do radioisótopo.<sup>30,31</sup>

Na radioimunoterapia são, normalmente, usados radionuclídeos emissores  $\beta^-$ , que apresentam um alcance médio de 5,3 mm, o que corresponde, aproximadamente, entre 100 e 500 diâmetros celulares, resultando num efeito de *crossfire* que permite com que as células tumorais na proximidade também sejam atingidas pela radiação.<sup>30</sup> Assim, o efeito de *crossfire* vai possibilitar a erradicação das células que não foram alvo do anticorpo monoclonal.<sup>30</sup>

Para além disso, a radioimunoterapia vai induzir uma remodelação na vascularização do tumor favorecendo a erradicação da neoplasia, possivelmente, através da migração das células do sistema imunitário para as lesões malignas.<sup>29</sup>

#### 5.3.1 Tratamento com ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y]

O ibritumomab tiuxetano [<sup>90</sup>Y] está indicado no tratamento de linfomas CD20+ em recidiva ou refratário ao rituximab.<sup>32</sup> É composto por um anticorpo monoclonal recombinante IgG1 kappa de murino, o ibritumomab, que se encontra ligado a um quelante metálico, o tiuxetano, através de uma ligação covalente e ao qual, por sua vez, se liga o <sup>90</sup>Y.<sup>33</sup>

O  $^{90}\text{Y}$  é um emissor  $\beta$ - puro que é capaz de causar danos e matar as células cancerígenas alvo, como também, as células circundantes, independentemente, da sua expressão do antígeno CD20.<sup>29</sup> Apresenta um tempo de semi-vida de 27 horas no sangue e é produzido num gerador tendo como radionuclídeo-pai o  $^{90}\text{Sr}$ .<sup>2,29</sup>

Antes de se iniciar o tratamento com este fármaco, os doentes são sujeitos a uma infusão intravenosa de rituximab, um anticorpo monoclonal, a  $250 \text{ mg/m}^2$ , de forma a diminuir o número de linfócitos B em circulação e para melhorar o direcionamento do ibritumomab tiuxetano [ $^{90}\text{Y}$ ] para o tumor, fornecendo radiação, de um modo mais específico, às células B dos linfomas.<sup>32,33</sup> É feito este procedimento uma vez que se verificou que a infusão intravenosa com um anticorpo monoclonal não marcado vai melhorar a biodisponibilidade do anticorpo monoclonal marcado.<sup>33</sup>

O tratamento com ibritumomab tiuxetano [ $^{90}\text{Y}$ ] poderá ter uma duração de 7 a 9 dias, sendo que a dose é calculada tendo em consideração a contagem de plaquetas e o peso do doente em quilogramas.<sup>29,30</sup> A dose recomendada para doentes com recidiva ou refratários e que apresentam uma contagem plaquetária normal ( $>150000/\mu\text{L}$ ) é de  $0,4 \text{ mCi/kg}$  ( $14,8 \text{ MBq/kg}$ ).<sup>29,30</sup> Para os doentes que apresentam uma contagem plaquetária entre os  $100000$  e os  $150000/\mu\text{L}$ , a dose recomendada é de  $0,3 \text{ mCi/kg}$  ( $11,1 \text{ MBq/kg}$ ). Nos dois casos, a dose máxima recomendada é de  $32 \text{ mCi}$  ( $1184 \text{ MBq}$ ).<sup>29,30</sup>

A taxa de resposta ao tratamento é cerca de 74-80%, que é alcançada, aproximadamente, 2 meses após o tratamento.<sup>2,29</sup> Os efeitos secundários mais comuns são a apresentação de sintomas semelhantes à gripe e mielosupressão com trombocitopenia e neutropenia, sendo o último observado 2 a 3 semanas após o início do tratamento e com recuperação ao fim de 2 a 3 meses.<sup>2,29</sup>

#### **5.4 Radiofármacos no tratamento do cancro do fígado**

O cancro do fígado permanece um desafio da saúde global, observando-se um aumento na sua incidência a nível mundial.<sup>34</sup> Estima-se que até o ano 2025 mais de 1 milhão de indivíduos irá ser afetado por cancro do fígado, anualmente.<sup>34</sup> O carcinoma hepatocelular (CH) é a forma de cancro do fígado mais comum, sendo responsável por 90% dos casos de cancro (hepatocelular carcinoma).<sup>34</sup> Existem vários fatores de risco que poderão causar o desenvolvimento do CH, tais como, doença hepática crónica, cirrose, fumar, doenças metabólicas e genéticas (ex: hemocromatose, doença de Wilson, tirosinemia) infeção viral (hepatite B e C) e ingestão excessiva de álcool, sendo as duas últimas as causas principais de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular no mundo.<sup>34</sup> Para além disso, indivíduos que

apresentam condições médicas crônicas como diabetes *mellitus* e obesidade vão ter um risco acrescido de vir a desenvolver CH.<sup>34</sup>

#### 5.4.1 Tratamento com microesferas de <sup>90</sup>Y

O <sup>90</sup>Y, tal como já foi referido anteriormente, é um emissor β- puro com uma energia máxima de 2,27 MeV e energia média de 0,94 MeV.<sup>35</sup> O seu alcance tecidual compreende os 2,5 e 11 mm, o que permite que apenas o tecido na proximidade das microesferas de <sup>90</sup>Y sejam atingidos pela radiação emitida.<sup>35</sup> O tempo de semi-vida do <sup>90</sup>Y é de 64,1 horas (2,67 dias), onde 94% da radiação é entregue em 11 dias.<sup>35</sup>

A administração das microesferas de <sup>90</sup>Y é feita através do método de radioembolização que consiste na inserção de um cateter na artéria hepática e injeção das microesferas através deste, permitindo com que as microesferas fiquem retidas, preferencialmente, no leito capilar tumoral, com a consequente, emissão de radiação.<sup>2,36,37</sup> A razão pela qual se utiliza a artéria hepática é porque os tumores recebem a maior parte do seu fornecimento de sangue a partir desta artéria, enquanto o parênquima do fígado normal, recebe o seu fornecimento de sangue a partir da veia portal.<sup>2,36,37</sup>

Desta forma, este método não só permite direcionar as microesferas para os tumores hepáticos, como também, limita a exposição do parênquima hepático normal à radiação.<sup>36,37</sup>

Antes de se realizar o tratamento, é necessário criar um plano de tratamento, e para tal recorre-se à realização de uma angiografia hepática que permitirá verificar se a veia porta se encontra permeável, qual o sentido do fluxo e permitirá excluir uma eventual macroinvasão tumoral portal.<sup>38</sup> Para além disso, o angiograma permite detetar eventuais ramos hepáticos que estejam a vascularizar regiões extra-hepáticas, pelo que será importante embolizar estes ramos de forma a evitar complicações que resultam da passagem de partículas para órgãos não-alvo como, por exemplo, o estômago, o pâncreas, o tubo digestivo e a parede abdominal.<sup>38</sup> As complicações que poderão surgir desta passagem são necrose pancreática, aparecimento de úlceras e necrose da parede abdominal.<sup>38</sup>

Uma vez feito o mapeamento angiográfico, prossegue-se com a escolha do ponto ou pontos do leito vascular hepático a partir do qual se vai realizar a administração das microesferas de <sup>90</sup>Y.<sup>38,39</sup> Mas, previamente, realiza-se a administração de macroagregados de albumina carregados com <sup>99m</sup>Tc (MAA-<sup>99m</sup>Tc) com a realização de uma tomografia computadorizada por emissão de fotões (SPECT-CT), o que permitirá simular o tratamento e avaliar o grau de captação tumoral, detetar a possibilidade de existirem eventuais fugas extra-hepáticas e quantificar o shunt hepatopulmonar, o qual deverá ser inferior a 20%.<sup>38,39</sup> É bastante

importante determinar o shunt hepatopulmonar uma vez que a presença de shunts arteriovenosos, poderá proporcionar às microesferas de  $^{90}\text{Y}$  uma via vascular direta até aos pulmões o que poderá, conseqüentemente, provocar pneumonite por radiação.<sup>38,39</sup>

#### 5.4.1.1 TheraSphere™

TheraSphere™ está indicado no tratamento de carcinoma hepatocelular inoperável.<sup>37,40</sup> É constituído por microesferas de vidro insolúveis e não biodegradáveis, tendo o  $^{90}\text{Y}$  como um constituinte integrante das esferas.<sup>37,40</sup> Apresentam um diâmetro entre 20 e 30  $\mu\text{m}$  e uma atividade de 2500 Bq por microesfera, com uma densidade de 3,3  $\text{g}/\text{cm}^3$ .<sup>37,40</sup>

A quantidade de atividade necessária para que se consiga entregar a dose desejada ao fígado, é calculada usando a seguinte fórmula empírica:

$$\text{Atividade necessária} = \frac{[\text{Dose desejada(Gy)}] [\text{Peso do fígado(kg)}]}{50}$$

A dose recomendada para o fígado é entre os 8000 rad (80 Gy) e 15000 rad (150 Gy).<sup>2</sup>

Verificou-se que a taxa de sobrevivência, após o tratamento com TheraSphere™, foi de 3,6 meses numa dose inferior a 8000 rad (80 Gy), e de 11,1 meses numa dose superior a 8000 rad (80 Gy).<sup>2</sup>

Os efeitos adversos que se poderão observar no tratamento com TheraSphere™ são dor abdominal, ascite, aumento nos níveis da bilirrubina, da fosfatase alcalina e de ALT e AST.<sup>2</sup>

#### 5.4.1.2 SIR-Sphere™

SIR-Sphere™ está indicado no tratamento do tumor metastático hepático inoperável proveniente do cancro colorretal.<sup>2,37,40</sup> É constituído por microesferas de resina cuja superfície encontra-se impregnada com  $^{90}\text{Y}$ .<sup>2,37,40</sup> As microesferas apresentam um diâmetro entre 20 e 60  $\mu\text{m}$  e uma atividade de 50 Bq por microesfera, com uma densidade de 1,6  $\text{g}/\text{cm}^3$ .<sup>2,37,40</sup>

A dose a ser administrada vai depender do envolvimento tumoral, ou seja, se o envolvimento tumoral for superior a 50%, a dose recomendada é de 81 mCi (3 GBq).<sup>2</sup> Se o envolvimento tumoral for entre os 25 e 50%, a dose recomendada é de 68 mCi (2,5 GBq), enquanto para um envolvimento tumoral inferior a 25%, a dose recomendada é de 54 mCi (2 GBq).<sup>2</sup> Para além disso, deve-se realizar uma redução na dose conforme a extensão do shunt pulmonar.<sup>2</sup> Se o shunt pulmonar for entre 10-20%, deve-se reduzir a dose em 20%, se for



entre 15-20%, deve-se reduzir a dose em 40% e se for superior a 20%, não se realiza o tratamento.<sup>2</sup>

Verifica-se uma resposta completa ou parcial ao tratamento num intervalo de 3 meses, com um retardamento na progressão do tumor quando se associa SIR-Sphere™ com floxuridina.<sup>2</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são febre, náuseas, vômitos e diarreia.<sup>2</sup> Os doentes poderão vir a apresentar efeitos adversos mais graves devido à elevada radiação e estas poderão ser pancreatite aguda, pneumonite por radiação, hepatite por radiação e colecistite aguda.<sup>2</sup>

#### **5.4.2 Tratamento com microesferas de $^{166}\text{Ho}$**

O  $^{166}\text{Ho}$  é um emissor  $\beta^-$  de elevada energia ( $E_{\beta\text{max}} = 1,85 \text{ MeV}$ ) e de raios  $\gamma$ , o que permite a realização da tomografia computadorizada por emissão de um fóton único (SPECT).<sup>41,42</sup> Para além disso, por apresentar propriedades paramagnéticas, é possível realizar ressonância magnética (MRI) que vai permitir visualizar a sua distribuição hepática e quantificar a dose absorvida pelo tumor.<sup>41,42</sup> Como o  $^{166}\text{Ho}$  decai para o isótopo estável  $^{166}\text{Er}$ , existe um certo período em que se deve realizar o SPECT (num período de 6 dias após a sua administração).<sup>41,42</sup>

É produzido num reator nuclear através da reação  $^{165}\text{Ho}(n,\gamma)^{166}\text{Ho}$  e apresenta um tempo de semi-vida de 26,8 horas em que mais de 90% da radiação é entregue em menos de 4 dias.<sup>41,42</sup> O seu alcance tecidual compreende os 2,5 e 9 mm, e 90% da dose de radiação total é entregue nos primeiros 2,1 mm.<sup>41,42</sup>

Tal como acontece com as microesferas de  $^{90}\text{Y}$ , antes de se efetuar a administração das microesferas de  $^{166}\text{Ho}$ , deve-se realizar um mapeamento angiográfico para que se possa determinar se é necessário efetuar a embolização de vasos sanguíneos não-alvo, como a artéria gastroduodenal e a artéria gástrica direita.<sup>38,43</sup> Além disso, o mapeamento permite delinear fornecimento vascular do tumor e identificar possíveis locais de administração das microesferas, isto é, o ponto ou os pontos do leito vascular hepático a partir do qual se vai efetuar a administração.<sup>38,43</sup>

Como já foi mencionado anteriormente, após a realização do mapeamento angiográfico, é feita a administração de  $\text{MAA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$  que possibilita a simulação do tratamento, a deteção de eventuais fugas extra-hepáticas e determinar o shunt hepatopulmonar.<sup>38,41</sup> Contudo, a desvantagem da utilização do  $\text{MAA-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ , é o facto de este diferir das partículas que são usadas para tratamento (como as microesferas de  $^{90}\text{Y}$  e de  $^{166}\text{Ho}$ ) no que toca ao

tamanho, forma, densidade e número de partículas injetadas, o que resulta numa biodistribuição distinta.<sup>38,41</sup>

Assim, na radioembolização com microesferas de <sup>166</sup>Ho, é possível utilizar o <sup>166</sup>Ho em vez do MAA-<sup>99m</sup>Tc, o que irá reduzir a variabilidade nas características acima referidas e, por sua vez, permite prever de uma forma mais precisa a biodistribuição intra- e extra-hepática das microesferas, em comparação com o MAA-<sup>99m</sup>Tc.<sup>40,41</sup> Desta forma, é possível avaliar a possível presença de deposição extra-hepática nos órgãos gastrointestinais e estimar com maior precisão o shunt pulmonar.<sup>40,41</sup>

#### 5.4.2.1 QuiremSpheres™

QuiremSpheres™ está indicado no tratamento do carcinoma hepatocelular inoperável.<sup>40</sup> As microesferas são compostas pelo ácido poli-L-láctico (PLLA) e pelo isótopo <sup>166</sup>Ho. Na produção das microesferas, o <sup>165</sup>Ho está incorporado na estrutura matricial do PLLA e uma porção do <sup>165</sup>Ho é ativada a <sup>166</sup>Ho pela captura do neutrão num reator nuclear.<sup>40</sup>

Estas microesferas apresentam um diâmetro médio de 30 µm e que pode variar entre os 15 e 60 µm. A sua atividade é de 400 Bq por microesfera.<sup>40</sup> Outra característica bastante interessante é que apresentam uma densidade de 1,4 g/cm<sup>3</sup>, que é inferior em comparação com as microesferas de <sup>90</sup>Y (1,6 g/cm<sup>3</sup> para as de resina e 3,3 g/cm<sup>3</sup> para as de vidro).<sup>40</sup> Assim sendo, a sua densidade é bastante próxima da densidade do sangue o que poderá influenciar de uma forma positiva a dinâmica do fluxo intravascular das microesferas e, conseqüentemente, a sua biodistribuição.<sup>40</sup>

O cálculo da atividade necessária é baseado no modelo de Medical Internal Radiation Dose.<sup>41</sup> A dose absorvida, em Gy, entregue por 1 GBq em 1 kg de tecido é de 15,87 Gy para o <sup>166</sup>Ho, assumindo que há uma distribuição homogénea das microesferas no volume alvo e há uma absorção total da energia nesse volume.<sup>41</sup> Desta forma, a fórmula usada para fazer o cálculo da atividade a usar, a qual se baseia na dose média absorvida de 60 Gy pelo fígado<sup>41</sup>, é seguinte:

$$\text{Atividade prescrita (MBq)} = \text{Peso do fígado (kg)} \times 3781 \text{ (MBq/kg)}$$

Observou-se que houve uma resposta completa ou parcial ao tratamento em 54% das lesões hepáticas alvo, no follow-up de 3 meses.<sup>41</sup> No follow-up de 6 meses, observou-se uma resposta completa ou parcial em 84% das lesões hepáticas alvo.<sup>41</sup> A sobrevivência global média nos doentes com carcinoma hepatocelular foi de 14,9 meses.<sup>41</sup>

Os efeitos adversos que poderão surgir são semelhantes aos que se podem observar para as microesferas de  $^{90}\text{Y}$ , tais como, náuseas, dor abdominal e fadiga.<sup>42</sup>

### **5.5 Radiofármacos no tratamento do cancro da próstata metastático resistente à castração**

O cancro da próstata é o tipo de cancro mais comum no homem e é caracterizado pela divisão anormal das células na glândula prostática resultando num crescimento anormal da próstata.<sup>44,45</sup> Na maior parte dos casos, a evolução do tumor é lenta com uma localização preferencial na zona periférica da glândula prostática, o que torna o cancro da próstata uma patologia assintomática.<sup>44,45</sup> Desta forma, o desenvolvimento dos sintomas poderá demorar anos, manifestando-se já numa fase mais avançada da doença.<sup>44,45</sup>

Aquando do diagnóstico, a maior parte dos doentes apresenta cancro da próstata localizado.<sup>46</sup> Contudo, 5% destes doentes vão desenvolver metástases e uma proporção considerável destes irá desenvolver cancro da próstata metastático resistente à castração (CPMRC), que apresenta um prognóstico mau com uma sobrevivência global relativamente curta.<sup>46</sup>

Este tipo de cancro é definido pela presença de níveis de testosterona sérica inferiores a 50 ng/dL ou 1,7 nmol/L e pela progressão bioquímica (3 aumentos consecutivos nos níveis do antígeno específico da próstata (PSA) num intervalo de 1 semana, e com 2 aumentos superiores a 50% sobre o nadir, com um valor mínimo de PSA >2 ng/mL) ou pela progressão radiológica (que consiste no aparecimento de novas lesões, tais como, 2 ou mais lesões novas nos ossos ou nos tecidos).<sup>47</sup>

O tratamento do CPMRC pode incluir quimioterapia à base de taxanos (ex: docetaxel e cabazitaxel), inibidores da sinalização dos recetores de androgénios (ex: acetato de abiraterona, enzalutamida e apalutamida),  $^{223}\text{Ra}$  como terceira linha de tratamento, inibidores da poli (ADP-ribose) polimerase no tratamento de tumores com alterações nos genes supressores tumorais (BRCA1 e BRCA2) que se encontram envolvidos no processo de reparação dos danos que ocorrem nas moléculas de ADN, imunoterapia (sipuleucel-T) e terapia com radioligante que tem como alvo o antígeno da membrana específico da próstata (PSMA).<sup>48,49</sup>

O PSMA, também conhecido como glutamato carboxipeptidase II, é uma glicoproteína transmembranar do tipo II.<sup>50,51</sup> É expresso nas células normais do epitélio da próstata numa quantidade baixa, mas encontra-se sobreexpresso em mais de 90% das células cancerígenas da próstata.<sup>50,51</sup> O recetor do PSMA apresenta um processo de internalização que permite a

endocitose das moléculas que se ligam a este recetor, o que por sua vez permite a concentração no interior da célula de radiofármacos como o  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ .<sup>50,51</sup> É de notar que o PSMA não é exclusivamente específico da próstata e se encontra expresso noutros tecidos, tais como, o intestino delgado, os túbulos renais proximais e as glândulas salivares.<sup>50,51</sup> Apesar da sua expressão nestes tecidos ser significativamente mais baixa em comparação com as células cancerígenas, uma parte da radiação também será entregue nestes tecidos.<sup>50,51</sup> Isto irá ter impacto nos efeitos secundários provocados pelo  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  e na dose segura de radiação que pode ser entregue ao doente sem causar danos significativos nos órgãos não-alvo.<sup>50,51</sup>

### 5.5.1 Tratamento com $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$

O  $^{177}\text{Lu}$  emite partículas  $\beta^-$ , com uma energia máxima de 0,497 MeV, e radiação gama, apresentando um tempo de semi-vida de 6,65 dias.<sup>52</sup> O seu alcance tecidual médio é, aproximadamente, 0,6 mm, o que torna este radionuclídeo efetivo na destruição de tumores de dimensões pequenas, como também, lesões metastáticas (com menos de 3 mm de diâmetro), minimizando danos no tecido normal circundante.<sup>52</sup>

A sua produção é realizada num reator nuclear e pode ser feita por via direta ou via indireta.<sup>2,52</sup> A via direta baseia-se no bombardeamento de um alvo ( $\text{Lu}_2\text{O}_3$ ) através da reação  $^{176}\text{Lu}(n,\gamma)^{177}\text{Lu}$ .<sup>2,52</sup> A via indireta ocorre pela reação  $^{176}\text{Yb}(n,\gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$  em reatores de alto fluxo de neutrões.<sup>2,52</sup> Uma das complicações desta via é a separação química do Lu do alvo de bombardeamento devido as similaridades no seu comportamento químico, e a qual poderá ser atingida através de métodos eletroquímicos, troca de iões, extração do solvente, entre outros, mas com sucesso limitado.<sup>2,52</sup>

O  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  está indicado no tratamento do CPMRC com expressão de PSMA e é constituído por uma molécula pequena, a PSMA-617, que apresenta elevada afinidade para o PSMA. Após a ligação desta molécula ao domínio ativo do PSMA, ocorre a internalização do  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  para o interior da célula, onde ocorre a emissão das partículas  $\beta^-$  que irão provocar danos no ADN celular, com a consequente morte celular.<sup>53,54</sup>

Recentemente, este radiofármaco, sob o nome comercial Pluvicto, foi aprovado pela FDA para uso clínico.<sup>55,56</sup> A sua eficácia foi determinada num ensaio clínico aleatorizado, multicêntrico e aberto, denominado VISION.<sup>55,56</sup> Os doentes foram divididos em 2 grupos: o grupo que recebeu  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$  mais cuidados padrão (grupo de estudo) e o grupo que apenas recebeu cuidados padrão (grupo de controlo).<sup>55,56</sup>

Os doentes que se encontravam no grupo de estudo receberam uma infusão intravenosa de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 numa dose de 7,4 GBq (200 mCi) uma vez a cada 6 semanas durante 4 ciclos.<sup>56</sup> Caso o doente demonstrasse evidências de resposta ao tratamento e segundo o critério do seu médico, mais 2 ciclos adicionais poderiam ser administrados, resultando num total de 6 ciclos de tratamento.<sup>56</sup>

Os resultados obtidos neste ensaio clínico demonstraram que a sobrevivência global no grupo de estudo foi superior ao do grupo de controlo, 15,3 meses e 11,3 meses, respetivamente.<sup>56</sup> Para além disso, a sobrevivência livre de progressão no grupo de estudo foi de 8,7 meses enquanto no grupo de controlo foi de 3,4 meses.<sup>56</sup>

Num estudo de revisão elaborado por Sanli *et al.* analisou-se a eficácia de  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 descrita na literatura, recorrendo a uma meta-análise e também a estudos prospetivos e retrospectivos.<sup>57</sup> Neste estudo observou-se que a sobrevivência global dos doentes foi entre 7,3 e 27,1 meses e que a sobrevivência livre de progressão foi entre 3 e 13,7 meses.<sup>57</sup> Além disso, entre 20-40% dos doentes demonstraram resposta completa ao tratamento, 23-52% demonstraram resposta parcial e 28-54% demonstraram doença estável. Já 23% dos doentes demonstraram progressão da doença.<sup>57</sup> É, também, de mencionar que entre 10,6 e 69% dos doentes apresentaram um declínio no PSA em mais de 50%.<sup>57</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são fadiga, náuseas e xerostomia. Outros efeitos adversos incluem anemia, leucopenia e trombocitopenia tendo sido reportados como efeitos adversos de grau 3 (severos) ou de grau 4 (potencialmente fatais ou incapacitantes).<sup>56,57</sup>

## **6. Desafios dos radiofármacos usados em terapia**

O desenvolvimento e a introdução de novos radiofármacos na prática clínica apresentam certos desafios.<sup>4,58</sup> Para que um radiofármaco seja efetivo é necessário selecionar um radionuclídeo com um tempo de semi-vida apropriado e um vetor que seja compatível com o este.<sup>4,58</sup> Assim, o desenvolvimento de novos radiofármacos usados em terapia inclui várias etapas que implicam a utilização de diferentes radionuclídeos, para que se possa identificar qual é o conjunto radionuclídeo-ligante-vetor que é o mais apropriado para uso clínico.<sup>4,58</sup>

Adicionalmente, o fornecimento dos radionuclídeos tem vindo a ser um problema uma vez que os principais reatores mundiais estão a envelhecer, o que poderá comprometer um fornecimento constante e fiável de radionuclídeos.<sup>59</sup> Um exemplo particular é o caso dos emissores de partículas  $\alpha$ , que têm demonstrado um potencial obstáculo para o desenvolvimento desta área.<sup>59</sup>

Outro desafio a enfrentar é o facto de que diferentes países, e mesmo hospitais do mesmo país, apresentam maneiras diferentes de organizar a forma como será executada a terapia à base de radiofármacos.<sup>60,61</sup> Para mais, existe um número reduzido de profissionais de saúde devidamente qualificados e treinados nesta abordagem terapêutica, como também, nas áreas de controlo de qualidade, de boas práticas de fabrico, de produção, de fabrico e de dispensa final dos radiofármacos.<sup>60,61</sup>

Os radiofármacos enquadram-se na categoria de produtos medicinais para uso humano, conforme definido na legislação em vigor na Europa, pelo que estão sujeitos a considerações de segurança farmacêutica, de saúde e de radiação.<sup>62</sup> Atualmente, existe uma heterogeneidade na regulamentação dos radiofármacos nos diferentes países, o que poderá ser prejudicial para o crescimento desta área.<sup>62</sup> Para além disso, os radiofármacos são diferentes dos fármacos convencionais, existindo um número escasso de documentos específicos que podem servir de orientação e que poderão não abranger todos os aspetos necessários para a implementação de novos radiofármacos na prática clínica.<sup>62</sup> Por esta razão, investigadores e reguladores, muitas das vezes orientam-se nos documentos existentes para fármacos não radioativos, cuja utilidade e aplicabilidade é limitada para os radiofármacos.<sup>62</sup>

Consequentemente, os investigadores desta área enfrentam incertezas no que toca no desenho de estudos pré-clínicos apropriados (necessários para que se possam realizar estudos clínicos), tais como, o risco de obtenção de dados insuficientes, irrelevantes e redundantes.<sup>62</sup> A fonte primária destas incertezas é a falta geral de um quadro regulamentar claro e harmonizado, que dificulta e torna problemático, tanto para os investigadores como para os reguladores, de navegar pelos múltiplos documentos orientadores para extrair a informação necessária para o desenho de um estudo apropriado.<sup>62</sup>

## **7. Conclusão**

Os radiofármacos são fármacos radioativos constituídos por um radionuclídeo e uma molécula que vai servir de veículo, e que apresenta uma elevada afinidade para um determinado tecido do organismo humano. São usados no diagnóstico ou no tratamento de certas patologias, onde apenas 10% são usados para fins terapêuticos.

Uma das vantagens dos radiofármacos é a sua capacidade de entregar radiação de uma forma seletiva ao alvo, minimizando a exposição do tecido normal circundante à radiação. Para além disso, os radiofármacos possibilitam a criação de imagens que, por sua vez, permite o cálculo da dose absorvida, a qual poderá ter impacto na eficácia do tratamento e no desenvolvimento de toxicidade. Permitem, também, a entrega de radiação,

independentemente da existência de mecanismos de resistência convencionais e é possível fazer a sua combinação com a radioterapia.

A sua utilização tem demonstrado eficácia e segurança no tratamento de diversas patologias, principalmente, no tratamento do cancro e de metástases, observando-se um aumento na qualidade de vida e na esperança média de vida do doente.

No entanto, ainda existem certos obstáculos que é necessário ultrapassar para que a área dos radiofármacos consiga evoluir e crescer, possibilitando a introdução de novas aplicações terapêuticas.

## 8. Referências

1. This Month in Physics History - [Consult. 20 maio 2022]. Disponível em: <https://www.aps.org/publications/apsnews/200803/physicshistory.cfm>.
2. SAHA, Gopal B. - Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 7th. ed. ISBN 9783319575803.
3. VERMEULEN, Koen et al. - Design and Challenges of Radiopharmaceuticals. *Seminars in Nuclear Medicine*. . ISSN 15584623. 49:5 (2019) 339–356. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.07.001.
4. KNAPP, F. F. Rus.; DASH, Ashutosh - Radiopharmaceuticals for therapy. ISBN 9788132226079.
5. KU, Anthony et al. - Auger electrons for cancer therapy – a review. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. . ISSN 2365421X. 4:1 (2019). doi: 10.1186/s41181-019-0075-2.
6. NIKITAKI, Zacharenia et al. - Key biological mechanisms involved in high-LET radiation therapies with a focus on DNA damage and repair. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. . ISSN 14623994. 24:2022). doi: 10.1017/erm.2022.6.
7. BHATTACHARYYA, Sibaprasad; DIXIT, Manish - Metallic radionuclides in the development of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals. *Dalton transactions* (Cambridge, England: 2003). . ISSN 14779226. 40:23 (2011) 6112. doi: 10.1039/C1DT10379B.
8. HOLIK, Holis Abdul et al. - The Chemical Scaffold of Theranostic Radiopharmaceuticals: Radionuclide, Bifunctional Chelator, and Pharmacokinetics Modifying Linker. *Molecules*. . ISSN 14203049. 27:10 (2022). doi: 10.3390/molecules27103062.
9. ELISA CRESTONI, M. - Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy [Em linha]. [S.l.] : Elsevier Inc., 2018 Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14205-2>>. ISBN 9780124095472.
10. AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY - Toxicological Profile for Ionizing Radiation. *Toxicological profiles*. September (1999) 1–438.



11. TAFRESHI, Narges K. et al. - Development of targeted alpha particle therapy for solid tumors. *Molecules*. . ISSN 14203049. 24:23 (2019) 1–48. doi: 10.3390/molecules24234314.
12. L'ANNUNZIATA, Michael F. - Radioactivity: Introduction and History. 1st. ed. [S.l.] : Elsevier, 2007. ISBN 978-0-444-52715-8.
13. METTLER, Fred A.; GUIBERTEAU, Milton J. - Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 7th. ed. [S.l.] : Elsevier, 2018. ISBN 9780323483193.
14. CHERRY, Simon R.; SORENSON, James; PHELPS, Michael - Physics in Nuclear Medicine. 3rd. ed. [S.l.] : SAUNDERS, 2003. ISBN 0-7216-8341-X.
15. FOURIE, Hein et al. - Estimating the Relative Biological Effectiveness of Auger Electron Emitter <sup>123</sup>I in Human Lymphocytes. *Frontiers in Physics*. . ISSN 2296424X. 8:November (2020) 1–14. doi: 10.3389/fphy.2020.567732.
16. AGHEVLIAN, Sadaf; BOYLE, Amanda J.; REILLY, Raymond M. - Radioimmunotherapy of cancer with high linear energy transfer (LET) radiation delivered by radionuclides emitting  $\alpha$ -particles or Auger electrons. *Advanced Drug Delivery Reviews*. . ISSN 18728294. 109:2017) 102–118. doi: 10.1016/j.addr.2015.12.003.
17. PELLICO, Juan; GAWNE, Peter J.; T. M. DE ROSALES, Rafael - Radiolabelling of nanomaterials for medical imaging and therapy. *Chemical Society Reviews*. . ISSN 14604744. 50:5 (2021) 3355–3423. doi: 10.1039/d0cs00384k.
18. DASH, Ashutosh; CHAKRAVARTY, Rubel - Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*. . ISSN 2160-8407. 9:1 (2019) 30–66.
19. HARKNESS-BRENNAN, Laura - An Introduction to the Physics of Nuclear Medicine. [S.l.] : Morgan & Claypool Publishers, 2018. ISBN 978-1-6432-7031-9.
20. Half-life, effective - ENS - [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.euronuclear.org/glossary/half-life-effective/>.
21. Half-life - ENS - [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.euronuclear.org/glossary/half-life/>.

22. Half-life, biological - ENS - [Consult. 25 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.euronuclear.org/glossary/half-life-biological/>.
23. YEONG, Chai Hong; CHENG, Mu Hua; NG, Kwan Hoong - Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: Current and future prospects. *Journal of Zhejiang University: Science B*. . ISSN 18621783. 15:10 (2014) 845–863. doi: 10.1631/jzus.B1400131.
24. ARMSTRONG, Maggie; ASUKA, Edinen; FINGERET, Abbey - Physiology, Thyroid Function. *StatPearls*. 2022).
25. SORRENTI, Salvatore et al. - Iodine: Its Role in Thyroid Hormone Biosynthesis and Beyond. *Nutrients*. . ISSN 20726643. 13:12 (2021). doi: 10.3390/NU13124469.
26. GUERRA LIBERAL, Francisco D. C.; TAVARES, Adriana Alexandre S.; TAVARES, João Manuel R. S. - Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Applied Radiation and Isotopes*. . ISSN 18729800. 110:2016) 87–99. doi: 10.1016/j.apradiso.2016.01.003.
27. MANAFI-FARID, Reyhaneh et al. - Targeted Palliative Radionuclide Therapy for. *Journal of Clinical Medicine*. 9:2020) 2622.
28. SHANKLAND, Kate R.; ARMITAGE, James O.; HANCOCK, Barry W. - Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. . ISSN 1474547X. 380:9844 (2012) 848–857. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9.
29. MONDELLO, Patrizia et al. - 90 Y-ibritumomab tiuxetan: A nearly forgotten opportunity. *Oncotarget*. . ISSN 19492553. 7:7 (2016) 7597–7609. doi: 10.18632/oncotarget.6531.
30. RIZZIERI, David - Zevalin® (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. . ISSN 18790461. 105:2016) 5–17. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.008.
31. RODRIGUES, C.; OLIVEIRA, MC - Radioimunoterapia: uma abordagem terapêutica promissora no tratamento do carcinoma do ovário. 2015) 26–35.
32. INFARMED, I.P - Resumo das Características do Medicamento Zevalin. [Consult. 8 ago. 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zevalin-epar-product-information_pt.pdf).

33. DENARDO, Gerald L. - Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) with radiolabeled antibodies (mAbs). *Seminars in Nuclear Medicine*. . ISSN 00012998. 35:3 SPEC. ISS. (2005) 202–211. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2005.02.006.
34. BALOGH, Julius et al. - Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. . ISSN 2253-5969. Volume 3:2016) 41–53.
35. KOUSIK, Vankadari et al. - Role of yttrium-90 in the management of unresectable hepatocellular carcinoma and hepatic metastases. *Indian Journal of Gastroenterology*. . ISSN 09750711. 35:3 (2016) 179–185. doi: 10.1007/s12664-016-0657-9.
36. ALI, Safiyya Mohamed - Radioembolization for hepatocellular carcinoma using TheraSphere®. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. . ISSN 19984049. 17:3 (2011) 215–217. doi: 10.4103/1319-3767.80388.
37. KALLINI, Joseph Ralph et al. - Comparison of the Adverse Event Profile of TheraSphere® with SIR-Spheres® for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *CardioVascular and Interventional Radiology*. . ISSN 1432086X. 40:7 (2017) 1033–1043. doi: 10.1007/s00270-017-1594-4.
38. MORGADO, Paulo Vilarés - Radioembolização Na Terapêutica Do Carcinoma Hepatocelular-Qual O Estado Da Arte? 109:2016) 9–10.
39. KIM, S. Peter et al. - A guide to <sup>90</sup>Y radioembolization and its dosimetry. *Physica Medica*. . ISSN 1724191X. 68:November (2019) 132–145. doi: 10.1016/j.ejmp.2019.09.236.
40. REINDERS, Margot T. M. et al. - Holmium-166 Microsphere Radioembolization of Hepatic Malignancies. *Seminars in Nuclear Medicine*. . ISSN 15584623. 49:3 (2019) 237–243. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.01.008.
41. RADOSA, Christoph G. et al. - Holmium-166 Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma: Feasibility and Safety of a New Treatment Option in Clinical Practice. *CardioVascular and Interventional Radiology*. . ISSN 1432086X. 42:3 (2019) 405–412. doi: 10.1007/s00270-018-2133-7.
42. KLAASSEN, Nienke J. M. et al. - The various therapeutic applications of the medical isotope holmium-166: a narrative review. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. . ISSN

- 2365421X. 4:1 (2019) 1–26. doi: 10.1186/s41181-019-0066-3.
43. GABA, Ron C. - Planning Arteriography for Yttrium-90 Microsphere Radioembolization. *Seminars in Interventional Radiology*. . ISSN 10988963. 32:4 (2015) 428–438. doi: 10.1055/s-0035-1564708.
44. SCHATTEN, Heide - *Cell & Molecular Biology of Prostate Cancer: Updates, Insights and New Frontiers*. [S.l.] : Springer Cham, 2018. ISBN 9783319956923.
45. Cancro da próstata: sintomas e fatores de risco - [Consult. 2 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.lusiadas.pt/blog/doencas/cancro/cancro-prostata-sintomas-fatores-risco>.
46. HENRÍQUEZ, Iván et al. - Current and emerging therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer (Mcrpc). *Biomedicines*. . ISSN 22279059. 9:9 (2021) 1–13. doi: 10.3390/biomedicines9091247.
47. CONTEDUCA, Vincenza et al. - New Prognostic Biomarkers in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cells*. . ISSN 20734409. 10:1 (2021) 1–13. doi: 10.3390/CELLS10010193.
48. HEIDEGGER, Isabel et al. - Biomarkers to personalize treatment with 177Lu-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. . ISSN 17588359. 14:2022). doi: 10.1177/17588359221081922.
49. BRANCO, Cátia; PAREDES, Joana - PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. *Acta Medica Portuguesa*. . ISSN 16460758. 35:2 (2022) 135–143. doi: 10.20344/amp.13870.
50. SATAPATHY, Swayamjeet et al. - 177Lu-PSMA-617 versus docetaxel in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized, controlled, phase 2 non-inferiority trial. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. . ISSN 16197089. 49:5 (2022) 1754–1764. doi: 10.1007/s00259-021-05618-3.
51. EMMETT, Louise et al. - Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of Medical Radiation Sciences*. . ISSN 20513909. 64:1 (2017) 52–60. doi: 10.1002/jmrs.227.

52. DASH, Ashutosh; PILLAI, Maroor Raghavan Ambikalmajan; KNAPP, Furn F. - Production of <sup>177</sup>Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. ISSN 18693482. 49:2 (2015) 85–107. doi: 10.1007/s13139-014-0315-z.
53. SUN, Michael et al. - Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted Radionuclide Therapies for Prostate Cancer. *Current Oncology Reports*. . ISSN 15346269. 23:5 (2021) 1–19. doi: 10.1007/s11912-021-01042-w.
54. TATEISHI, Ukihide - Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. . ISSN 14653621. 50:4 (2020) 349–356. doi: 10.1093/jjco/hyaa004.
55. FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer | FDA - [Consult. 7 ago. 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>.
56. SARTOR, Oliver et al. - Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. . ISSN 0028-4793. 385:12 (2021) 1091–1103. doi: 10.1056/nejmoa2107322.
57. SANLI, Yasemin et al. - <sup>177</sup>Lu-Psma Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Biomedicines*. . ISSN 22279059. 9:4 (2021). doi: 10.3390/biomedicines9040430.
58. GUIDOCCIO, Federica et al. - Novel Radiopharmaceuticals for Therapy. *Nuclear Oncology*. (2016) 1–26. doi: 10.1007/978-3-319-26067-9\_36-1.
59. ELLIYANTI, Aisyah - Radiopharmaceuticals in Modern Cancer Therapy. *Radiopharmaceuticals - Current Research for Better Diagnosis and Therapy*. (2021). doi: 10.5772/INTECHOPEN.99334.
60. MERKEL, C. et al. - Realising the potential of radioligand therapy: policy solutions for the barriers to implementation across Europe. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. . ISSN 16197089. 47:6 (2020) 1335–1339. doi: 10.1007/s00259-020-04745-7.
61. CUTLER, Cathy S. et al. - Global Issues of Radiopharmaceutical Access and Availability: A Nuclear Medicine Global Initiative Project. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. ISSN 15355667. 62:3 (2021) 422–430.

62. KORDE, Aruna et al. - Practical considerations for navigating the regulatory landscape of non - clinical studies for clinical translation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. . ISSN 2365-421X. (2022). doi: 10.1186/s41181-022-00168-x.