



Tratamento de tumores com recurso a radiações.  
Uso de complexos com radionuclídeos.

Marta Isabel Santos Nascimento

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Paulo Gil  
Lourenço**

2024





Tratamento de tumores com recurso a radiações.  
Uso de complexos com radionuclídeos.

Marta Isabel Santos Nascimento

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Paulo Gil  
Lourenço**

2024



## DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados nos textos e constam da listagem de referências incluída.

---

(Marta Isabel Santos Nascimento)

### **Copyright © 2024 Marta Isabel Santos Nascimento**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de reportórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



*Dedico este trabalho à minha família e, em especial à minha avó,  
que infelizmente já não está entre nós e a quem devo muito pelo  
que sou hoje.*



## AGRADECIMENTOS

Ao longo deste percurso árduo, porém gratificante, tive o privilégio de contar com o apoio inestimável de diversas pessoas que tornaram possível a concretização deste trabalho.

Em primeiro lugar, expresso a minha profunda gratidão aos meus pais e irmã, cujo amor incondicional e apoio constante foram fundamentais ao longo dos últimos cinco anos. Em todos os momentos, nos altos e baixos, eles estiveram ao meu lado, sempre com palavras de encorajamento, força e conforto, que foram verdadeiros pilares durante esta jornada.

Ao Professor Doutor João Lourenço, um enorme agradecimento por todo o apoio, disponibilidade e dedicação incansável, que foram fundamentais para o sucesso deste projeto.

Agradecer também a todos os docentes que fizeram parte do meu percurso académico e que contribuíram para a minha formação.

Aos meus amigos de todas as horas, Inês, Cláudia, Beatriz Domingos, Rogério, Bernardo, Joana e Beatriz Fragoso um agradecimento especial, por toda a amizade e por terem estado sempre presentes. Por todos os momentos inesquecíveis, jantares, arraiais, horas de estudo, choros e gargalhadas que partilhámos juntos. Tornaram esta caminhada memorável.

A todos os meus familiares e amigos que não foram mencionados de forma direta, quero agradecer por terem feito parte deste percurso.

Por último, mas não menos importante, agradecer a todas as amigadas que tive a oportunidade de criar ao longo destes anos, por todos os momentos partilhados.



## RESUMO

O cancro é atualmente considerado a segunda maior causa de morte em Portugal. Caracteriza-se por um crescimento celular desregulado, levando à formação de tumores, que por sua vez, podem invadir outros tecidos e órgãos próximos por infiltração ou até proliferar para outras zonas do corpo através de metástases.

Devido à grande diversidade de mecanismos de crescimento e diversas respostas de cada doente às diferentes terapias existentes, o tratamento do cancro continua a ser um grande desafio nos dias de hoje. A grande preocupação na comunidade científica passa por encontrar o equilíbrio certo entre o controle do tumor e a lesão de tecidos normais, tendo em conta que todas as terapêuticas atualmente existentes afetam também em grande parte os tecidos saudáveis do corpo, dando origem a graves efeitos indesejáveis.

Diversos radionuclídeos metálicos têm mostrado um elevado potencial nesta área da medicina, quer em diagnóstico, quer em terapêutica ou ainda combinando as duas funções. Estes radionuclídeos, normalmente na forma de iões metálicos, se combinados com ligandos adequados, permitem que a radiação emitida, tais como radiação gama resultante da emissão de positrões ou decaimento radioativo, ou radiação beta, que ocorre junto, ou no próprio tecido afetado, leve a melhores resultados quer em termos de imagiologia quer em termos de terapêutica. A química de coordenação surge assim como um fator-chave no desenvolvimento de novos fármacos, bem como na compreensão do seu comportamento *in vivo*.

Ao longo desta monografia é avaliado o potencial da terapêutica com radiofármacos seletivos, bem como o seu uso em imagiologia, sendo abordados exemplos de diversos complexos que ilustram as suas diferentes características e potencialidades.

**Palavras-chave:** cancro, radiação, radiofármacos, compostos de coordenação, imagiologia.



## ABSTRACT

Cancer is currently considered the second leading cause of death in Portugal. It is characterized by uncontrolled cell growth, leading to the formation of tumors, which in turn can invade other nearby tissues and organs through infiltration or even spread to other parts of the body by metastasis.

Due to the wide variety of growth mechanisms and individual responses of each patient to different existing therapies, cancer treatment remains a major challenge today. The main concern in the scientific community is to find the right balance between tumor control and injury to normal tissues, considering that all currently existing therapies also largely affect healthy tissues in the body, leading to serious undesirable side effects.

Various metallic radionuclides have shown high potential in this area of medicine, both in diagnosis and therapy, or even combining both functions. These radionuclides, usually in the form of metal ions, when combined with suitable ligands, allow the emitted radiation, such as gamma radiation resulting from positron emission or radioactive decay, or beta radiation that occurs in or near the affected tissue itself, leading to better results in terms of imaging and therapy. Thus coordination chemistry emerges as a key factor in the development of new drugs, as well as in understanding their in vivo behavior.

Throughout this monography, the potential of selective radiotherapeutics is evaluated, as well as their use in imaging and is also discussed some of the different characteristics and potentials of this complexes.

**Keywords:** cancer, radiation, radiopharmaceuticals, coordination compounds, imaging.



## ÍNDICE REMISSIVO

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS.....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>IX</b>

## ÍNDICE

<b>1. Introdução .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Cancro (Definição, mecanismos de formação e epidemiologia) ....</b>	<b>12</b>
<b>3. Radiofármacos .....</b>	<b>23</b>
3.1. Radioteranóstica .....	28
3.2. Estabilidade química dos radiofármacos .....	29
<b>4. Imagiologia .....</b>	<b>35</b>
4.1. Radiofármacos em uso clínico e de potencial interesse .....	38
<b>5. Terapêutica .....</b>	<b>48</b>
5.1 Radiofármacos seletivos usados em terapêutica .....	48
<b>6. Radiotoxicidade com base no contexto clínico .....</b>	<b>56</b>
<b>7. Conclusão e perspectivas futuras .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Referências .....</b>	<b>60</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 - Diferença entre tumor benigno e tumor maligno.....	13
Figura 2.2 - Estrutura do ADN.....	13
Figura 2.3 - Medidas de prevenção do cancro.....	14
Figura 2.4 - Ao contrário dos genes normais, os oncogenes não podem ser desativados e originam um crescimento celular descontrolado.....	15
Figura 2.5 - Nas células normais, os genes supressores de tumor retardam ou interrompem o crescimento celular, prevenindo o cancro. No entanto, alterações no ADN que inativam esses genes podem levar ao crescimento celular descontrolado e cancro.....	15
Figura 2.6 - Nas metástases, as células cancerígenas espalham-se a partir do local onde se formaram para outras partes do corpo, formando novos tumores.....	16
Figura 2.7 - Alterações Teciduais.....	17
Figura 2.8 - Classificação Nacional do Cancro como Causa de Morte em Idade Inferior a 70 Anos em 2019. ....	18
Figura 2.9 - Taxas de adesão ao rastreio do cancro do colo do útero, da mama e colorretal.....	19
Figura 2.10 - Distribuição da incidência do cancro por sexo em Portugal e na EU.....	20
Figura 3.1 - Principais modos de decaimento de um núcleo instável.....	25
Figura 3.2 - Ilustração da utilização de radiofármacos na terapêutica e no diagnóstico do cancro: (a) Utilização de partículas alfa e beta emitidas por radiofármacos em terapêutica do cancro (b) Utilização de radiação gama emitida por radiofármacos em diagnóstico do cancro.....	25
Figura 3.3 - Representação esquemática das técnicas SPECT e PET.....	26
Figura 3.4 - Ligando-BFCAs-radioisótopo como um radiofármaco comumente concebido.....	29
Figura 3.5 - Estrutura do quelante DOTA.....	31
Figura 3.6 - Estrutura do quelante TCMC.....	31

Figura 3.7 - Estrutura do quelante DOTATATE.....	32
Figura 3.8 - Estrutura do quelante DOTANOC.....	32
Figura 3.9 - Estrutura do quelante DOTATOC.....	33
Figura 3.10 - Estrutura do quelante DTPA.....	33
Figura 3.11 - Estrutura do quelante NOTA.....	35
Figura 4.1 - Esquema representativo da detecção de radiação.....	37
Figura 4.2 - Imagem PET/CT com radiofármaco <sup>68</sup> Ga-DOTATATE. Tumor neuroendócrino do pâncreas com múltiplas metástases hepáticas.....	42
Figura 4.3 - Estrutura química do complexo <sup>64</sup> Cu-ATSM.....	44
Figura 4.4 - Anticorpo marcado com <sup>89</sup> Zr usando DFO como quelante.....	45
Figura 4.5 - Estrutura química do radiofármaco <sup>18</sup> F-FDG.....	47
Figura 4.6 - Exemplo de aplicação da PET <sup>18</sup> F-FDG (a e d) na detecção do cancro do cólon recorrente. Detecção de metástases no cólon descendente (setas) e no parênquima hepático.....	47
Figura 5.1 - Distribuição típica de <sup>188</sup> Re-HEDP, 24h após a injeção.....	51
Figura 5.2 - Evento de recuo de <sup>225</sup> Ac.....	52
Figura 5.3 - Imagem <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 x <sup>225</sup> Ac-PSMA-617.....	53
Figura 5.4 - Representação esquemática dos radioimunocombinados aprovados: Zevalin (a) e Bexxar (b).....	54
Figura 5.5 - Estrutura do conjugado anticorpo-radionuclídeo <sup>177</sup> Lu-Tetraxetan-Tetulumab (Betalutin™).....	56

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 3.1 - Características físicas e biológicas das radiações alfa, beta e gama.....	24
Tabela 3.2 - Exemplos de agentes quelantes bifuncionais (BFCAs).....	30
Tabela 4.1 - Radionuclídeos para fins de diagnóstico.....	38
Tabela 4.2 - Visão geral dos estudos pré-clínicos e clínicos descritos utilizando anticorpos marcados com <sup>89</sup> Zr.....	46
Tabela 5.1 - Radionuclídeos para fins terapêuticos.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>BFCA</b>	Agente Quelante Bifuncional
<b>CE</b>	Captura Eletrônica
<b>DOTA</b>	Ácido 1, 4, 7, 10 - tetraazaciclododecano-1, 4, 7, 10 – tetraacético
<b>DOTANOC</b>	[Na <sup>3</sup> ] – octreótido - DOTA
<b>DOTATATE</b>	[Tyr <sup>3</sup> ,Thr <sup>8</sup> ] – octreótido - DOTA
<b>DOTATOC</b>	[Tyr <sup>3</sup> ] – octreótido - DOTA
<b>DTPA</b>	Ácido Dietilenotriaminopentaacético
<b>ECIS</b>	Sistema Europeu de Informação sobre o Cancro
<b>EDTA</b>	Ácido Etilenodiaminotetracético
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HCl</b>	Ácido Clorídrico
<b>HOMO</b>	Orbitais moleculares ocupadas de mais alta energia
<b>HPV</b>	Vírus do Papiloma Humano
<b>LET</b>	Transferência Linear de Energia
<b>LNH</b>	Linfoma não-Hodgkin

<b>LogK<sub>ML</sub></b>	Constante de Estabilidade Termodinâmica
<b>LUMO</b>	Orbitais moleculares desocupadas de menor energia
<b>NOTA</b>	Ácido 1, 4, 7 – triazaciclononano – 1, 4, 7 – triacético
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PET</b>	Tomografia por Emissão de Positrões
<b>PKM</b>	Modificadores da Farmacocinética
<b>PRRT</b>	Terapia de Radionuclídeos Dirigida a Recetores Peptídicos
<b>PSA</b>	Antigénio Específico da Próstata
<b>SPECT</b>	Tomografia Computorizada por Emissão de Fotões Únicos
<b>TCMC</b>	Ácido 1, 4, 7, 10 - tetraazaciclododecano-1, 4, 7, 10 – tetraacético - amida
<b>TI</b>	Transição Isomérica
<b>T<sub>1/2</sub></b>	Tempo de meia-vida
<b>UE</b>	União Europeia

## 1. Introdução

O cancro é considerado a segunda maior causa de morte no mundo, correspondendo a cerca de 9,6 milhões de mortes, ou uma em cada seis mortes no ano de 2018, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>1</sup>

Esta doença corresponde, na realidade, a um conjunto muito vasto de patologias e caracteriza-se por um crescimento celular desregulado, que pode ter início em qualquer órgão ou tecido do organismo, prejudicando a sua função. Por sua vez, estas células anormais podem invadir outros tecidos e órgãos, comprometendo ainda mais a saúde do doente. Apesar de todos os avanços conseguidos nesta área, o tratamento do cancro continua a ser um grande desafio atualmente, uma vez que as terapias existentes são muito agressivas, estão associadas a efeitos adversos graves e, na maioria dos casos, não são suficientes.

A Química de Coordenação tem apresentado um papel cada vez mais significativo no desenvolvimento de compostos para o tratamento do cancro, uma vez que esta área da química permite o design e a síntese de compostos de coordenação que podem apresentar propriedades terapêuticas específicas.

A cisplatina, descoberta por B. Rosenberg, é um dos compostos metálicos com maior atividade anticancerígena e tem dominado os regimes de quimioterapia contra o cancro, sendo que cerca de metade dos doentes com cancro são tratados com uma terapia à base de platina.<sup>2</sup> O mecanismo mais relevante da cisplatina envolve a sua ligação ao ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico e mitocondrial, mas os efeitos colaterais e a toxicidade associada limitam a sua aplicação e eficácia. No entanto, o sucesso destes compostos como agentes anticancerígenos tem promovido uma constante evolução, com o fim de desenvolver compostos de coordenação mais seletivos, eficazes e com menor toxicidade para o tratamento do cancro.<sup>3</sup>

Diversos radionuclídeos metálicos têm mostrado um grande potencial tanto no diagnóstico quanto na terapia tumoral devido às suas propriedades radioativas e à capacidade de se ligarem a moléculas específicas para alvos tumorais.<sup>2</sup>

Os radionuclídeos metálicos são frequentemente utilizados em Imagiologia, como na cintilografia e na tomografia por emissão de positrões (PET), em que estes são ligados a moléculas específicas que possuem afinidade por alvos tumorais e quando

administrados, esses radiofármacos acumulam-se nas áreas tumorais, permitindo a sua detecção. Já em termos de terapêutica, os radionuclídeos metálicos também são ligados a moléculas específicas que têm afinidade para alvos tumorais e quando administradas ao doente, os radionuclídeos emitem radiação que danifica as células tumorais.<sup>2</sup>

A radiação ionizante que permite obter estes resultados em imagiologia e terapêutica pode ser radiação gama (resultante da emissão de positrões ou diretamente do decaimento radioativo), ou radiação beta (eletrões) resultante do decaimento radioativo de um núcleo atômico instável.

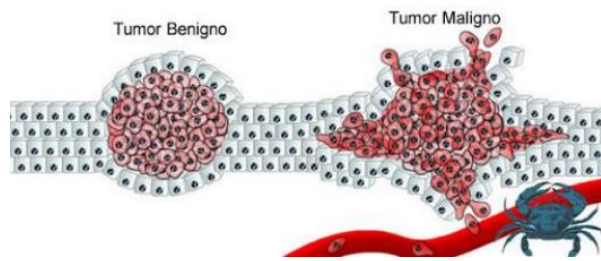
Deste modo, o objetivo da presente dissertação centra-se na utilização de radiofármacos seletivos em imagiologia e/ou terapêutica anti tumoral. Será apresentada uma visão geral sobre o cancro, bem como uma revisão bibliográfica aprofundada que incluirá não só o conhecimento sobre os complexos com radionuclídeos envolvidos em ensaios clínicos, mas também diversos estudos com resultados promissores. A metodologia usada envolveu a consulta de bases de dados científicas, tais como PubMed, ResearchGate e Web of Science, usando como principais palavras-chave radiofármacos, compostos de coordenação, imagiologia e terapêutica, e abrangeu maioritariamente os anos de 2017 até 2023.

## 2. Cancro

O cancro pode ter origem em qualquer conjunto de células do corpo humano.

Num processo normal, as células crescem e multiplicam-se de acordo com as necessidades corporais, eliminando assim as células antigas ou danificadas.

Por sua vez, estas células anormais ou danificadas podem crescer e multiplicar-se erradamente e dar origem a tumores benignos ou malignos. Os tumores malignos caracterizam-se pela capacidade de invadir tecidos circundantes e pela possibilidade de formação de novos tumores em outros órgãos através de metástases. Pelo contrário, este processo não se verifica nos tumores benignos que, uma vez removidos, geralmente não voltam a crescer, embora às vezes possam atingir grandes dimensões.<sup>4</sup>



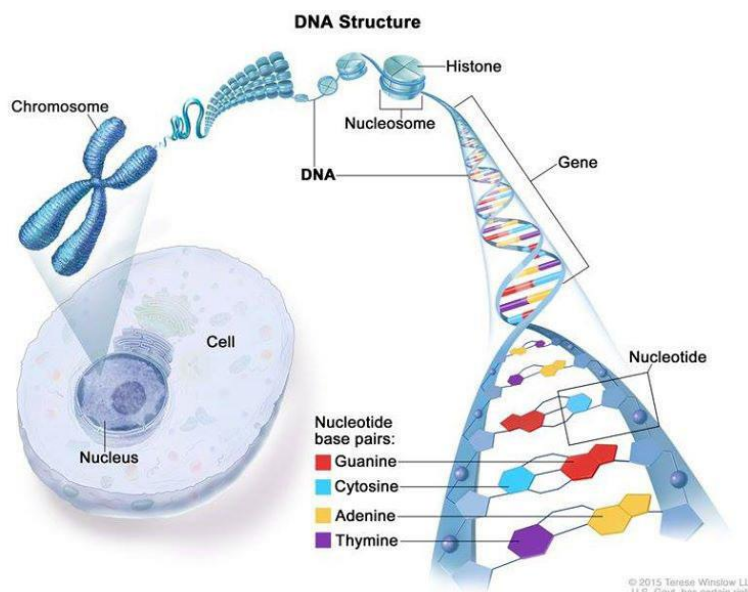
**Figura 2.1** - Diferença entre tumor benigno e tumor maligno. <sup>4</sup>

Ao contrário das células normais, as células cancerígenas crescem descontroladamente, mesmo sem sinais que lhes forneçam essa informação e não recebem os sinais que lhes permite parar de se dividir ou morrer. Assim, não ocorre o processo normal de morte celular programada ou apoptose, que permite ao organismo renovar as células saudáveis e eliminar as antigas.

As células cancerígenas podem ainda promover o crescimento de vasos sanguíneos em direção ao tumor, fornecendo oxigênio e nutrientes que este necessita para se multiplicar rapidamente. Estas células têm a capacidade de escapar ao sistema imunológico, que tem como função defender o corpo contra invasores estranhos ou perigosos, atacando-os, e ainda conseguem convencer as células imunitárias a proteger o tumor em vez de o eliminar.

Mas como se desenvolve o cancro? Origina-se através de alterações nos genes que controlam, principalmente, o crescimento e a divisão das nossas células.

Deste modo, as mudanças genéticas que originam cancro podem dever-se a erros que ocorrem durante a divisão celular ou a danos provocados no ADN através da exposição a substâncias nocivas como o fumo do tabaco ou radiação solar. O sexo, a idade avançada e a história familiar são outros fatores de risco que determinam o desenvolvimento de cancro.



**Figura 2.2** - Estrutura do ADN. <sup>4</sup>

Embora nem tudo esteja ao nosso alcance para evitar ter cancro, há alguns fatores de risco que podem ser evitados.<sup>5</sup>

Estima-se que o tabaco seja responsável por cerca de 8 milhões de mortes anualmente, por cancro e outras doenças. Este é o principal fator de risco para o cancro, e é evitável. A evidência sugere também que o consumo excessivo de álcool aumenta o risco de cancro da boca, garganta, esófago, fígado, colorretal, mama e estômago.

Evitar a exposição solar excessiva e usar proteção solar corretamente é uma das formas mais importantes de prevenção do cancro da pele. Uma dieta com excesso de alimentos processados, alimentos com elevado teor de sal e refrigerantes são fatores de risco que podem ser evitados através de uma alimentação saudável, incluindo cereais integrais, leguminosas, frutas e vegetais.

A amamentação, para além de reduzir o risco de cancro da mama na mulher, oferece bastantes benefícios também para o bebé, uma vez que permite um bom desenvolvimento do sistema imunológico imaturo e protege contra infeções na infância, reduzindo o risco de asma, diabetes tipo 2 e sobrepeso da criança.

O excesso de peso e obesidade associado ao sedentarismo é considerado também um potencial fator de risco por isso é importante ser fisicamente ativo. Existe uma forte evidência de que a atividade física possa reduzir a incidência de cancro colorretal, da mama e do endométrio.

Há ainda evidências que a vacinação para a Hepatite B e para o Vírus do Papiloma Humano (HPV) reduz o risco de cancro do fígado e do colo do útero, respetivamente.<sup>5</sup>

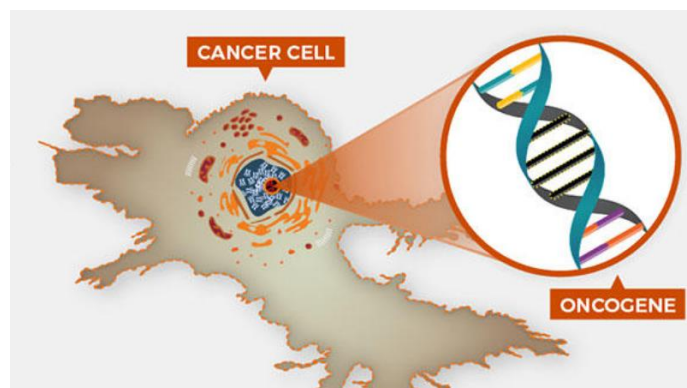


Figura 2.3 - Medidas de prevenção do cancro.

O cancro de cada pessoa tem uma combinação única de alterações genéticas e à medida que este cresce, desenvolvem-se novas mudanças adicionais. Mesmo dentro de um único tumor, células diferentes podem sofrer alterações genéticas diferentes.

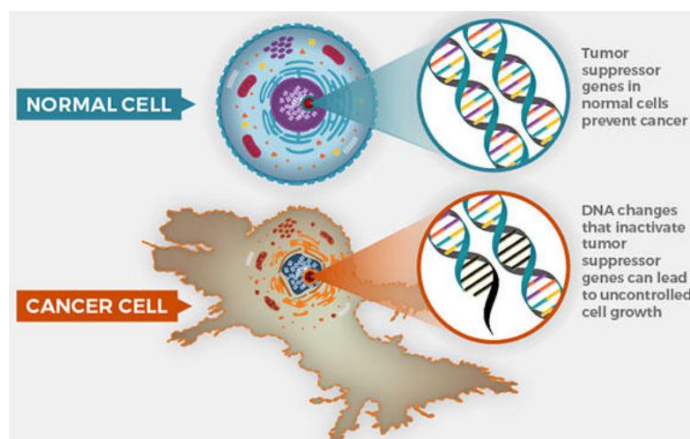
Estas alterações genéticas tendem a afetar três principais tipos de genes e normalmente são chamadas de “fatores impulsionadores” de cancro.

Os proto-oncogenes estão envolvidos no crescimento e divisão celular normal. Estes genes podem ser alterados ou tornarem-se mais ativos, dando origem a genes causadores de cancro (ou oncogenes) e permitindo, assim, que as células anormais cresçam e sobrevivam.



**Figura 2.4** - Ao contrário dos genes normais, os oncogenes não podem ser desativados e originam um crescimento celular descontrolado. <sup>4</sup>

Os genes supressores de tumores também estão envolvidos no controlo do crescimento e divisão celular, logo, em células normais estes genes retardam a divisão celular, reparam erros do ADN e permitem o processo de apoptose, prevenindo o desenvolvimento de cancro. No entanto, quando há alterações que inativam estes genes, esses mecanismos não são possíveis e as células dividem-se de forma descontrolada.



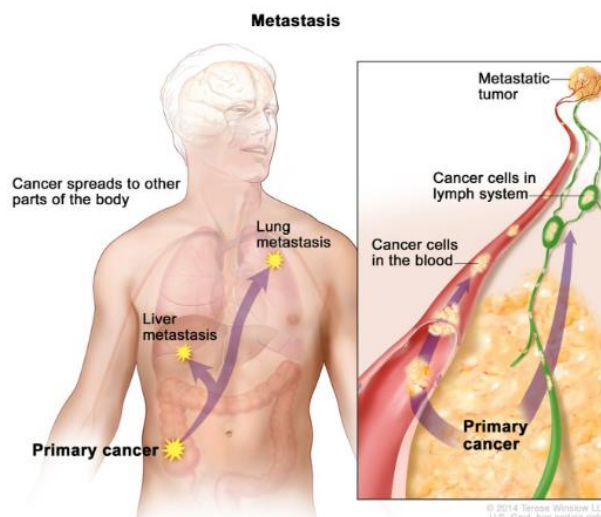
**Figura 2.5** - Nas células normais, os genes supressores de tumor retardam ou interrompem o crescimento celular, prevenindo o cancro. No entanto, alterações no ADN que inativam esses genes podem levar ao crescimento celular descontrolado e cancro. <sup>4</sup>

Os genes reparadores de ADN estão envolvidos na reparação do ADN danificado. As células com mutações nestes genes tendem a desenvolver mutações adicionais em outros genes. Assim, estas mutações juntas, podem fazer com que as células se tornem cancerígenas.

Com o desenvolvimento da ciência descobriu-se que certas mutações ocorrem geralmente em muitos tipos de cancro. Como tal, os cancros são classificados consoante o local em que se desenvolvem no corpo, ou pelo aspeto das células cancerígenas ao microscópio, mas também podem ser caracterizados pelo tipo de alterações genéticas que se acredita estarem a originá-los.

Um cancro que se espalhe para outra parte do corpo para além do local onde se originou, é designado de cancro metastático e este processo pelo qual as células cancerígenas se deslocam para outros locais, é chamado de metástase.

Neste sentido, um cancro metastático que se forme a partir de um cancro original tem o mesmo nome e o mesmo tipo de células cancerígenas que o cancro primário. Por exemplo, um cancro no intestino que se propague e forme um tumor no fígado, é um cancro do intestino metastático e não um cancro do fígado.



**Figura 2.6** - Nas metástases, as células cancerígenas espalham-se a partir do local onde se formaram para outras partes do corpo, formando novos tumores. <sup>4</sup>

Ao microscópio, as células cancerígenas metastáticas têm normalmente o mesmo aspeto que as células do tumor original, para além de apresentarem algumas características moleculares em comum, como a presença de alterações cromossómicas específicas.

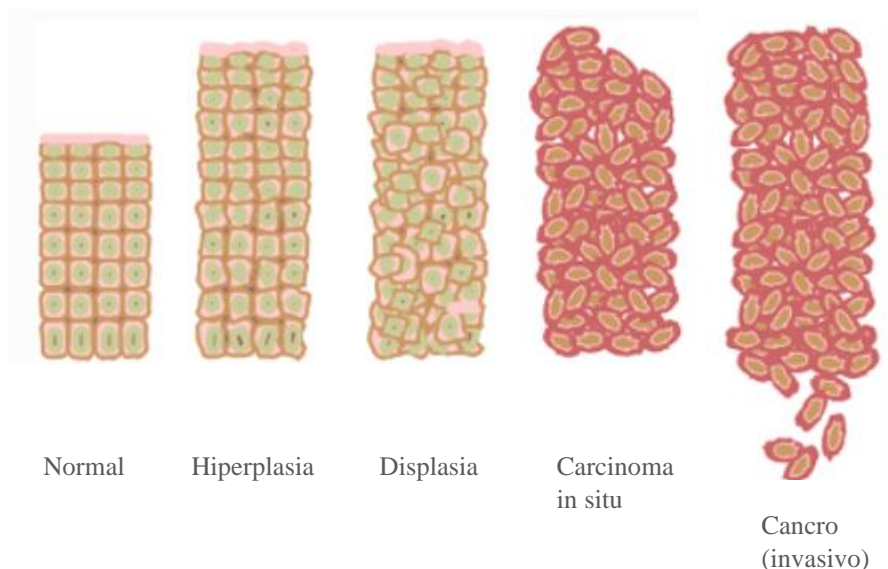
O principal objetivo do tratamento para o cancro metastático consiste em controlar o crescimento do tumor ou aliviar os sintomas causados por este, melhorando a qualidade de vida do doente.

Nem todas as alterações teciduais são cancro, no entanto, algumas devem ser monitorizadas para não correr o risco de se tornarem malignas. Entre estas alterações benignas nos tecidos encontram-se a hiperplasia, a displasia e o carcinoma in situ.

A hiperplasia corresponde a uma multiplicação de células mais rápido do que o habitual e acumulação destas. No entanto, as células e a organização do tecido parecem normais vistas ao microscópio. Pode ser causada por vários fatores ou condições, incluindo a irritação crónica.

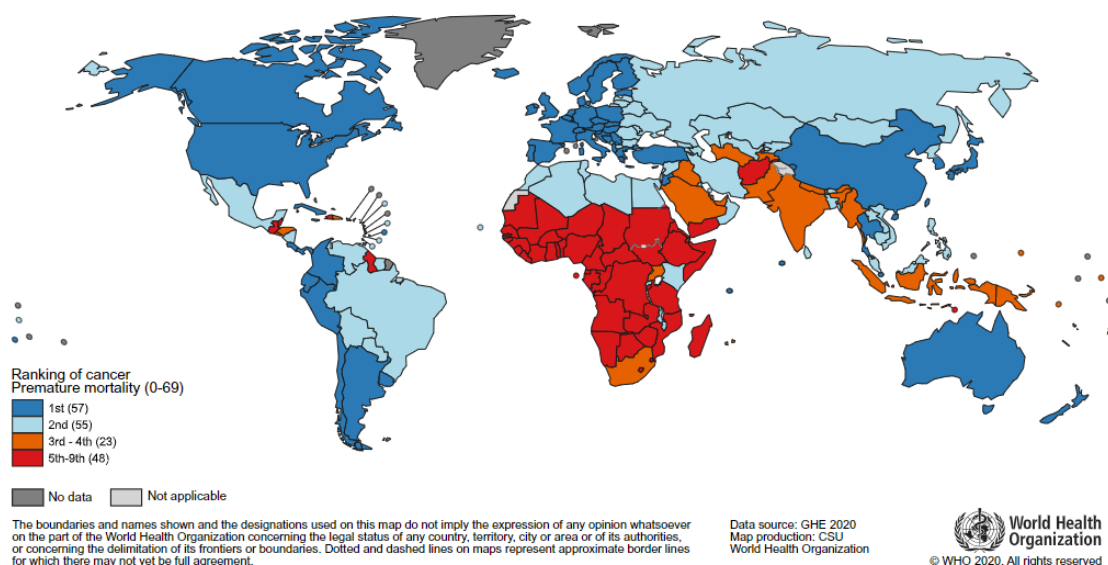
Na displasia, há também um acúmulo de células extra, mas as células parecem anormais e há alterações na organização do tecido. Quanto mais anormal for a aparência das células e dos tecidos, maior a probabilidade de se vir a tornar cancro, pelo que alguns tipos de displasia devem ser monitorizados.

O carcinoma in situ é a condição mais avançada. Embora seja por vezes chamado de cancro erradamente, não o é porque as células anormais não invadem outros tecidos como as células cancerígenas fazem. Por poderem apresentar risco de cancro, normalmente são tratados.



**Figura 2.7** - Alterações Teciduais. Adaptado de <sup>4</sup>

O cancro é classificado como uma das principais causas de morte e uma barreira importante para o aumento da esperança média de vida em todos os países do mundo. Segundo estimativas da OMS em 2019, o cancro representa a primeira ou segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 112 de 183 países e ocupa o terceiro ou quarto lugar em mais 23 países. <sup>6</sup>



**Figura 2.8** - Classificação Nacional do Cancro como Causa de Morte em Idade Inferior a 70 Anos em 2019. Os números dos países representados em cada grupo do ranking estão incluídos na legenda.  
Fonte: OMS. <sup>6</sup>

Globalmente, a incidência e a mortalidade por cancro estão a aumentar rapidamente, o que reflete o envelhecimento e crescimento da população, bem como as alterações na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco do cancro, que em grande parte estão associados ao desenvolvimento socioeconómico. <sup>6</sup>

Esta crescente proeminência do cancro como principal causa de morte reflete, em parte, os declínios acentuados nas taxas de mortalidade por acidente vascular cerebral (AVC) e doença coronária, em vários países. <sup>6</sup>

A mortalidade por cancro diminuiu nas últimas três décadas em quase todos os países, o que reflete as constantes melhorias na prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro. Nos últimos vinte e cinco anos registou-se um declínio da mortalidade para todos os tipos de cancro, exceto do pâncreas e do pulmão nas mulheres. Por sua vez, a

incidência de cancro do estômago em ambos os sexos e de cancro do pulmão nos homens, tem vindo a diminuir.<sup>7</sup>

As tendências favoráveis de mortalidade e incidência do cancro do estômago em homens e mulheres de todos os países, devem-se ao maior controlo da infeção por *Helicobacter pylori* e a alterações favoráveis na exposição a fatores de risco, tais como uma dieta mais rica e saudável, melhor conservação e manuseamento dos alimentos e a redução da prevalência do consumo de tabaco nos homens.<sup>7</sup>

Por sua vez, a incidência de leucemias tem apresentado uma tendência crescente em todos os países e em ambos os sexos, mas a mortalidade regista padrões favoráveis. Isto deve-se principalmente aos avanços terapêuticos, incluindo melhores técnicas de diagnóstico, a adoção de protocolos modernos de quimioterapia e imunoterapia aliados a terapias de baixa toxicidade e uma melhor radioterapia.<sup>7</sup>

Felizmente, vários tipos de cancro podem ser prevenidos através de medidas que incluam a adoção de estilos de vida saudáveis, controlo do peso, prática de exercício físico e a redução no consumo de tabaco. Atualmente, a prevenção terapêutica do cancro é uma área em constante desenvolvimento, que já apresenta resultados positivos na prevenção de doenças cardiovasculares.<sup>8</sup>

De acordo com os dados, podemos concluir que o cancro é, de facto, uma doença preocupante e em constante crescimento. É considerado a segunda principal causa de morte em Portugal, apesar da incidência estimada ser uma das mais baixas na União Europeia (UE).<sup>9</sup>

Os programas de rastreio de base populacional financiados por fundos públicos estão bem estabelecidos para os cancros da mama, do colo do útero e colorretal, sendo que a adesão ao rastreio do cancro da mama e colorretal em Portugal, é superior à média da EU, enquanto as taxas de rastreio do cancro do colo do útero são inferiores às da EU.<sup>9</sup>

10

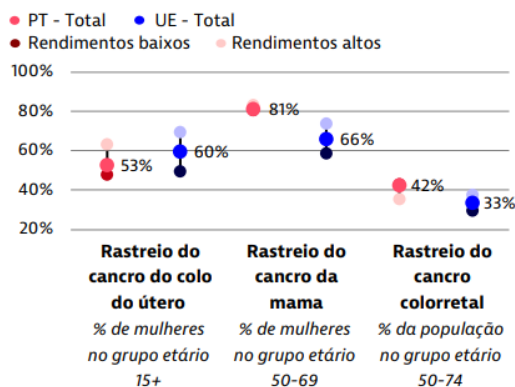
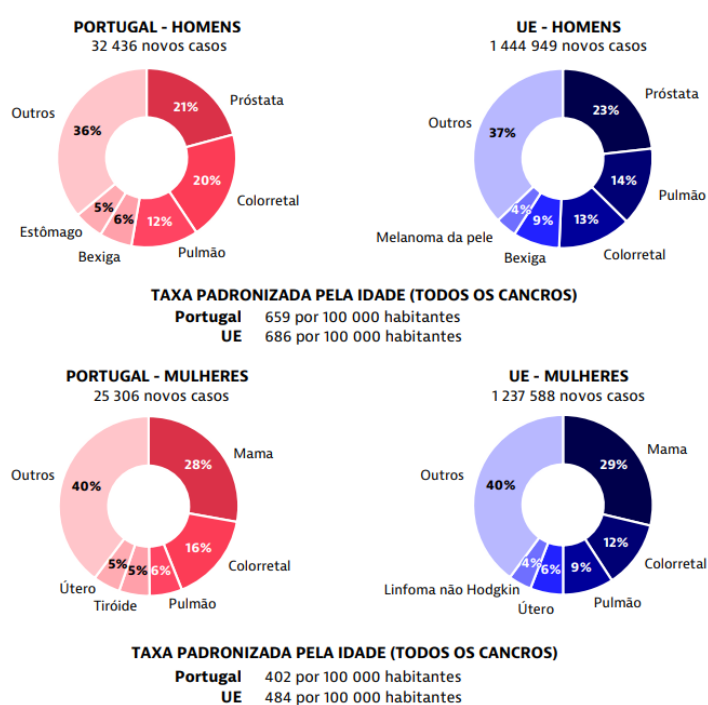


Figura 2.9 - Taxas de adesão ao rastreio do cancro do colo do útero, da mama e colorretal.<sup>10</sup>

De acordo com o Sistema Europeu de Informação sobre o Cancro (ECIS) do Centro Comum de Investigação, com base nas tendências de incidência dos anos anteriores à pandemia, esperava-se que a incidência global do cancro em Portugal em 2020 (510 novos casos por 100 000 habitantes) fosse inferior à média da UE (569 por 100 000 habitantes) e que a incidência padronizada pela idade fosse muito mais elevada entre homens (659 novos casos por 100 000 habitantes) do que entre mulheres (402 por 100 000 habitantes).<sup>11</sup> No entanto, previa-se que a taxa de incidência em Portugal nos homens fosse 4 % inferior à média da UE (685 por 100 000 habitantes) e, nas mulheres fosse 17 % inferior à média da UE (484 por 100 000 habitantes).<sup>9</sup>



**Figura 2.10** - Distribuição da incidência do cancro por sexo em Portugal e na EU. <sup>9</sup>

Os cancros com maior incidência entre os homens portugueses seguem o padrão da UE, sendo os cancros da próstata (137 novos casos por 100 000 habitantes), colorretal (131 por 100 000 habitantes) e pulmão (80 por 100 000 habitantes) os cancros mais comuns. Os cancros com maior incidência entre mulheres portuguesas são os cancros da mama (117 novos casos por 100 000 habitantes), colorretal (62 por 100 000 habitantes)

e pulmão (23 por 100 000 habitantes). No entanto, a percentagem de cancro colorretal entre os homens e entre as mulheres em Portugal, é superior à média da EU.<sup>9</sup>

De acordo com o Instituto de Métricas e Avaliação da Saúde (2022), em 2019 a taxa de mortalidade por cancro foi de 245 por 100 000 habitantes, o que é semelhante à média da UE (247 por 100 000 habitantes). Durante o período de 2011-2019, as taxas de mortalidade por cancro diminuíram apenas 1 %. Entre as pessoas com idade igual ou inferior a 64 anos, a taxa de mortalidade por cancro diminuiu 6 %, tendo aumentado 1 % para as pessoas com idade igual ou superior a 65 anos.<sup>12</sup>

Segundo a Comissão Europeia, em 2020, 2,7 milhões de pessoas na União Europeia foram diagnosticadas com cancro e 1,3 milhões de pessoas perderam a vida devido ao cancro. A menos que sejam tomadas medidas decisivas agora, os casos de cancro deverão aumentar 24% até 2035, tornando-se a principal causa de morte na UE.<sup>13</sup>

Existem diferentes tipos de tratamento para o cancro. As terapias convencionais para o cancro incluem a remoção cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia, podendo ser aplicado apenas um tratamento ou uma combinação de tratamentos.<sup>14</sup>

A quimioterapia permite a utilização de agentes quimioterápicos para destruir ou limitar a proliferação das células tumorais.<sup>14</sup> A desvantagem da quimioterapia é que os fármacos quimioterápicos também atuam nas células normais, podendo resultar em efeitos adversos graves como a supressão da medula óssea, lesões do trato gastrointestinal, perda de cabelo, náuseas e desenvolvimento de resistência clínica.<sup>15</sup>

Atualmente, a cirurgia oncológica é um tipo de tratamento cada vez mais usado devido a profissionais de saúde altamente qualificados que tornaram esta prática segura e bastante eficaz.<sup>16</sup> Podem ser realizados diferentes tipos de cirurgia, dependendo da parte do corpo afetada, da massa de tumor a ser removida e também do estágio em que se encontra o cancro. Este tipo de tratamento, quando pode ser aplicado, é considerado um dos mais promissores, uma vez que não provoca tantos danos teciduais como a quimioterapia e radioterapia.<sup>15</sup>

A descoberta dos raios X pelo físico alemão Wilhelm Conrad Rontgen em 1895, consistiu num marco importante para o tratamento do cancro. Anos mais tarde, Marie Curie contribuiu significativamente para o estudo e compreensão da radioatividade,

desenvolveu técnicas para isolar isótopos radioativos e descobriu dois elementos químicos, tendo sido a única mulher a ganhar o Prémio Nobel duas vezes.<sup>15</sup>

A base da radioterapia foi, então, lançada pela cientista Marie Curie, com a descoberta do elemento químico rádio. Esta é uma técnica invasiva e consiste num tratamento focal com radiação ionizante, que pode ser administrado através de um equipamento externo ou através de fontes reativas que entram em contacto direto com o tumor. A radiação penetra nas células malignas e destrói a sua capacidade de replicação, o que leva à sua morte celular.<sup>17</sup>

Os efeitos adversos da radioterapia resultam do facto da radiação também afetar as células saudáveis próximas. No entanto, com os progressos das técnicas de imagiologia e com a capacidade de as células saudáveis recuperarem a sua função normal rapidamente, os danos provocados pela radiação são minimizados.<sup>18</sup>

Foi o trabalho pioneiro de Barnett Rosenberg, com a descoberta ao acaso da cisplatina, um complexo metálico que se veio a revelar um fármaco anticancerígeno, que abriu novas perspetivas para a conceção e desenvolvimento de novos complexos à base de metais com potenciais aplicações biomédicas.<sup>19</sup>

Os complexos de platina têm dominado os regimes de quimioterapia contra o cancro, estando presentes em cerca de 50% dos tratamentos dos doentes que estão a ser tratados com este regime.<sup>20</sup>

A cisplatina é um fármaco muito eficaz no tratamento de vários tipos de cancro, mas a sua utilização clínica tem sido bastante dificultada por efeitos secundários graves, nomeadamente alopecia, ototoxicidade, supressão das células mielóides, neuro e nefrotoxicidade<sup>21</sup>, para além de criar resistência ao fármaco e ausência de resposta numa fase tardia.<sup>22</sup>

A vasta utilização deste complexo metálico encorajou o desenvolvimento de outros, com características e objetivos muito variados. Entre estes, ocupam um lugar de destaque complexos em que o elemento metálico é um radionuclídeo. Assim, é possível simultaneamente tirar partido da química de coordenação e das propriedades radioativas de alguns elementos, quer para diagnóstico, quer para terapêutica.<sup>23</sup>

### 3. Radiofármacos

Os metalofármacos radioativos são complexos radiomarcados, constituídos por dois componentes básicos, um sistema químico (constituído por uma ou mais moléculas – ligandos) e um radionuclídeo.<sup>24</sup> O sistema químico é responsável por alterar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de um radiofármaco, tal como a distribuição seletiva para um órgão ou tecido e aumentar a sua excreção. Por sua vez, os radionuclídeos são utilizados como fonte de radiação, que ao ser captada por um detetor externo ao organismo, permite a visualização das estruturas morfológicas e funções fisiológicas, possibilitando assim, o diagnóstico de uma grande diversidade de patologias.<sup>24</sup> Relativamente ao uso terapêutico, esta radiação irá promover localmente a morte celular.

Os radionuclídeos são isótopos instáveis, que emitem partículas subatômicas ou radiação eletromagnética para se transformarem em núcleos mais estáveis. O núcleo é composto por prótons e neutrões. Os prótons têm carga elétrica positiva, enquanto os neutrões são partículas neutras, ou seja, não possuem carga elétrica líquida. A presença de prótons, que têm carga elétrica positiva, no núcleo resulta em forças de repulsão entre eles. A função dos neutrões é contribuir para a coesão nuclear por meio da força nuclear forte, aumentando a distância efetiva entre os prótons e assim, reduzindo as forças de repulsão elétrica, o que permite a estabilização do núcleo. Porém, se houver bem mais prótons do que neutrões ou bem mais neutrões do que prótons, o núcleo perde a sua estabilidade e desintegra-se. Este processo designa-se por decaimento radioativo e ocorre de forma aleatória, não podendo ser influenciado por fatores externos como a temperatura, pressão ou composição química.<sup>25</sup>

Os radionuclídeos podem emitir diferentes tipos de radiação, como por exemplo, partículas alfa, partículas beta, positrões e radiação gama. (Tabela 3.1 e Figura 3.1)

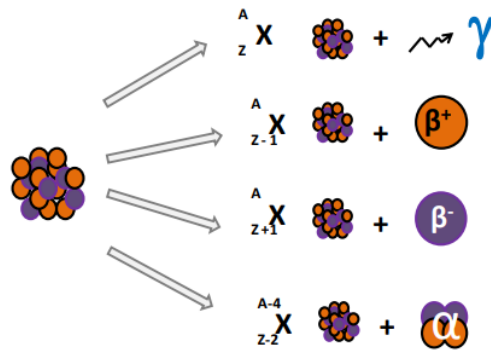
**Tabela 3.1** - Características físicas e biológicas das radiações alfa, beta e gama.

PARÂMETROS	RADIAÇÃO	RADIAÇÃO	RADIAÇÃO	Referências
	ALFA	BETA	GAMA	
Energia (MeV)	5-8	0,5-2,3	0,1-0,5	[26,27]
Intervalo nos tecidos (mm)	0,05-0,08	1-12	33-164	[27]
Transferência Linear de Energia LET (KeV/ $\mu$ m)	60-230	0,1-1,0	0,3	[27,28]
Eficácia Biológica Relativa	5-10	0,9	0,8-0,9	[28]
Meia-vida	1h-10d	7h-7d	1m-5d	[29]
Irradiar para células não marcadas	Não	Sim		[30]
Fogo cruzado de tumores	Não	Sim		[30]

As partículas  $\alpha$  apresentam um intervalo de penetração nos tecidos muito curto e uma grande LET (Transferência Linear de Energia), que pode ser entendida como uma medida dos danos causados no tecido penetrado. Embora a elevada LET das partículas seja uma grande vantagem para a terapia, o pequeno intervalo de penetração nos tecidos é muitas vezes desfavorável, uma vez que limita o efeito de fogo cruzado e exige um portador que se acumule na proximidade do núcleo das células tumorais.<sup>23</sup>

A endoradioterapia, em que é usado um transportador reconhecido pelas células alvo, é vantajoso em relação aos tratamentos sistêmicos convencionais uma vez que permite o chamado "efeito de fogo cruzado". Neste caso, não são apenas as células às quais o vetor alvo se liga que são afetadas pela terapêutica, mas também todas as células que se encontram dentro do alcance da radiação emitida. Assim, as células malignas que não exprimem o recetor ou a proteína de superfície em quantidade suficiente para a ligação do vetor podem, no entanto, ser afetadas pelo agente terapêutico, reduzindo a probabilidade de recorrência da doença.<sup>23</sup>

Neste sentido, as partículas  $\beta^-$  são as mais utilizadas para a terapia de tumores, uma vez que apresentam uma massa e uma carga comparativamente baixas, combinadas com uma LET adequada, o que resulta numa gama muito mais vasta de penetração nos tecidos (1-12 mm), mais adequada à terapia de tumores sólidos.<sup>31</sup>

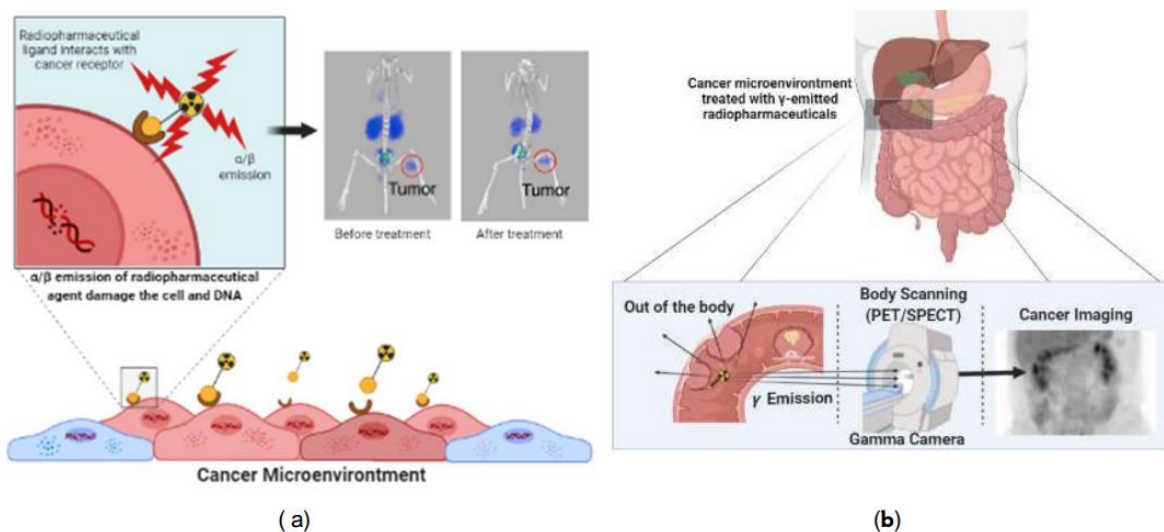


A- massa atômica; X- símbolo químico; Z- nº atômico

**Figura 3.1** - Principais modos de decaimento de um núcleo instável.

A Figura 3.2 ilustra a forma como um radiofármaco específico se liga a uma molécula alvo numa célula específica e danifica o seu ADN (Figura 3.2a) ou emite raios gama para produzir imagens claras do tumor (Figura 3.2b). Para administrar a dose total de radiação mais elevada possível às neoplasias malignas, os radiofármacos terapêuticos devem poder ser absorvidos em grandes quantidades e retidos durante tempo suficiente no alvo. Assim, os radionuclídeos de longa duração são os mais adequados. Por outro lado, um radiofármaco utilizado em imagiologia deve apresentar uma rápida absorção no alvo e uma rápida eliminação do organismo, devido ao curto tempo necessário para a observação na clínica, bem como para evitar ligações não específicas no organismo.<sup>32</sup>

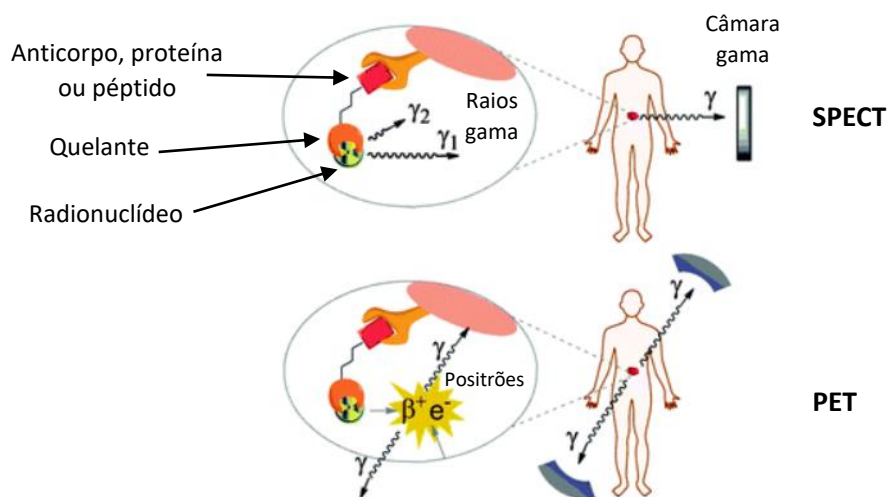
Para fins de imagiologia, os radionuclídeos libertam fotões  $\gamma$  que interagem minimamente com o tecido interveniente, quer diretamente (por exemplo,  $^{99m}\text{Tc}$ ) quer resultante de aniquilação de positrões ( $\beta^+$ ) e eletrões ( $\beta^-$ ) (por exemplo,  $^{68}\text{Ga}$ ). (Figura 3.2b)<sup>33</sup>



**Figura 3.2** - Ilustração da utilização de radiofármacos na terapêutica e no diagnóstico do cancro: **(a)** Utilização de partículas alfa e beta emitidas por radiofármacos em terapêutica do cancro.<sup>32</sup> **(b)** Utilização de radiação gama emitida por radiofármacos em diagnóstico do cancro.<sup>23</sup>

A PET (Tomografia por Emissão de Positrões) e a SPECT (Tomografia Computorizada por Emissão de Fótons Únicos) representam modalidades de imagiologia que permitem a detecção de fases muito precoces de doenças devido a alterações no metabolismo e a alterações das funções biológicas de tecidos anormais a nível celular.

A endoradioterapia - a aplicação interna de núclídeos radioativos, que decaem no organismo e emitem a sua radiação terapêutica nos tecidos-alvo - apresenta propriedades de tratamento muito favoráveis, limitando os efeitos secundários sistémicos exercidos pela quimioterapia ou radioterapia convencionais.<sup>34</sup> Isto é conseguido através de um vetor que dirige o radiofármaco seletivamente para os tecidos doentes, sendo adequado para o tratamento de doenças disseminadas.<sup>35</sup>



**Figura 3.3** - Representação esquemática das técnicas SPECT e PET. (Adaptado de <sup>36</sup>).

Substâncias biologicamente ativas de origem natural, tais como péptidos, anticorpos, oligonucleótidos e outras macromoléculas, são as mais utilizadas como vetores de seleção.<sup>37</sup> Estas substâncias têm sido amplamente utilizadas em aplicações médicas e continuam a estar no centro do desenvolvimento de vetores-alvo.<sup>38</sup>

Um radiofármaco típico compreende um radiometal específico ligado a um quelante bifuncional específico, que é escolhido para otimizar a ligação e a estabilidade com o radiometal.<sup>39</sup>

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de um radiofármaco são maioritariamente estabelecidas pelas propriedades físico-químicas de um ligando

quelante, que são otimizadas para aumentar a solubilidade aquosa e a subsequente fácil excreção renal do radiometal. Assim, a escolha de um ligando quelante bifuncional desempenha um papel crucial na concepção de radiofármacos específicos que, por sua vez, dependem da natureza do radiometal que inclui as suas preferências de dador de ligando (N, O, S), número e geometria de coordenação favoráveis, estado de oxidação, denticidade, etc.<sup>40</sup>

Assim, um fator importante que influencia a estabilidade termodinâmica do complexo é a sua geometria. Os ligandos polidentados que incluem vários átomos dadores, geram complexos muito mais estáveis do que os ligandos com baixa ou monodentação devido ao efeito quelante, em que a maior estabilidade do complexo resulta da maior probabilidade de interação de um átomo dador com o ião central devido à geometria rígida do complexo. Além disso, os ligandos macrocíclicos formam normalmente complexos mais estáveis do que os ligandos acíclicos devido à geometria mais fixa. No entanto, a elevada estabilidade dos complexos formados por ligandos macrocíclicos é acompanhada pela exigência de condições de complexação rigorosas.<sup>41</sup>

Ao contrário dos compostos convencionais à base de carbono, que apresentam geometrias limitadas, normalmente de hibridação  $sp^3$  (tetraédrica),  $sp^2$  (trigonal planar) e  $sp$  (linear), os complexos metálicos podem apresentar diversas geometrias, que vão desde a linear à octaédrica. Além disso, a alteração dos ligandos coordenados pode facilmente alterar propriedades farmacológicas tais como, maior solubilidade em água e lipofilicidade, aliado a uma melhor especificidade e seletividade do alvo.<sup>42</sup>

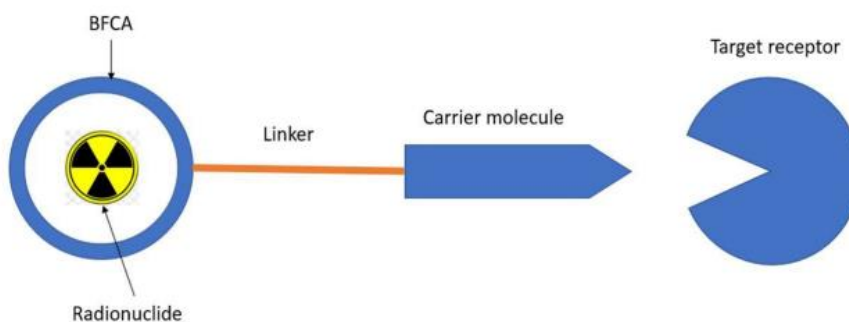
Tanto para a imagiologia como para as aplicações terapêuticas é essencial um quelante que forme eficientemente complexos termodinamicamente e cineticamente estáveis com os radiofármacos, e por sua vez, que se ligue a um vetor de direcionamento biológico que localiza tecidos patológicos, para evitar acumulação nos tecidos não-alvo se libertado do complexo.<sup>43</sup> Deste modo, os quelantes que formam complexos estáveis com radiometais destinados a aplicações medicinais são cada vez mais procurados.

### 3.1 Radioteranóstica

Recentemente, surgiu uma nova classe de novos radiofármacos metálicos que foram descritos como "teranósticos", em que os elementos de um único radiofármaco marcados com os seus diferentes isótopos de um mesmo elemento ( $^{86/90}\text{Y}$ ,  $^{67/68}\text{Ga}$ ,  $^{44/47}\text{Sc}$  e  $^{60/61/62/64}\text{Cu}$ ) apresentam simultaneamente propriedades terapêuticas e de diagnóstico. Um aspeto fundamental da radioteranóstica é o facto do alvo molecular do doente, tanto para o diagnóstico como para a terapêutica, ser precisamente o mesmo. Deste modo, a radioteranóstica representa um método inovador em comparação com as abordagens diagnósticas e terapêuticas tradicionais, que normalmente abordam moléculas diferentes no tratamento de uma única doença.<sup>44</sup>

A característica distintiva da radioteranóstica é a utilização de uma única molécula orgânica que incorpora um radionuclídeo para fins terapêuticos e de diagnóstico. Neste contexto podem ser usados radionuclídeos que decaem simultaneamente por emissão de positrões e eletrões (como é o caso do  $^{64}\text{Cu}$ ) e que, portanto, permite o diagnóstico e terapêutica ou dois radionuclídeos em que cada um é adequado a uma das funções. Por sua vez, a análise quantitativa de imagens de PET ou de SPECT permitem estimar com precisão a dose de radiação absorvida na lesão alvo, exercendo efeitos terapêuticos, ou nos tecidos não alvo, causando efeitos secundários. Os principais desafios no desenvolvimento de um sistema radioteranóstico são a identificação e a otimização de uma combinação de radionuclídeos de diagnóstico e terapêuticos e de quelantes adequados para os radionuclídeos selecionados.<sup>45</sup>

A formação ligando-quelante (BFCA)-radioisótopo é a estrutura radioteranóstica mais comum (Figura 3.4).<sup>46</sup> A molécula transportadora atua como um veículo de radiofármacos, levando o radionuclídeo à molécula de interesse, e permite que o radioisótopo terapêutico atue localmente no tumor. A molécula transportadora normalmente é um péptido, anticorpo, aminoácido ou uma pequena molécula. Os quelantes (agentes quelantes bifuncionais/BFCAs) criam um complexo quelante entre a molécula transportadora e o radioisótopo, formando uma ligação estável entre estes.<sup>44</sup> Entre o BFCA e a molécula transportadora, os ligandos modificadores da farmacocinética (PKM) são frequentemente utilizados como ponte, possibilitando a modificação do perfil farmacocinético do complexo.



**Figura 3.4** - Ligando-BFCAs-radioisótopo como um radiofármaco comumente concebido. <sup>23</sup>

### 3.2 Estabilidade Química dos Radiofármacos

A utilização de um BFCAs deve ter em conta a estabilidade do complexo organometálico e a interação do radiofármaco com o fármaco alvo na presença do quelante e é selecionado tendo em conta as suas propriedades físico-químicas como o estado de oxidação e o número de coordenação do radiometal. <sup>47</sup>

Idealmente, os BFCAs selecionados devem formar complexos termodinamicamente estáveis e cineticamente inertes, para além de deverem apresentar uma elevada estabilidade *in vivo*. <sup>48</sup>

A estabilidade química pode ser observada pela sua termodinâmica de reação, sendo que quanto mais fácil for a formação do complexo, mais estável será. Uma constante de estabilidade termodinâmica elevada ( $\text{Log}_{\text{KML}} > 18$ ) indica que o complexo formado é um complexo estável. <sup>49</sup>

Outro parâmetro para justificar a estabilidade química do complexo é a observação da magnitude do intervalo entre as orbitais moleculares ocupadas de mais alta energia (HOMO) e orbitais moleculares desocupadas de menor energia (LUMO). A diferença de energia entre estas duas orbitais reflete a força e a estabilidade dos complexos de metais de transição. <sup>50</sup>

Vários estudos demonstraram que o mesmo radionuclídeo apresenta uma biodistribuição diferente quando complexado com diferentes ligandos quelantes. Na tabela 3.2 encontram-se alguns tipos de quelantes utilizados atualmente. <sup>47</sup>

**Tabela 3.2** - Exemplos de ligandos quelantes.

LIGANDOS QUELANTES	COMPATIBILIDADE DE RADIONUCLÍDEOS	LogK <sub>ML</sub> <sup>a</sup>	Referências
DOTA	<sup>111</sup> In, <sup>86/90</sup> Y, <sup>44/47</sup> Sc, <sup>212/213</sup> Bi, <sup>68</sup> Ga, e <sup>177</sup> Lu	23,9 ( <sup>111</sup> In); 24,4 ( <sup>86/90</sup> Y); 27,0 ( <sup>44/47</sup> Sc); 30,30 ( <sup>212/213</sup> Bi); 21,3 ( <sup>68</sup> Ga); 25,41 ( <sup>177</sup> Lu)	[51-53]
TCMC	<sup>203</sup> Pb e <sup>212</sup> Pb	> 19	[51,54,55]
DOTATATE	<sup>68</sup> Ga, <sup>111</sup> In, <sup>90</sup> Y, e <sup>177</sup> Lu	23,9 ( <sup>111</sup> In); 24,4 ( <sup>90</sup> Y); 21,3 ( <sup>68</sup> Ga); 25,41 ( <sup>177</sup> Lu)	[51,52,57]
DOTATOC	<sup>111</sup> In e <sup>90</sup> Y	NA	[59]
DOTANOC	<sup>177</sup> Lu	NA	[57,58]
DTPA	<sup>111</sup> In, <sup>90</sup> Y, <sup>177</sup> Lu, <sup>64</sup> Cu, e <sup>68</sup> Ga	29,5 ( <sup>111</sup> In); 25,5 ( <sup>68</sup> Ga); 21,4 ( <sup>64</sup> Cu); 22,6 ( <sup>177</sup> Lu)	[49,51,61]
NOTA	<sup>68</sup> Ga e <sup>64</sup> Cu	31,0 ( <sup>68</sup> Ga); 21,6 ( <sup>64</sup> Cu)	[51, 62-67]

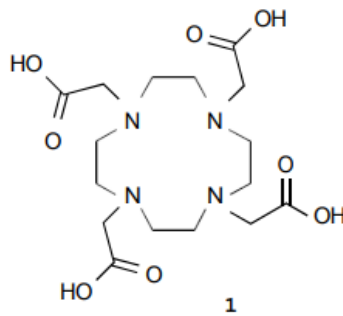
a = constante termodinâmica elevada (LogK<sub>ML</sub> > 18), composto mais estável.

**a) DOTA** (Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético)

O DOTA requer temperaturas elevadas para a marcação com praticamente todos os radiometais, mas a sua ampla aplicação, excelente estabilidade in vivo e disponibilidade comercial tornam-no o quelante mais usado até hoje. <sup>51</sup>

O DOTA pode formar complexos com vários íons metálicos trivalentes e apresenta uma elevada afinidade para vários tipos de radionuclídeos, tais como <sup>111</sup>In, <sup>86/90</sup>Y, <sup>44/47</sup>Sc, <sup>212/213</sup>Bi, <sup>68</sup>Ga e <sup>177</sup>Lu. (tabela 3.2) <sup>52</sup> Os complexos de DOTA com vários radionuclídeos apresentam uma constante de estabilidade termodinâmica elevada (tabela 3.2).

Apesar da formação de complexos ocorrer apenas a temperaturas elevadas, uma vez que os radionuclídeos estejam ligados à cavidade do DOTA, os complexos tendem a permanecer estáveis à temperatura ambiente. No entanto, devido ao processo de decaimento radioativo, o núcleo instável do radionuclídeo pode-se desintegrar, resultando na libertação do radiometal do complexo. Isso reduz a concentração do complexo metálico no organismo, uma vez que, a reação de complexação inversa, na qual o metal se liga novamente ao DOTA, não pode ocorrer à temperatura ambiente devido à cinética desfavorável do processo. <sup>52</sup>

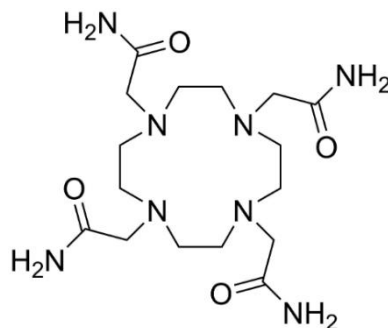


**Figura 3.5** - Estrutura do quelante DOTA. <sup>68</sup>

**b) TCMC** (1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético-amida)

Embora o DOTA tenha sido usado com sucesso com o <sup>212</sup>Pb em tratamentos de radioterapia interna seletiva de leucemias e linfomas, a sua lenta cinética de marcação e propriedades de estabilidade não foram ideais. A substituição dos braços doadores de ácido carboxílico do DOTA por braços amida deu origem ao quelante TCMC, que demonstrou ser o melhor quelante disponível para <sup>212</sup>Pb. <sup>51</sup>

O complexo de <sup>203</sup>Pb com DOTA dissocia-se quando exposto a um pH de 7, o que representa um potencial risco de radiotoxicidade em processos metabólicos. O processo de radiomarcção com <sup>203</sup>Pb foi realizado a uma temperatura de 37° e um pH entre 5,0 e 6,5 por um período de 30-60 minutos. A formação do complexo de <sup>203</sup>Pb com TCMC resultou numa maior estabilidade em ambientes ácidos, especialmente em pH igual ou inferior a 3,5. <sup>54, 55</sup>



**Figura 3.6** - Estrutura do quelante TCMC. <sup>69</sup>

### c) Análogos de somatostatina acoplados a DOTA

O DOTATATE ([Tyr<sup>3</sup>,Thr<sup>8</sup>]-octreótido-DOTA), o DOTANOC ([NaI<sup>3</sup>]-octreótido-DOTA) e o DOTATOC ([Tyr<sup>3</sup>]-octreótido-DOTA) são exemplos de DOTA acoplado a um análogo da somatostatina. <sup>56</sup>

O DOTATATE e o DOTANOC apresentam uma elevada afinidade para o recetor da somatostatina, sendo que a elevada afinidade *in vitro* do DOTANOC leva a uma maior captação nos tecidos normais e, portanto, a um aumento da dose no corpo inteiro. <sup>57, 58</sup>

O DOTATOC também possui uma forte capacidade de se ligar aos recetores de somatostatina, é altamente hidrofílico e tem capacidade de formar complexos estáveis com os radioisótopos <sup>111</sup>In e <sup>90</sup>Y. O DOTATOC demonstrou ter boas propriedades farmacocinéticas, comprovadas pelo rápido desaparecimento da substância no sangue e pela sua rápida eliminação através da urina. <sup>59</sup>

Os radiomarcadores DOTATATE, DOTATOC e DOTANOC são atualmente muito utilizados no tratamento de tumores neuroendócrinos devido à sua elevada estabilidade e propriedades farmacocinéticas e de biodistribuição favoráveis. <sup>60</sup>

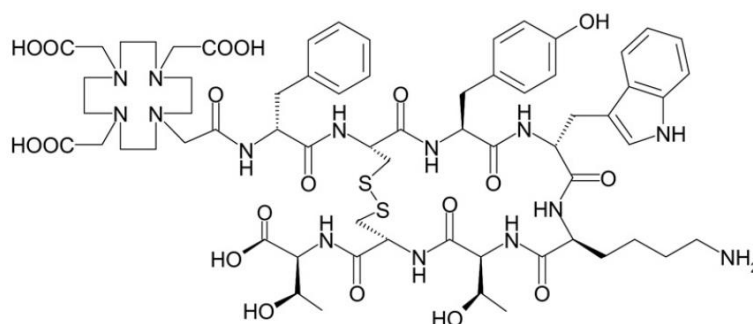


Figura 3.7 - Estrutura do quelante DOTATATE. <sup>70</sup>

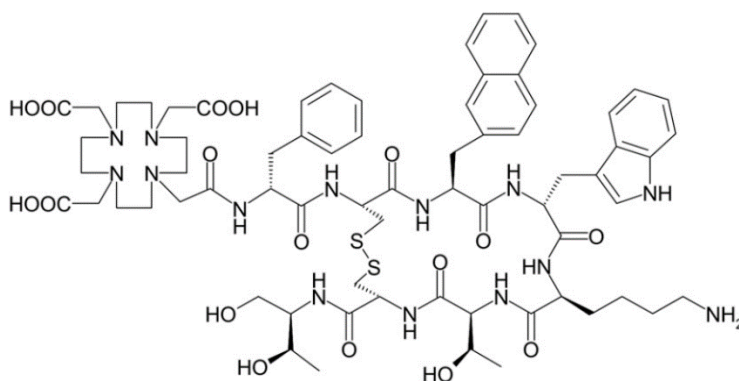


Figura 3.8 - Estrutura do quelante DOTANOC. <sup>70</sup>

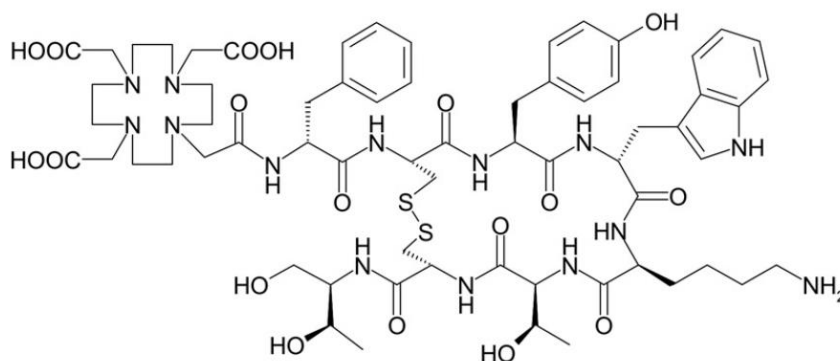


Figura 3.9 - Estrutura do quelante DOTATOC. <sup>70</sup>

**d) DTPA** (ácido dietilenotriamino-pentacético)

O DTPA é um quelante acíclico octadentado muito usado no campo da radiofarmácia. Possui a capacidade de se coordenar com vários radioisótopos, incluindo o <sup>111</sup>In, <sup>90</sup>Y, <sup>177</sup>Lu, <sup>64</sup>Cu e <sup>68</sup>Ga. Essa coordenação ocorre devido a cinco átomos de oxigénio provenientes dos grupos carboxilato que perdem os seus prótons e três átomos de nitrogénio dos grupos de amina terciária.

Assim como outros quelantes acíclicos, o DTPA é capaz de formar complexos com radioisótopos em condições normais de temperatura (cerca de 25°C) e em ambiente ligeiramente ácido, com pH entre 4,5 e 5,5. Esse processo ocorre em poucos minutos, resultando na formação de complexos estáveis com radioisótopos. Essa estabilidade é indicada por um valor de LogK<sub>ML</sub> mais elevado, o que significa que a ligação entre o DTPA e o radioisótopo é forte e duradoura. <sup>49, 51</sup>

Os quelantes acíclicos, como o DTPA, muitas vezes enfrentam desafios de estabilidade dentro do corpo devido à tendência dos seus complexos com radioisótopos se dissociarem ou sofrerem trocas com outras moléculas no ambiente biológico. Em comparação com quelantes macrocíclicos como o DOTA e o NOTA, o DTPA geralmente não mantém a estabilidade, o que requer o desenvolvimento de variações ou derivados do DTPA para melhorar as suas propriedades de ligação com radioisótopos e, assim, aumentar a eficácia em aplicações radiofarmacêuticas. <sup>61</sup>

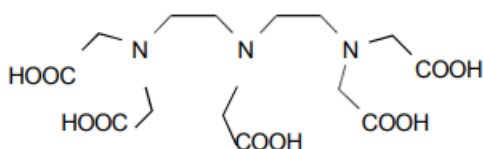


Figura 3.10 - Estrutura do quelante DTPA. <sup>71</sup>

e) **NOTA** (ácido 1,4,7-triazaciclononano-1,4,7-triacético)

Um exemplo notável de um quelante macrocíclico poliaminocarboxilato é o NOTA. Este é um tipo de BFCA que possui uma cavidade de ligação relativamente pequena, tornando-o adequado para a ligação a radioisótopos de menor tamanho, como o gálio e o cobre. <sup>62</sup> É amplamente reconhecido como o padrão-ouro na radiomarcagem com <sup>68</sup>Ga, devido à sua excelente estabilidade em ambiente biológico e à sua capacidade de formar complexos de forma rápida e fácil a temperatura ambiente e em condições de pH entre 4,0 e 5,5 durante um período de 30 a 60 minutos. <sup>51</sup>

O complexo de <sup>68</sup>Ga com NOTA exibe uma geometria de coordenação octaédrica, o que significa que os átomos ao redor do <sup>68</sup>Ga estão organizados de maneira semelhante a um octaedro tridimensional. Esse complexo é altamente estável do ponto de vista termodinâmico, ou seja, a ligação entre o <sup>68</sup>Ga e o NOTA é robusta e resistente a mudanças nas condições ambientais.

Além disso, quando o complexo <sup>68</sup>Ga-NOTA foi testado em estudos in vivo, demonstrou manter uma excelente estabilidade no plasma sanguíneo. Os resultados desses estudos revelaram que a conversão do <sup>68</sup>Ga em complexo <sup>68</sup>Ga-NOTA atingiu uma eficiência de mais de 95% quando realizado a temperatura ambiente e em ambiente com pH 3 em apenas 10 minutos. Isso destaca a eficácia e a rapidez desse processo de complexação. <sup>63, 64</sup>

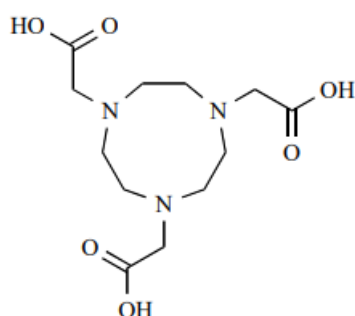
O complexo <sup>68</sup>Ga-NOTA mantém a sua estabilidade no plasma humano por um período de 4,5 horas a uma temperatura corporal de 37°C. Além da sua estabilidade com o <sup>68</sup>Ga, o NOTA também demonstrou ser mais eficaz na formação de complexos com o <sup>64</sup>Cu em comparação com outros quelantes como DOTA, TETA, DTPA e EDTA.

No caso do complexo <sup>64</sup>Cu-DOTA, a taxa de perda de <sup>64</sup>Cu do complexo depende da concentração de íons de cobre (Cu<sup>2+</sup>) e do valor de pH. Aumentos na concentração de Cu<sup>2+</sup> e aumentos no pH aceleram a liberação do <sup>64</sup>Cu do complexo <sup>64</sup>Cu-DOTA. No entanto, liberação do <sup>64</sup>Cu do complexo <sup>64</sup>Cu-NOTA é mínima e não depende significativamente da concentração de Cu<sup>2+</sup> ou do pH, o que demonstra a excelente estabilidade do complexo <sup>64</sup>Cu-NOTA em uma variedade de condições. <sup>65, 66</sup>

O complexo <sup>64</sup>Cu-NOTA apresenta uma constante de estabilidade termodinâmica elevada (LogK<sub>ML</sub> = 21,6). O processo de radiomarcagem desse complexo ocorre à

temperatura ambiente, com um intervalo de pH entre 5,5 e 6,5, levando de 30 a 60 minutos.<sup>67</sup>

Num estudo conduzido por Zhang e colaboradores, comparou-se a estabilidade in vivo entre o complexo  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA e o complexo  $^{64}\text{Cu}$ -NOTA quando conjugados com anticorpos monoclonais. Os resultados obtidos indicaram que o complexo  $^{64}\text{Cu}$ -NOTA demonstrou uma maior estabilidade dentro do organismo, evidenciada por níveis menores de acumulação no fígado, sem comprometer a eficácia do complexo nos órgãos-alvo. Isso realça a vantagem do uso do complexo Cu-NOTA em aplicações médicas devido à sua durabilidade e eficácia no direcionamento específico de órgãos ou tecidos.<sup>67</sup>



**Figura 3.11** - Estrutura do quelante NOTA.<sup>72</sup>

## 4. Imagiologia

### **Radiofármacos usados em Imagiologia**

A utilização de radiofármacos em contextos clínicos, seja para diagnóstico ou terapia, está intimamente ligada às características de decaimento e às propriedades físico-químicas dos radionuclídeos. Isso inclui a energia e o tipo de radiação ou partículas que são emitidas, bem como o tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) do radionuclídeo em questão.

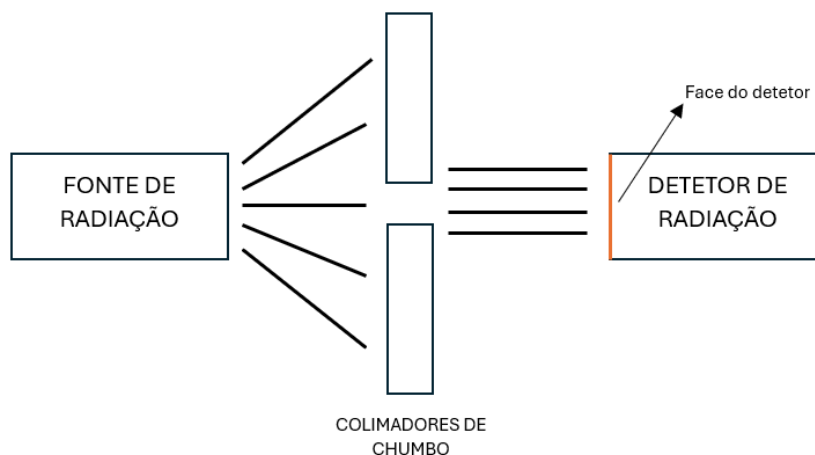
No caso dos radiofármacos destinados ao diagnóstico, é essencial que estes contenham radionuclídeos que emitam radiações eletromagnéticas penetrantes, como radiação gama ( $\gamma$ ) direta ou radiação gama resultante da emissão de pósitrons ( $\beta^+$ ), que possam ser detetadas externamente de modo a possibilitar a visualização dos órgãos ou tecidos específicos que se deseja examinar.<sup>73</sup>

Nos exames de PET e SPECT, uma grande variedade de radionuclídeos tem sido utilizada, abrangendo isótopos que têm desde um curto tempo de meia-vida, como o  $^{11}\text{C}$  ( $t_{1/2} = 20$  minutos), até isótopos com uma meia-vida mais longa, como o  $^{124}\text{I}$  ( $t_{1/2} = 4,2$  dias).<sup>74</sup>

No caso do exame de PET, a detecção é baseada na aniquilação de positrões que ocorre quando um positrão (partícula subatômica com a massa do elétron, mas com carga positiva) colide com um elétron no corpo. Essa colisão resulta na emissão de dois fótons gama em direções opostas, que podem ser detetados pelo equipamento de PET para criar uma imagem. É importante que a resolução das imagens geradas seja aproximadamente de 5 milímetros para garantir resultados úteis, no entanto, esta resolução varia com o radionuclídeo usado porque a distância percorrida pelo positrão até à sua aniquilação depende da energia inicial.

Por exemplo, um positrão emitido pelo radionuclídeo  $^{18}\text{F}$  (que tem uma energia de positrão de 250 keV) desloca-se apenas cerca de 1 milímetro antes de se aniquilar com um elétron, enquanto um positrão emitido pelo radionuclídeo  $^{68}\text{Ga}$  (que tem uma energia de positrão de 830 keV) percorre cerca de 35 milímetros. Deste modo, as imagens PET obtidas com o radionuclídeo  $^{68}\text{Ga}$  têm uma resolução mais baixa em comparação com as obtidas com o  $^{18}\text{F}$ , o que significa que os detalhes são menos nítidos nas imagens produzidas com o  $^{68}\text{Ga}$  devido ao maior deslocamento antes da aniquilação dos positrões.<sup>75,76</sup>

Por outro lado, a SPECT utiliza raios gama produzidos diretamente por um isótopo radioativo para serem posteriormente capturados pelo dispositivo de imagem. Uma característica importante a ser considerada é que os raios gama são individuais, ao contrário dos pares de fótons produzidos na aniquilação de positrões, e, portanto, requerem um método especial de detecção.<sup>77</sup> Para isso, é colocado um colimador de chumbo entre a fonte de radiação e o detetor, que permite que apenas os raios gama que vêm de uma direção perpendicular em relação à face do detetor sejam detetados (Figura 4.1). Isso é essencial para obter informações precisas sobre a localização da fonte de radiação na área de interesse.



**Figura 4.1** - Esquema representativo da detecção de radiação gama.

A energia dos fótons gama que são detetados também é um fator importante a ser considerado, uma vez que fótons de baixa energia, em torno de 70 keV, são fortemente absorvidos e atenuados pelos tecidos do corpo, o que pode resultar em distorções nas imagens obtidas. Por outro lado, se a energia dos fótons for muito alta, a necessidade de colimadores com espessura significativa torna-se impraticável.

Portanto, a escolha do isótopo radioativo é crucial para a imagiologia SPECT. Em geral, isótopos com energia de fótons em torno de 140 keV são preferíveis, pois equilibram a capacidade de penetração nos tecidos com a praticidade da utilização de colimadores. O isótopo  $^{99m}\text{Tc}$  é amplamente utilizado em diagnósticos por SPECT devido a essas características.<sup>78</sup>

## 4.1. Radiofármacos em uso clínico e de potencial interesse

**Tabela 4.1** - Radionuclídeos para fins de diagnóstico.

RADIONUCLÍDEO	$t_{1/2}$	MODO DE DECAIMENTO	ENERGIA (KeV) (% ABUNDÂNCIA)	Referências
$^{99m}\text{Tc}$	6,02 h	$\gamma$	140,5 (89%)	[79,80]
$^{111}\text{In}$	67,3 h	CE	171 (90%); 295 (94%)	[81-83]
$^{18}\text{F}$	109,7 min	$\beta^+$ CE	635 (97%) 1655 (3%)	[84,85]
$^{11}\text{C}$	20,4 min	$\beta^+$	960 (100%)	[86,87]
$^{201}\text{Tl}$	73 h	$\gamma$	135 (3%); 167 (9,4%)	[88]
$^{67}\text{Ga}$	78,3 h	CE $\gamma$	100% 93 (39%); 300 (17%); 185 (21%)	[89,90]
$^{68}\text{Ga}$	68 min	$\beta^+$	890 (90%)	[91,92]
$^{123}\text{I}$	13 h	CE	159 (83%)	[93]
$^{125}\text{I}$	59,4 – 60,2 d	CE	28,5	[94,95]
$^{82}\text{Rb}$	76 s	$\beta^+$	776	[96]
$^{13}\text{N}$	9,97 min	$\beta^+$	492 (100%)	[97]
$^{89}\text{Zr}$	78,4 h	$\beta^+$	395 (23%)	[98]
$^{61}\text{Cu}$	3,3 h	$\beta^+$ CE $\gamma$	1220, 1150 (62%) 940, 560 (38%) 380 (3%)	[99]
$^{64}\text{Cu}$	12,7 h	$\beta^+$ $\beta^-$ $\gamma$	657 (19%) 141 (38 %) 511 (43%)	[100]

### a) Tecnécio-99m

O  $^{99m}\text{Tc}$  é um radioisótopo amplamente utilizado em medicina nuclear, desempenhando um papel fundamental em mais de 85% de todos os estudos de imagem por SPECT, uma vez que apresenta várias características vantajosas.

Primeiro, o  $^{99m}\text{Tc}$  possui uma emissão de energia ideal para detecção precisa no SPECT, com um pico em 140,5 keV, que representa 89% das suas emissões. Além disso, a sua meia-vida é de aproximadamente 6,02 horas, o que é ideal para a preparação conveniente de radiofármacos e significa que o  $^{99m}\text{Tc}$  pode ser utilizado na formulação

de radiofármacos em hospitais ou em instalações de produção centralizada antes de ser administrado aos pacientes. <sup>101</sup>

Outra vantagem importante é a capacidade de formar uma variedade de complexos químicos devido aos seus vários estados de oxidação, o que permite que os radiofármacos sejam projetados para atender às necessidades específicas de diagnóstico, tornando-o extremamente versátil.

Alguns dos complexos de <sup>99m</sup>Tc aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) incluem o [<sup>99m</sup>Tc-MDP] usado em cintigrafias ósseas e [<sup>99m</sup>Tc]Tc-ECD para imagiologia da função cerebral. <sup>79, 80</sup>

O processo de produção do <sup>99m</sup>Tc recorre ao uso de um gerador de tecnécio-99m (<sup>99m</sup>Tc) / molibdénio-99 (<sup>99</sup>Mo). O molibdénio-99 é produzido através da fissão do urânio-235 (<sup>235</sup>U) altamente enriquecido em reatores nucleares. O <sup>99</sup>Mo é então separado na forma de molibdato (<sup>99</sup>MoO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) e imobilizado numa coluna de alumina. Para obter o <sup>99m</sup>Tc, o gerador é eluído com uma solução salina isotónica, resultando na produção do <sup>99m</sup>Tc na forma de pertecnetato (<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>). <sup>102</sup>

O <sup>99m</sup>Tc decai para o tecnécio-99 (<sup>99</sup>Tc), que possui baixa toxicidade devido à sua fraca emissão beta e a uma meia-vida muito longa, o que significa que os resíduos radioativos resultantes do uso do <sup>99m</sup>Tc são relativamente seguros para descarte. <sup>101-103</sup>

Para criar um complexo de <sup>99m</sup>Tc, geralmente são utilizados três componentes: um agente redutor, frequentemente o SnCl<sub>2</sub>, um quelante, como DTPA ou DOTA e um tampão. A solução de <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> em soro fisiológico é adicionada ao frasco contendo esses componentes para formar o complexo de <sup>99m</sup>Tc. <sup>104</sup>

O processo de formação envolve a redução do <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> usando o SnCl<sub>2</sub>, resultando na formação de complexos de Tc(V)-oxo ou -dioxo, que têm uma estrutura piramidal quadrangular ou octaédrica. Entre essas duas estruturas, o complexo com estrutura piramidal quadrangular é preferido devido à sua maior estabilidade no ambiente biológico e à simplicidade de modificação química. <sup>105</sup>

## b) Índio-111

O isótopo  $^{111}\text{In}$  ( $t_{1/2} = 2,8$  dias) é frequentemente utilizado na marcação de células, sendo uma escolha comum quando se deseja realizar imagens por SPECT em oposição à PET. Dois compostos específicos têm-se destacado na marcação de uma ampla variedade de tipos de células:  $[^{111}\text{In}]\text{In}(\text{oxinato})_3$  e  $[^{111}\text{In}]\text{In}(\text{tropolonato})_3$ , sendo o primeiro mais utilizado na prática clínica.<sup>74</sup>

O  $^{111}\text{In}$  é usado como uma fonte de radiação gama para fins de diagnóstico, mas também emite elétrons de baixa energia e tem um curto alcance de distribuição. Quando esses elétrons estão localizados dentro de uma célula ou próximos ao núcleo celular, podem causar danos significativos no ADN da célula, tornando-se altamente tóxicos.

Um estudo comparativo sobre a estimativa de doses de radiação do  $^{111}\text{In}$  revelou que este é absorvido pelas células cancerosas em concentrações cumulativas na faixa de aproximadamente 3,7-9,4 mGy/MBq. Em contraste, no fígado, as concentrações cumulativas de  $^{111}\text{In}$  são muito mais baixas, cerca de 0,6-0,4 mGy/MBq. Os resultados desse estudo indicam que o  $^{111}\text{In}$  tende a acumular-se mais nas células cancerosas em comparação com as células normais e pode induzir um efeito citotóxico específico contra as células cancerosas.<sup>82</sup>

O Índio, assim como o Gálio, apresenta apenas um estado de oxidação estável em solução aquosa, que é +3. No entanto, devido ao seu tamanho relativamente maior, o Índio (III) tem a capacidade de formar complexos com números de coordenação que podem variar de sete a oito. Complexos de índio (III) com quelantes acíclicos como EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) e DTPA (ácido dietilenotriaminopentacético) são altamente estáveis do ponto de vista termodinâmico, uma vez que apresentam uma estrutura tridimensional flexível que permite a inclusão de átomos ou grupos adicionais ao redor do íon metálico.<sup>106</sup>

A produção do  $^{111}\text{In}$  ocorre num reator nuclear e envolve a irradiação de alvos contendo cádmio-112 ( $^{112}\text{Cd}$ ) com neutrões térmicos, resultando na formação de  $^{111}\text{Cd}$  que então decai para  $^{111}\text{In}$  por emissão de raios gama.<sup>105</sup> Alguns radiofármacos à base de  $^{111}\text{In}$  com aplicações clínicas são o  $^{111}\text{In}$ -pentetretotido para imagiologia de tumores neuroendócrinos e a marcação de leucócitos com  $^{111}\text{In}$  para estudar várias condições médicas.

### c) Gálio-67 e Gálio-68

O Gálio ( $\text{Ga}^{3+}$ ) possui um estado de oxidação de +3 em soluções aquosas, e tem um comportamento semelhante ao do  $^{111}\text{In}$ . O ião  $\text{Ga}^{3+}$  é classificado como uma espécie dura, caracterizado por ser um catião pequeno e altamente carregado, com um raio iónico que varia de 0,4 a 0,6 Ångströms. Tende a formar ligações com quelantes que possuem numerosos sítios doadores de oxigénio e/ou azoto, como DOTA e NOTA.<sup>107</sup>

A capacidade do ião  $\text{Ga}^{3+}$  variar o seu número de coordenação de 3 para 6 permite a formação de complexos de geometria octaédrica, que são os radiofármacos mais comuns e estáveis baseados em gálio. No entanto, é importante ter em conta que o gálio é sensível ao pH e hidrolisa-se rapidamente a pH superior a 3, resultando na formação de  $\text{Ga}(\text{OH})_3$  insolúvel. Portanto, a marcação com  $\text{Ga}^{3+}$  geralmente é realizada em condições ácidas, com um ligando intermediário, como citrato ou oxalato, de modo a evitar a hidrólise indesejada do gálio.<sup>108</sup>

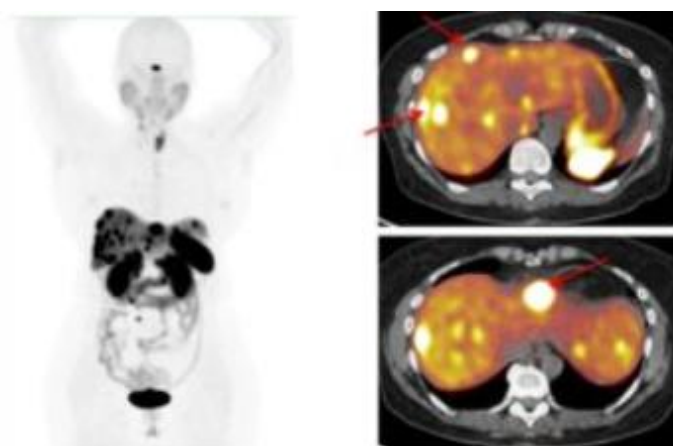
O  $^{68}\text{Ga}$  e o  $^{111}\text{In}$  são utilizados no diagnóstico de inflamações e na visualização de tumores. O gálio (III) ( $\text{Ga}^{3+}$ ) apresenta propriedades semelhantes às do ferro (Fe-III) quando está presente no organismo, pois pode ligar-se à transferrina e à lactoferrina, sendo transportado para áreas de inflamação. Comparativamente ao índio (III), o gálio apresenta vantagens na imagiologia da osteomielite (infecção óssea) e inflamação crónica devido à sua capacidade de se ligar às membranas celulares dos neutrófilos, o que permite uma deteção mais precisa desses processos. Por outro lado, o  $^{111}\text{In}$  é mais adequado para a marcação de péptidos que se ligam aos recetores da somatostatina e de anticorpos direcionados para a visualização de tumores da próstata. Portanto, dependendo da aplicação clínica específica, a escolha entre  $^{68}\text{Ga}$  e  $^{111}\text{In}$  é determinada pelas propriedades de ligação e distribuição de cada isótopo em relação ao alvo a ser investigado.<sup>109</sup>

Vários estudos recentes que investigaram a citotoxicidade do  $^{67}\text{Ga}$  revelaram que para atingir um nível de radioatividade celular que seja capaz de eliminar de 50% a 90% das células de cancro da mama, é necessária uma quantidade de  $^{67}\text{Ga}$  de 1,5 a 6 vezes menor do que a quantidade correspondente de  $^{111}\text{In}$ . Além disso, observou-se que o  $^{67}\text{Ga}$  também causa menos danos no ADN quando o radionuclídeo está separado deste, o que significa que o  $^{67}\text{Ga}$  tem um efeito menor de danos nas células que não são o alvo pretendido. Em resumo, o  $^{67}\text{Ga}$  demonstrou ser mais eficaz na eliminação de células

cancerosas com uma concentração menor e causar menos danos ao ADN das células saudáveis em comparação com o  $^{111}\text{In}$ .<sup>90</sup>

O  $^{67}\text{Ga}$  é produzido num reator nuclear através da irradiação de um alvo de zinco natural ( $\text{natZn}$ ) ou de zinco-68 ( $^{68}\text{Zn}$ ) isotopicamente enriquecido usando reações nucleares, que geralmente envolvem o uso de prótons (p) de alta energia para ativar o alvo de zinco. As reações nucleares típicas incluem:  $^{68}\text{Zn}(p,2n)^{67}\text{Ga}$ , em que os prótons de alta energia colidem com núcleos de  $^{68}\text{Zn}$ , resultando na produção de  $^{67}\text{Ga}$ ; e  $^{67}\text{Zn}(p,n)^{67}\text{Ga}$ , que também envolve prótons de alta energia atingindo núcleos de  $^{67}\text{Zn}$ , produzindo  $^{67}\text{Ga}$  como resultado.<sup>110</sup> O  $^{67}\text{Ga}$  é frequentemente utilizado na detecção de tumores e processos inflamatórios em todo o corpo.

O  $^{68}\text{Ga}$  é gerado através de uma reação nuclear que envolve a irradiação do germânio natural com prótons, traduzida pela reação " $\text{natGa}(p,xn)^{68}\text{Ge}$ ", em que os prótons de alta energia colidem com núcleos de germânio natural, resultando na produção de germânio-68 ( $^{68}\text{Ge}$ ). Após a produção do  $^{68}\text{Ge}$  num reator nuclear, este é absorvido numa coluna que contém uma fase estacionária inorgânica ou orgânica e é frequentemente utilizada para separar o  $^{68}\text{Ge}$  de outros produtos da reação. O  $^{68}\text{Ge}$  é então eluído da coluna usando uma solução de ácido clorídrico (HCl) com concentração de 0,1-1M, de modo a converter o  $^{68}\text{Ge}$  em  $^{68}\text{GaCl}_3$ , que é uma forma química do  $^{68}\text{Ga}$ .<sup>111, 112</sup> Radiofármacos que contêm  $^{68}\text{Ga}$ , muitas vezes ligados a compostos específicos, como o PSA (antígeno específico da próstata), são usados na detecção de cancro da próstata.



**Figura 4.2** - Imagem PET/CT com radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Tumor neuroendócrino do pâncreas com múltiplas metástases hepáticas.<sup>113</sup>

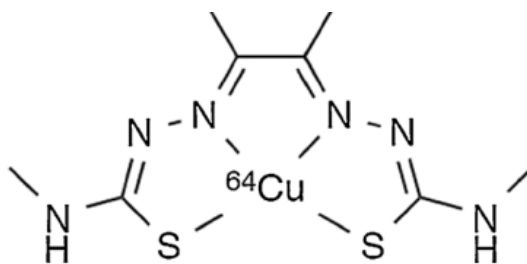
#### **d) Cobre-61 e Cobre-64**

A meia-vida do  $^{61}\text{Cu}$  é mais curta que a do  $^{64}\text{Cu}$ , o que faz com que este último seja o mais utilizado em aplicações de radiodiagnóstico devido à sua maior estabilidade.<sup>114</sup> A química de coordenação do cobre é muito versátil, permitindo que os seus isótopos sejam usados de forma eficaz em radiofármacos. O cobre possui dois estados de oxidação, Cu(I) e Cu(II), e é estável e solúvel em complexos com quelantes como fosfina-P e tioéter-S, que atuam como ligandos fracos. Devido à configuração eletrônica  $d^9$ , os complexos de Cu(II) tendem a ter uma maior probabilidade de se dissociarem dos ligandos em comparação com os complexos de Cu(I), que possuem configurações  $d^{10}$  estáveis. Essa diferença na estabilidade dos complexos de cobre está intimamente relacionada às geometrias possíveis que esses íons podem adotar em solução. Enquanto os complexos de Cu(I), com a sua configuração  $d^{10}$  completa, geralmente exibem geometrias mais regulares e estáveis, como a geometria tetraédrica ou trigonal plana, os complexos de Cu(II), devido à presença de um elétron desemparelhado, podem assumir geometrias mais variadas e distorcidas. Portanto, para manter os complexos de Cu(II) estáveis em solução, são frequentemente utilizados quelantes macrocíclicos que oferecem uma proteção eficaz ao redor do íon metálico, impedindo a sua dissociação dos ligandos e garantindo estabilidade.<sup>115</sup>

Os estudos de citotoxicidade envolvendo o radionuclídeo  $^{64}\text{Cu}$  conjugado a transportadores e quelantes revelaram que a quantidade acumulada de  $^{64}\text{Cu}$  nas células cancerosas foi de 3,1 a 6,0 vezes maior em comparação com as células normais. Esses resultados surgem porque o íon de cobre  $\text{Cu}^{2+}$  é comumente encontrado em soluções aquosas e é estável na forma oxidada. No entanto, dentro do ambiente intracelular, onde as condições redox podem variar, o  $\text{Cu}^{2+}$  pode ser reduzido a  $\text{Cu}^+$ . Esse processo de redução é favorecido pela geometria e características dos ligandos presentes no complexo de cobre e geralmente ocorre devido à presença de agentes redutores, como enzimas redutoras presentes na célula. Uma vez reduzido a  $\text{Cu}^+$ , esse íon de cobre pode interagir com ligandos endógenos presentes no microambiente tumoral, como proteínas, peptídeos ou enzimas, formando complexos estáveis. Essa ligação a ligandos endógenos pode aumentar a afinidade do  $\text{Cu}^+$  pelas células cancerosas, resultando numa maior acumulação do radionuclídeo  $^{64}\text{Cu}$  nas células cancerosas em comparação com as células normais.<sup>114</sup>

O  $^{61}\text{Cu}$  pode ser produzido por meio da reação  $^{61}\text{Ni}(p,n)^{61}\text{Cu}$ , onde o  $^{61}\text{Ni}$  é bombardeado por prótons provenientes de um ciclotrão, o que induz a captura de um próton e transformação em  $^{61}\text{Cu}$ . Por outro lado, o  $^{64}\text{Cu}$  pode ser produzido através da reação  $^{64}\text{Ni}(d,2n)^{64}\text{Cu}$  em que  $^{64}\text{Ni}$  é bombardeado com deutérios (partículas compostas por um próton e um neutrão) e emite dois neutrões (2n), formando  $^{64}\text{Cu}$ , com emissão de fótons gama ( $\gamma$ ) em 43% dos casos. Alternativamente, pela reação  $^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ , o  $^{64}\text{Cu}$  pode ser produzido, bombardeando  $^{64}\text{Ni}$  com prótons, resultando na emissão de um neutrão (n), com emissão de positrões ( $\beta^+$ ) em 19% dos casos. <sup>114</sup>

O complexo  $^{61}\text{Cu}$ -ATSM encontra-se em estudos pré-clínicos para imagiologia da hipóxia tumoral e os complexos  $^{64}\text{Cu}$ -SAR-bisPSMA,  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-Trastuzumab e  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM encontram-se em ensaios clínicos de fase II para imagiologia do cancro da próstata, da mama e do colo do útero ou neoplasia urológica, respetivamente. <sup>99</sup>



**Figura 4.3** - Estrutura química do complexo  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM. <sup>116</sup>

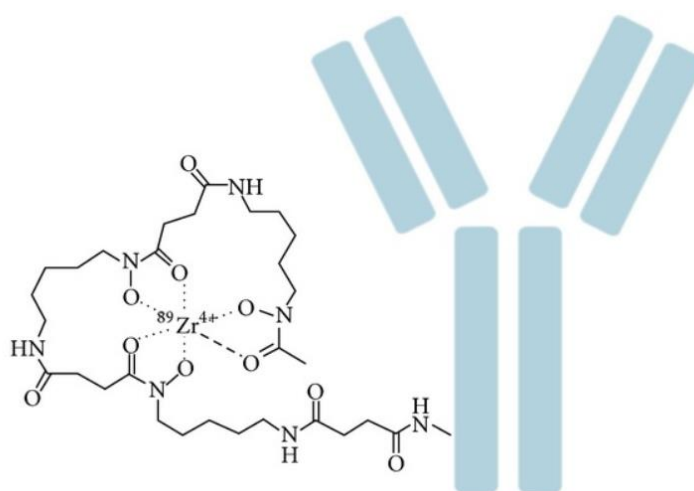
#### e) Zircónio-89

A meia-vida do  $^{89}\text{Zr}$  é de aproximadamente 78,4 horas, o que o torna particularmente adequado para a criação de radiofármacos baseados em anticorpos, que pela sua farmacocinética relativamente lenta, requerem um radionuclídeo com uma meia-vida longa. Além disso, a energia dos positrões emitidos pelo  $^{89}\text{Zr}$  é relativamente baixa, cerca de 395 keV, o que resulta em imagens de alta resolução na PET e torna o  $^{89}\text{Zr}$  mais estável e seguro quando utilizado em aplicações clínicas. Estes aspetos diferenciam-no do  $^{124}\text{I}$ , que emite partículas com diferentes energias, como 723 keV, 1691 keV e 603 keV, o que pode levar a resultados imprecisos nas imagens. No entanto, ao trabalhar com o  $^{124}\text{I}$ , é crucial seguir procedimentos adequados durante a produção

para minimizar o risco associado a fótons de alta energia e penetrantes, que podem afetar negativamente a qualidade das imagens (por exemplo, os fótons de 909 keV).<sup>98</sup>

A reação de transmutação  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  é frequentemente usada para produzir  $^{89}\text{Zr}$ , onde o alvo de  $^{89}\text{Y}$  é irradiado com energias de feixe de prótons de 13-16 MeV. Em energias mais baixas existem reações concorrentes, como a produção de  $^{88}\text{Zr}$  através da reação  $^{89}\text{Y}(p,2n)^{88}\text{Zr}$ , o que destaca a importância de otimizar as condições de irradiação para obter a melhor pureza radionuclídica possível.<sup>117</sup>

Complexos de  $^{89}\text{Zr}$  com Trastuzumab, Lumretuzumab e J951 encontram-se em estudos pré-clínicos para o diagnóstico de vários tipos de tumor e câncros (pâncreas, linfoma, fígado, colorretal, próstata).



**Figura 4.4** - Anticorpo marcado com  $^{89}\text{Zr}$  usando DFO como quelante.<sup>98</sup>

**Tabela 4.2** - Visão geral dos estudos pré-clínicos e clínicos descritos utilizando anticorpos marcados com  $^{89}\text{Zr}$ .<sup>98</sup>

ALVO	TIPO DE TUMOR	VETOR DE SEGMENTAÇÃO
CD147	Pâncreas	059-053
CD20*	Linfoma não-Hodgkin	Ibritumomab tiuxetano
CD44v6*	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço	cmAb U36
EGFR	Múltiplo	Cetuximab
EGP-1	Próstata	hRS7
GPC3	Fígado	$\alpha$ GPC3
ELA1	Colorretal	Panitumunmab
ELA2*	Mama e ovário	Trastuzumab
IGF-1R	Cancro de mama triplo negativo	R1507
MET	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e gástrico	DN30
MN/CA IX	Carcinoma de células renais	cG250
PSMA	Próstata	7E11
PIGF	Fígado	R05323441
VEGF*	Carcinoma espinocelular de mama, cabeça e pescoço e cancro do ovário	Bevacizumab

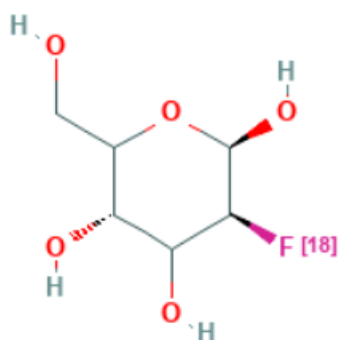
\*Alvos avaliados em estudos clínicos.

#### f) Flúor-18

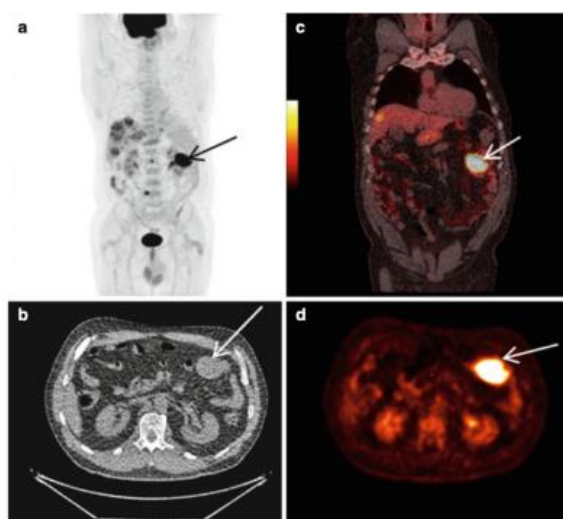
Apesar das vantagens do  $^{68}\text{Ga}$ , como a sua disponibilidade através de um gerador e a possibilidade de formar complexos devido à química de coordenação, o  $^{18}\text{F}$  ainda mantém uma posição preferencial entre os radionuclídeos usados em imagiologia por PET, uma vez que a sensibilidade e a resolução espacial da PET com  $^{68}\text{Ga}$  são inferiores às da PET com  $^{18}\text{F}$ .

O flúor ( $^{18}\text{F}$ ) forma complexos particularmente estáveis com o alumínio devido a uma forte força de ligação de cerca de 670 kJ/mol. Além disso, a ligação Al-F é excepcionalmente estável no ambiente biológico, o que significa que pequenas quantidades do complexo fluoreto de alumínio são bem toleradas pelos organismos. O íon  $\text{Al}^{3+}$  pode formar complexos com até seis ligações coordenadas, desde que o ligando seja apropriado, e, na presença de íões fluoreto, pode formar um complexo ternário (fluoreto-alumínio-quelante). Se a estrutura do ligando permitir, ele tende a assumir uma configuração octaédrica preferencialmente. <sup>118</sup>

A reação nuclear mais utilizada para a produção de  $^{18}\text{F}$  é a reação  $\text{O}^{18}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ , em que o alvo  $^{18}\text{O}$  é bombardeado por prótons num ciclotrão, havendo libertação de um neutrão e conversão em  $^{18}\text{F}$ . A quantidade de  $^{18}\text{F}$  produzida vai depender de fatores como a energia do feixe de prótons (8-19 MeV), a intensidade de corrente do feixe (20-120  $\mu\text{A}$ ) e o tempo de irradiação (30 min – 3h). O radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG é amplamente utilizado na imagiologia de vários tipos de cancro. <sup>119</sup>



**Figura 4.5** - Estrutura química do radiofármaco  $^{18}\text{F}$ -FDG. <sup>120</sup>



**Figura 4.6** - Exemplo de aplicação da PET  $^{18}\text{F}$ -FDG (a e d) na deteção do cancro do cólon recorrente. Deteção de metástases no cólon descendente (setas) e no parênquima hepático. Adaptado de <sup>121</sup>.

## 5. Terapêutica

### 5.1. Radiofármacos seletivos usados em terapêutica

Os radiofármacos usados em terapia contêm radionuclídeos que emitem partículas  $\alpha$ ,  $\beta^-$  ou elétrons Auger, que têm a capacidade de ionizar algumas moléculas constituintes das células alvo, levando à sua destruição.<sup>122</sup> No entanto, para garantir que o tratamento seja eficaz e cause o mínimo de dano possível aos tecidos circundantes, é necessário utilizar moléculas que transportem seletivamente o radionuclídeo para as células alvo.

O radionuclídeo deve ter um período de meia-vida apropriado para a duração do tratamento e emitir partículas com energia e alcance adequados ao tamanho do tumor. Até agora, a maioria dos radiofármacos aprovados para uso clínico contém emissores de partículas  $\beta^-$ . Alguns exemplos desses radionuclídeos incluem o  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{131}\text{I}$  e o  $^{153}\text{Sm}$ .<sup>123</sup>

Em alguns emissores de partículas  $\beta^-$  específicos, como o  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{131}\text{I}$  e  $^{153}\text{Sm}$ , a emissão simultânea de radiação  $\gamma$  pode ser benéfica, uma vez que a emissão de radiação  $\gamma$  possibilita a obtenção de imagens que permitem rastrear como o radiofármaco se distribui no corpo e avaliar os efeitos terapêuticos.

Os elétrons Auger têm uma energia muito baixa (1 a 10 keV) e são gerados quando os radionuclídeos sofrem decaimento por captura de elétrons. Estas partículas apresentam uma LET elevada (4 a 26 keV/m) e o seu alcance no tecido é muito curto, geralmente variando de 1 a 20 micrómetros, o que os torna particularmente adequados para terapias de radiação direcionadas e de precisão.<sup>124</sup>

Os elétrons Auger são emitidos por aproximadamente metade dos radionuclídeos conhecidos que passam por processos de decaimento de captura de elétrons ou conversão interna. Quando um elétron é capturado pelo núcleo de um átomo, origina uma vaga numa camada eletrônica interna desse átomo, e essa vaga será preenchida por um elétron de uma camada mais externa. Durante essa transição entre camadas eletrônicas, ocorre uma diferença de energia que pode ser libertada na forma da emissão de um elétron de baixa energia, que é o elétron Auger.<sup>125</sup> Por um longo período, os elétrons Auger não receberam muita atenção devido à sua energia relativamente baixa, que era considerada insignificante em comparação com a energia total libertada durante os processos de decaimento radioativo. No entanto, foi demonstrado que esses elétrons

têm a capacidade de causar fragmentação de moléculas, o que despertou um crescente interesse no desenvolvimento de compostos que fazem uso desses radionuclídeos, devido ao seu potencial valor em aplicações clínicas para terapias seletivas.<sup>126</sup>

O LET é uma técnica amplamente utilizada para estimar o potencial de danos que uma partícula radioativa pode causar no organismo. Partículas com um LET elevado tendem a libertar radiação ionizante que se espalha rapidamente nos tecidos, causando danos em áreas específicas. Por outro lado, partículas com um LET baixo libertam a sua energia de forma mais gradual, o que lhes permite afetar uma variedade mais ampla de tecidos antes de serem completamente absorvidas.

As partículas  $\beta^-$  têm uma baixa LET e, dependendo da quantidade de energia que possuem, podem percorrer alguns milímetros através dos tecidos onde causam efeitos. Em contraste, as partículas  $\alpha$  e os elétrons Auger possuem uma alta LET, o que resulta num alcance consideravelmente mais curto no tecido em comparação com as partículas beta.<sup>127</sup> Assim sendo, para tratamento de tumores de grandes dimensões os emissores  $\beta^-$  serão mais eficazes, enquanto em metástases e pequenos aglomerados de células tumorais, os emissores de partículas  $\alpha$  ou elétrons Auger são mais adequados.

No caso dos radionuclídeos emissores de elétrons Auger, é crucial que estes estejam localizados muito próximos do alvo terapêutico, que geralmente é o ADN, devido ao alcance limitado desses elétrons. Quando esses radionuclídeos estão localizados no citoplasma, longe do ADN, os elétrons Auger não causam danos letais e o efeito nas células é semelhante ao efeito da exposição a radiação com baixa LET.

No entanto, quando esses radionuclídeos interagem com o ADN, têm o potencial de ser altamente tóxicos para as células, resultando numa significativa redução na sobrevivência celular. O curto alcance desses elétrons Auger minimiza o risco de afetar adversamente células vizinhas, uma vez que a energia libertada é direcionada principalmente para o alvo.<sup>128</sup> Por essas razões, para que os compostos contendo emissores de elétrons Auger sejam eficazes para fins terapêuticos, é fundamental que sejam projetados de forma a atravessar as membranas celulares e serem internalizados no núcleo celular, onde a molécula de ADN está localizada. Dado que a dupla hélice do ADN tem um diâmetro de cerca de 2 nanómetros, a radiação ionizante produzida pelos elétrons Auger é suficiente para induzir quebras nas ligações da cadeia de ADN, causando efeitos citotóxicos.<sup>125</sup>

Os radionuclídeos emissores de partículas  $\beta^-$ , partículas  $\alpha$  e/ou elétrons Auger têm sido utilizados até ao momento em radiofármacos medicinais. Alguns destes radionuclídeos são tratados com maior detalhe a seguir (tabela 5.1).

**Tabela 5.1** - Radionuclídeos para fins terapêuticos.

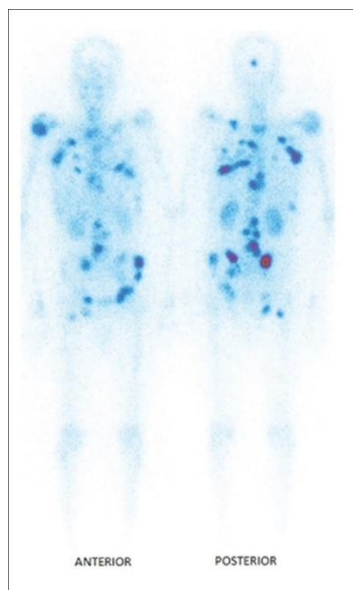
<b>RADIONUCLÍDEO</b>	<b>t<sub>1/2</sub></b>	<b>MODO DE DECAIMENTO</b>	<b>ENERGIA (KeV) (% ABUNDÂNCIA)</b>	<b>Referências</b>
<sup>90</sup> Y	64,10 h	$\beta^-$	2270 (100%)	[129]
<sup>117m</sup> Sn	13,6 d	Transição isomérica (TI)	158,6	[130]
<sup>131</sup> I	8,02 d	$\beta^-$ $\gamma$	606 (89,3%) 364 (81,2%)	[131]
<sup>153</sup> Sm	46,8 h	$\beta^-$	808 (20%);710 (50%)	[132]
<sup>177</sup> Lu	6,73 d	$\beta^-$	498 (78%)	[133]
<sup>225</sup> Ac	10 d	$\alpha$	5793 (18,1%) 5830 (50,7%)	[134]
<sup>186</sup> Re	3,75 d	Captura eletrónica (CE) $\beta^-$	1069 (71%) 930 (22%)	[135]
<sup>188</sup> Re	17 h	$\beta^-$ , $\gamma$	2120 (71,1%)	[135]
<sup>223</sup> Ra	11,44 d	$\alpha$	5979 (100%)	[136]
<sup>166</sup> Ho	26,8 h	$\beta^-$ $\gamma$	1850 (48,8%) 81 (6,6%)	[137]

#### **a) Rénio-186 e Rénio-188**

O <sup>188</sup>Re tem uma meia-vida de cerca de 17h e emite partículas  $\beta^-$  (2120 keV, 71,1%), enquanto o <sup>186</sup>Re tem um tempo de meia-vida mais longo (90h) e também emite partículas  $\beta^-$  (1069 keV, 71%; e 930 keV, 22%), o que resulta numa maior penetração nos tecidos (10-11 mm). Com base nas suas propriedades físicas, os isótopos de <sup>188</sup>Re são boas opções para a radioterapia de tumores malignos. <sup>135</sup>

Com base nos resultados de ensaios clínicos de fase II e em avaliações de dosimetria de radiofármacos marcados com <sup>188</sup>Re, o <sup>188</sup>Re-HEDP demonstrou eficácia significativa no alívio da dor em pacientes com metástases ósseas provenientes de cancro da mama

ou próstata (80% de 15 pacientes), cancro do pulmão (46% de 27 pacientes), cancro renal (50% de 61 pacientes) e cancro hepático (55,56% de 64 pacientes).<sup>138</sup>



**Figura 5.1** - Distribuição típica de  $^{188}\text{Re}$ -HEDP, 24h após a injeção.<sup>138</sup>

Os testes de dosimetria específicos para o  $^{188}\text{Re}$ -HEDP indicam que a dose máxima tolerada foi de 3,3 gigabecquerels (GBq). Além disso, observou-se que a dose absorvida pela medula óssea normal ainda era considerada tolerável, não resultando em toxicidade hematológica. Estes resultados destacam a promissora eficácia terapêutica do  $^{188}\text{Re}$ -HEDP, sugerindo que este pode ser uma opção segura e efetiva para o tratamento de pacientes com metástases ósseas, proporcionando alívio da dor sem causar efeitos adversos significativos na medula óssea.<sup>138</sup>

O  $^{186}\text{Re}$  é produzido em reator nuclear irradiando  $^{185}\text{Re}$  com neutrões pela reação  $^{185}\text{Re}(n, \gamma)^{186}\text{Re}$  ou em ciclotrão através de reações como  $^{186}\text{W}(d, 2n)^{186}\text{Re}$  e  $^{186}\text{W}(p, n)^{186}\text{Re}$ . Por outro lado, o  $^{188}\text{Re}$  pode ser produzido tanto por gerador  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  ou pela reação nuclear  $^{187}\text{Re}(n, \gamma)^{188}\text{Re}$ .<sup>139</sup>

#### **b) Actínio-225**

O actínio-225 [ $t_{1/2} = 10$  d; emissão  $\alpha$  5793 keV (18,1%), 5830 keV (50,7%)] é produzido tanto a partir do decaimento do urânio-233 quanto da transmutação do neutrão do rádio-226 por meio de várias etapas de decaimento. O  $^{225}\text{Ac}$  é utilizado em

ensaios clínicos, sendo produzido em instalações nos Estados Unidos e na Alemanha a partir do urânio-233, e o armazenamento a longo prazo ocorre no Oak Ridge National Laboratory (ORNL), nos Estados Unidos.<sup>140</sup>

O  $^{225}\text{Ac}$  apresenta um evento de recuo (Figura 5.2) quando complexado com um certo BFCA. Para superar esse problema, várias técnicas têm sido utilizadas. A primeira abordagem envolve o uso de nanocarregadores, como zeólitos ou lipossomas, que têm a capacidade de conter os produtos de recuo, ajudando a controlar a liberação de partículas alfa e minimizar os efeitos colaterais decorrentes do recuo.<sup>141</sup>

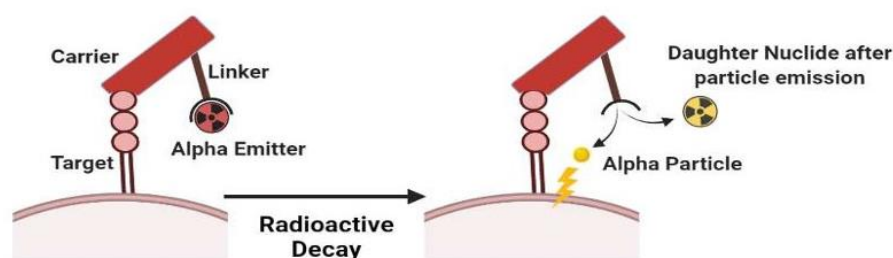
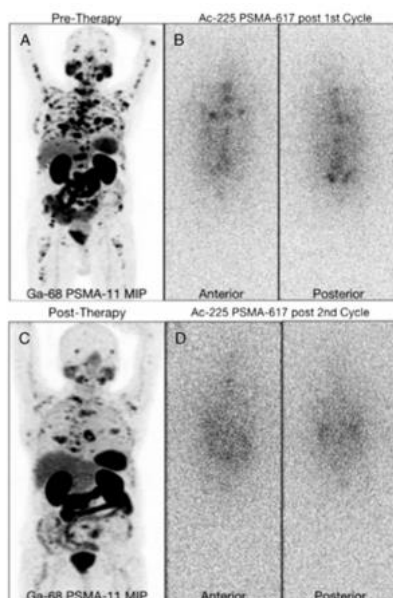


Figura 5.2 - Evento de recuo de  $^{225}\text{Ac}$ .<sup>23</sup>

A segunda estratégia concentra-se em garantir que o radiofármaco seja rapidamente absorvido pelas células tumorais, o que significa que o composto é projetado de forma a direcionar especificamente o  $^{225}\text{Ac}$  para as células cancerígenas. Para tal, desenvolveu-se radiofármacos conjugados a anticorpos que permitem direcionar as partículas alfa para as células cancerígenas de maneira mais precisa. Além disso, é crucial que qualquer material residual não absorvido seja eliminado rapidamente do organismo para evitar danos a tecidos saudáveis.

A terceira abordagem envolve a administração direta de radionuclídeos emissores alfa no tecido tumoral ou na sua proximidade. Um exemplo desse método foi observado em ensaios clínicos de Fase I, nos quais o radiofármaco  $^{213}\text{Bi}$ -DOTA-substância P" foi injetado localmente em gliomas, oferecendo uma abordagem direcionada e localizada para o tratamento.<sup>142</sup>

A primeira experiência clínica com  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 demonstrou atividade antitumoral promissora contra o cancro da próstata num período de 10-15 meses e remissões completas em aproximadamente dez por cento dos pacientes. No entanto, sem ensaios comparativos não há comprovação se, aplicado em situações clínicas idênticas, o  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 é mais eficientemente do que  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 ou vice-versa.<sup>134</sup>



**Figura 5.3** - Imagem  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 x  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617.  
 Fonte: VATSA et al., (2020).

### c) **Yttrio-90**

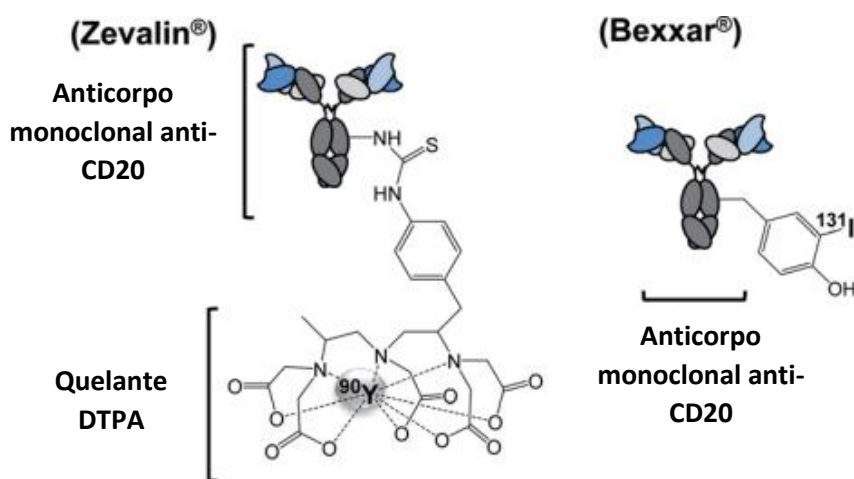
O  $^{90}\text{Y}$  é produzido bombardeando  $^{89}\text{Y}$  com neutrões num reator nuclear. O  $^{90}\text{Y}$  tem uma meia-vida de aproximadamente 2,67 dias e emite principalmente partículas  $\beta^-$  com alta energia (2270 KeV), além de emitir pequenas quantidades de partículas  $\beta^+$  e radiações gama, capazes de penetrar tecidos até 11 mm. Devido à emissão de partículas beta de alta energia pelo  $^{90}\text{Y}$ , a radiação não só atinge o alvo desejado, mas também se propaga rapidamente para os arredores das células-alvo. Cerca de 90% dessa radiação é absorvida num percurso de 5 mm, o que equivale a aproximadamente 100 a 200 células. As partículas beta emitidas pelo  $^{90}\text{Y}$  têm o potencial de perturbar diretamente a integridade das células, causando danos à estrutura do ADN que podem ser irreparáveis. Por outro lado, também podem ter um efeito indireto nas células ao aumentar a quantidade de radicais livres tóxicos no citosol. Esses radicais livres são espécies quimicamente reativas que, em excesso, podem danificar as células, contribuindo para o chamado "efeito secundário da radiação". Esse efeito secundário envolve a geração de radicais livres tóxicos que podem causar danos celulares adicionais, levando a consequências como stress oxidativo e perturbações no equilíbrio celular. <sup>143</sup>

O Ítrio tem uma afinidade significativa pelo osso e pelo fígado, mesmo sem a ligação a um agente quelante. No entanto, é crucial o uso de quelantes macrocíclicos, de forma a controlar e direcionar a sua ligação, formando complexos estáveis e controlando as

suas interações biológicas. O ítrio é notavelmente grande, com um raio iônico de 6-9 Å, permitindo a formação de complexos com números de coordenação de 7 e 10. O DOTA, um quelante octadentado específico para lantanídeos, é uma escolha particularmente eficaz para o ítrio (III) devido à sua combinação quase ideal.<sup>144</sup>

Uma alternativa para a produção de ítrio-90 é a utilização de um reator nuclear, onde ocorre a reação  $^{90}\text{Zr}(n,p)^{90}\text{Y}$ . Após a irradiação, o material inicial de zircônio (Zr) é removido por meio de ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) e ácido mandélico, resultando numa solução que contém tanto o produto secundário  $^{90}\text{Y}$  mas também outros produtos resultantes da degradação e impurezas. Para separar o produto de interesse,  $^{90}\text{Y}$ , utiliza-se um processo de retenção numa coluna catiónica DOWEX, que permite obter o produto com a pureza desejada e a atividade específica necessária.<sup>144</sup>

Em 2002, a FDA aprovou a utilização de  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab (Zevalin) e  $^{131}\text{I}$ -tositumomab (Bexxar) para utilização no tratamento do linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B. O Zevalin e o Bexxar têm como alvo o antígeno CD20, que se encontra expresso em mais de 90% no LNH.<sup>145</sup> Comparado com as terapias convencionais, o Zevalin e o Bexxar demonstraram melhorar significativamente as taxas de resposta e as taxas de remissão em pacientes com LNH de células B, e por terem como alvo específico o CD20, causam menos danos às células saudáveis do corpo, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos.



**Figura 5.4** - Representação esquemática dos radioimunoconjugados aprovados: Zevalin (a) e Bexxar (b).<sup>146</sup>

#### d) Lutécio-177

Na aplicação de radionuclídeos para fins terapêuticos, o  $^{177}\text{Lu}$  está agora a tornar-se o líder de mercado. O  $^{177}\text{Lu}$  ( $t_{1/2} = 6,7$  d) é um emissor de  $\beta^-$  (498 keV, 78%),  $\gamma$  (113 keV, 6%) e (208 keV, 10%).<sup>133</sup>

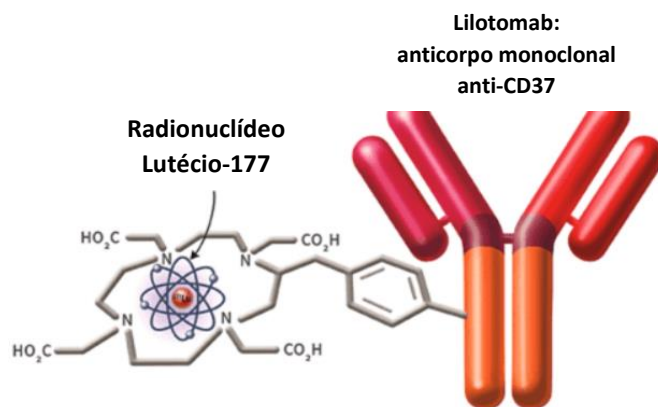
O  $^{177}\text{Lu}$  pode ser produzido através de um método direto ou indireto. No método direto, o alvo inicial é enriquecido com  $^{176}\text{Lu}$ , que é então irradiado com neutrões para produzir diretamente o  $^{177}\text{Lu}$ . No método indireto, utiliza-se o isótopo de  $^{176}\text{Yb}$  como alvo, e após a irradiação, é necessário realizar uma separação química para obter o  $^{177}\text{Lu}$  puro, removendo o excesso de itérbio.<sup>147</sup>

Em 2018, o [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-DOTATATE (Lutathera) foi aprovado pela FDA para o tratamento de tumores neuroendócrinos. Estudos de Holis Abdul et al, no âmbito da Terapia de Radionuclídeos Dirigida a Recetores Peptídicos (PRRT) com o radiofármaco [ $^{90}\text{Y}$ ] Y-DOTATATE, combinado com o [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-DOTATATE, mostraram que os efeitos secundários raros incluem danos nos rins (lesão renal) e supressão da medula óssea (mielossupressão). A dose considerada aceitável para PRRT é de 2 Gy (Gray), uma unidade de medida de dose absorvida de radiação, que é um indicativo da quantidade de radiação administrada durante a terapia e é uma referência importante para garantir que o tratamento seja eficaz na destruição das células cancerígenas, mas ao mesmo tempo, minimizando os efeitos colaterais prejudiciais às células saudáveis, especialmente aquelas relacionadas com a hematopoiese.<sup>148</sup>

Os ligandos policarboxilatos, como DOTA, NOTA, NODAGA, DTPA e DOTRP, foram identificados como a escolha mais eficaz para desenvolver um Quelante de Formação de Complexos Bifuncionais (BFC) capaz de se ligar ao isótopo radioativo  $^{177}\text{Lu}$ , resultando num radioconjugado com estabilidade adequada em solução aquosa e em condições biológicas, o que é essencial para a marcação com  $^{177}\text{Lu}$ .

As ligações químicas formadas pelo ião  $\text{Lu}^{3+}$  têm uma natureza fortemente iónica. Para alcançar uma coordenação estável, são necessários elementos doadores "duros" com carga negativa (ex. oxigénio). Os átomos de oxigénio negativamente carregados nos ligandos policarboxilatos desempenham um papel crucial ao estabelecer uma ligação iónica forte com o ião lantanídeo ( $\text{Lu}^{3+}$ ). Esse processo é fundamental na redução da entalpia, tornando a formação do complexo termodinamicamente favorável.

O Betalutin encontra-se em estudos clínicos para determinar a sua segurança e eficácia em pacientes com LNH de células B. Utiliza um anticorpo monoclonal para se ligar à proteína CD37, encontrada nas células cancerígenas. Após a ligação ao CD37, o Betalutin liberta radiação beta que danifica o ADN das células cancerígenas, levando-as à morte celular. Se o Betalutin demonstrar ser seguro e eficaz em estudos clínicos adicionais, pode oferecer uma opção terapêutica promissora com menos efeitos colaterais que os tratamentos convencionais.



**Figura 5.5** - Estrutura do conjugado anticorpo-radionuclídeo  $^{177}\text{Lu}$ -Tetraxetan-Tetulumab (Betalutin™). <sup>150</sup>

### e) Samário-153

O  $^{153}\text{Sm}$  tem como propriedades físicas a emissão  $\beta^-$  de 710 keV (50%) e 808 keV (20%) e uma emissão gama de 103,2 keV (28%). As partículas beta do  $^{153}\text{Sm}$  podem penetrar nos tecidos moles até uma distância máxima de 3 mm e podem penetrar nos ossos até 1,7 mm, pelo que é utilizado para reduzir a dor óssea. <sup>131</sup> O radiofármaco  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP é amplamente utilizado como uma opção paliativa no tratamento da dor associada a metástases ósseas. É gerado em reator nuclear através da ativação de neutrões em alvos contendo uma quantidade enriquecida do isótopo  $^{152}\text{Sm}$ . <sup>151</sup>

## 6. Radiotoxicidade com base no contexto clínico

A administração de radiofármacos para diagnóstico e tratamento apresenta desafios relacionados com a toxicidade, associados às doses de radiação envolvidas. Apesar dos registos de segurança existentes, alguns fatores podem contribuir para a toxicidade dos radiofármacos, tal como a instabilidade in vivo, a penetração tumoral inadequada, uma depuração circulatória mais lenta e a possibilidade de acumulação em locais não

específicos. Portanto, a atenção a esses aspectos é essencial para garantir a eficácia desejada e minimizar potenciais efeitos adversos. A instabilidade pode surgir quando os radiofármacos são marcados com radiometais, como o  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  e  $^{64}\text{Cu}$ . A preocupação principal reside na toxicidade in vivo do radiometal livre, destacando a necessidade de uma cuidadosa consideração do design para minimizar a liberação de radiometais do agente quelante. Em certas situações, a rápida degradação do radiofármaco pode levar à acumulação não específica do radionuclídeo, causando um aumento da radiação de fundo que, por sua vez, diminui a sensibilidade da imagem.<sup>152</sup> Diversos fatores externos e internos podem influenciar a distribuição dos radiofármacos no organismo, tais como, transfusões sanguíneas, eliminação pelos rins, a formulação do radiofármaco e a presença de uma concentração significativa num local específico.

O Antígeno Específico da Próstata (PSA) é um alvo essencial no desenvolvimento de radiofármacos para a imagem e tratamento do cancro da próstata, devido à sua sobreexpressão em aproximadamente 90-100% dos casos. Moléculas direcionadas ao PSMA são marcadas com radionuclídeos para fornecer radiação específica às células cancerosas da próstata. O anticorpo monoclonal 7E11 foi a primeira molécula aprovada pela FDA para esse fim.<sup>153</sup> Entretanto, é importante notar que o PSMA não está exclusivamente presente no cancro da próstata ou no tecido prostático. A sua expressão estende-se a vários outros tecidos, como glândulas salivares, rins e intestino delgado. As moléculas direcionadas ao PSMA podem ser distribuídas em tecidos saudáveis, causando toxicidade nessas áreas.

Resultados indicam que o uso de anticorpos monoclonais como transportadores podem levar a toxicidade hematológica e na medula óssea, devido ao prolongado tempo de circulação desses anticorpos no organismo. Utilizando pequenas moléculas como transportadoras, a distribuição geralmente ocorre nos rins, glândulas salivares e glândulas lacrimais.<sup>154</sup> Um estudo revelou que, nos rins, cerca de 4,5% dos pacientes apresentaram uma leve nefrotoxicidade. Aproximadamente 30% dos pacientes submetidos à terapia com [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-617 relataram xerostomia leve a moderada, indicando toxicidade nas glândulas salivares. Além disso, foi observada xerostomia moderada a grave após a primeira fase do ensaio clínico do [ $^{225}\text{Ac}$ ] Ac-PSMA-617.<sup>155</sup>

Os recetores de somatostatina, frequentemente sobreexpressos em tumores neuroendócrinos, são alvos essenciais para diagnóstico e tratamento. Os análogos radiomarcados de somatostatina, como o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE e o  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, são

amplamente utilizados na imagiologia funcional com PET. O recetor DOTATOC é direcionado por metais apropriados, como o  $^{90}\text{Y}$  e o  $^{177}\text{Lu}$ , em terapias com radionuclídeos de recetores peptídicos (PRRT). No entanto, o uso do  $^{90}\text{Y}$  em PRRT, devido à sua radiação  $\beta$  de maior energia em comparação com o  $^{177}\text{Lu}$ , pode ser mais eficaz no tratamento de tumores grandes, mas está associado a uma toxicidade significativa na medula óssea e no fígado. O DOTATOC, apesar de ser menos tóxico para as células do parênquima renal em comparação com o DOTATATE, ainda apresenta toxicidade, sendo o  $^{177}\text{Lu}$  considerado mais seguro do que o  $^{90}\text{Y}$  para as células hepáticas e renais em terapias dirigidas a tumores neuroendócrinos.<sup>156</sup>

## 7. Conclusão e Perspetivas Futuras

O cancro é, atualmente, considerado a segunda maior causa de morte em Portugal e, devido à grande diversidade de mecanismos de crescimento e diversas respostas de cada doente às diferentes terapias existentes, o seu tratamento continua a ser um grande desafio nos dias de hoje. Frente à complexidade do tratamento do cancro, a evolução da medicina nuclear exige uma compreensão mais profunda dos radiofármacos.

Com base na pesquisa bibliográfica realizada ao longo desta dissertação, a química de coordenação surge como um fator-chave no desenvolvimento de novos fármacos, bem como na compreensão do seu comportamento *in vivo*.

Ao longo deste estudo, avaliou-se o elevado potencial de diversos radionuclídeos metálicos nesta área da medicina, tanto para diagnóstico quanto para tratamento, e até mesmo para combinar ambas as funções. Esses elementos radioativos, geralmente na forma de iões metálicos, quando combinados com compostos apropriados, possibilitam que a radiação emitida - seja radiação gama resultante da emissão de positrões ou decaimento radioativo, ou radiação beta - atue diretamente no tecido afetado ou próximo a ele. Isso leva a melhores resultados tanto em termos de diagnóstico por imagem quanto de tratamento.

No entanto, a interação complexa entre esses elementos radioativos e os tecidos circundantes requer uma atenção minuciosa para minimizar efeitos colaterais indesejados. Neste ponto, a investigação futura deve-se concentrar em estratégias para

otimizar a relação terapêutica/toxicidade, visando melhorar a segurança e a eficácia dos tratamentos.

A eficácia deste tipo de fármacos colherá certamente benefícios de avanços em técnicas de imagem molecular que proporcionem uma monitorização mais precisa e em tempo real da distribuição dos radiofármacos no organismo. Além disso, o desenvolvimento de novos quelantes e abordagens de modificação molecular podem contribuir para a redução da radiotoxicidade, promovendo uma terapia mais eficaz e segura.

À medida que avançamos no tratamento de tumores com radiações, a integração contínua de conhecimentos multidisciplinares, a colaboração entre investigadores e a adaptação constante às mais recentes descobertas científicas são imperativos. Esta multidisciplinariedade será a chave para a abertura de novos caminhos na procura de soluções inovadoras no combate ao cancro. A análise bibliográfica apresentada nesta tese evidencia a importância da complementaridade de conhecimentos e é um contributo nessa jornada.

## 8. Referências

- 1 OMS | Cancer. Available at: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1) (accessed 11 May 2023)
- 2 I. Yousuf, M. Bashir, F. Arjmand, S. Tabassum, *Coord Chem Rev.* 445 (2021) 214104
- 3 S. Ghosh, Cisplatin: The first metal based anticancer drug, *Bioorg. Chem.*, 2019, 88, 102925.
- 4 What Is Cancer? - National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/aboutcancer/understanding/what-is-cancer> (accessed 9 June 2023)
- 5 Cancer Prevention Recommendations – World Cancer Research Fund International. Available at: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-prevention-recommendations/> (accessed 26 June 2023)
- 6 H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin.* 2021, 71(3), 209-249.
- 7 C. Santucci, G. Carioli, P. Bertuccio, M. Malvezzi, U. Pastorino, P. Boffetta, E. Negri, C. Bosetti, C. La Vecchia, *Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. Eur J Cancer Prev.* 2020, 29(5), 367-381.
- 8 J. Cuzick, *Preventive Therapy for Cancer. Lancet Oncol.* 2017 Aug;18(8): e472-e482.
- 9 OCDE (2023), *Perfil sobre cancro por país: Portugal 2023*, EU Country Cancer Profiles, OCDE Publishing, Paris.
- 10 Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, «Avaliação e monitorização dos rastreios oncológicos organizados de base populacional 2019/2020», Direção-Geral da Saúde (DGS), Lisboa, 2021b.
- 11 OCDE/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde (2021), *Portugal: Perfil de Saúde do País 2021, Estado da Saúde na UE*, OCDE, Paris/ Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde, Bruxelas.
- 12 *The 2019 Global Burden of Disease (GBD) study*, Institute for Health Metrics and Evaluation, 2022.
- 13 Comissão europeia, *Plano Europeu de Luta contra o Cancro*, Comissão Europeia, Bruxelas, 2021.

- 14 S. Nussbaumer, P. Bonnabry, Jean-Luc Veuthey, S, Fleury-Souverain, *Talanta* 85 (2011) 2265-2289.
- 15 Z. Abbas and S. Rehman, An Overview of Cancer Treatment Modalities, *Neoplasms*.
- 16 Katz MHG, Francescatti AB, Hunt KK; Cancer Surgery Standards Program of the American College of Surgeons.
- 17 Médis | O que é a radioterapia? Available at: <https://www.medis.pt/mais-medis/cancro/o-que-e-a-radioterapia/> (accessed 28 June 2023)
- 18 Radiation Therapy for Cancer - National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>. (accessed 29 June 2023)
- 19 B. Rosenberg, L. Vancamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Letts. Nature* 222 (1969) 385-386.
- 20 F. Trudu, F. Amato, P. Vanhara, T. Pivetta, E.M. Pena-Mendez, J. Havel, *J. App. Biomed.* 13 (2015) 79-103.
- 21 T. Lazarevic, A. Rilak, Z.D. Bugarcic, *Eur. J. Med. Chem.* 142 (2017) 8-31
- 22 L. Galluzzi, L. Senovilla, I. Vitale, J. Michels, I. Martins, O. Kepp, M. Castedo, G. Kroemer, *Oncogene* 31 (2012) 1869-1883.
- 23 B. Wangler, R. Schirmacher, P. Bartenstein, C. Wangler, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 11 (2011) 968-983.
- 24 IPO Porto. Documento de Noções Básicas de Radiofarmácia do Serviço de Medicina Nuclear.
- 25 D.C. Kocher, *Radioactive Decay Data Tables*; U.S. Department of Energy
- 26 F.F. Knapp, A. Dash, *Therapeutic Radionuclides Decay with Particle Emission for Therapeutic Applications. Radiopharmaceuticals for Therapy*; Springer: New Delhi, India, 2016; pp. 25-35.
- 27 C. Vanpouille-Box, F. Hindré, *Nanovectorized radiotherapy: a new strategy to induce anti-tumor immunity.* *Front Oncol.* 2012 Oct 10, 2:136.
- 28 H. Murshed, *Biologia da Radiação. Fundamentos de Oncologia de Radiação*; Elsevier: Amesterdão, Países Baixos, 2019; pp. 57-87

- 29 L. Marcu, E. Bezak, B.J. Allen, Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018, 123, 7-20.
- 30 B.J. Allen, C.Y. Huang, R.A. Clarke, Targeted Alpha Anticancer Therapies: update and future prospects. *Biologics* 2014, 8, 255-267.
- 31 A.I. Kassis, Therapeutic Radionuclides: Biophysical and Radiobiologic Principles. *Semin. Nucl. Med.* 2008, 38, 358-366.
- 32 H.A. Holik, T. Uehara, S. Nemoto, T. Rokugawa, Y. Tomizawa, A. Sakuma, Y. Mizuno, H. Suzuki, Y. Arano, Cooperative-mediated synthesis of <sup>67</sup>Ga-labeled purification-free trivalent probes for in vivo imaging of saturable systems. *Bioconjugado Chem.* 2018, 29, 2909-2919
- 33 E. Boros, A.B. Packard, Radioactive Transition Metals for Imaging and Therapy. *Chem. Rev.* 2019, 119, 870-901.
- 34 C.A. Boswell, M.W. Brechbiel, Development of Radioimmuno-therapeutic and Diagnostic Antibodies: An inside-out View. *Nucl. Med. Biol.*, 2007, 34, 757-78
- 35 C. Wu, Diabodies: Molecular Engineering and Therapeutic Applications. *Drug News Perspect*, 2009, 22, 453-8
- 36 C. F. Ramogida, C. Orvig, "Tumour targeting with radiometals for diagnosis and therapy", *Chem. Comun.*, 2013, 49, 4720-4739
- 37 G. Mezo, M. Manea, Receptor-Mediated Tumor Targeting Based on Peptide Hormones. *Exp. Opin Drug Del.*, 2010, 7, 79-96
- 38 K.C. Brown, Peptidic Tumor Targeting Agents: The Road from Phage Display Peptide Selections to Clinical Applications. *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16, 1040-54.
- 39 J.P. Holland, M.J. Williamson, J.S. Lewis, *Mol. Imaging* 9 (2010) 1-20.
- 40 F. Rosch, R.P. Baum, *Dalton Trans.* 40 (2011) 6104-6111.
- 41 D.S. Abou, N.A. Thiele, N.T. Gutsche, A. Villmer, H. Zhang, J.J. Woods, K.E. Baidoo, F.E. Escorcia, J.J. Wilson, D.L.J. Thorek, Towards the stable chelation of radium for biomedical applications with an 18-membered macrocyclic ligand. *Chem Sci.* 2021 Jan 29;12(10): 3733-3742.
- 42 A.K. Renfrew, *Metallomics* 6 (2014) 1324-1335

- 43 A. Hu, J.J. Wilson, Advancing Chelation Strategies for Large Metal Ions for Nuclear Medicine Applications. *Acc Chem Res.* 2022 Mar 15;55(6): 904-915.
- 44 K. Herrmann, M. Schwaiger, J.S. Lewis, S.B. Solomon, B.J. McNeil, M. Baumann, R. Weissleder, Radiotheranostics: A Roadmap for Future Development. *Lancet Oncol.* 2020, 21, 146-156.
- 45 R. Mikolajczak, van der Meulen NP, Lapi SE. Radiometals for imaging and theranostics, current production, and future perspectives. *J Labelled Compd Radiopharm* 2019;62: 615-634.
- 46 L. Marcu, E. Bezak, B.J. Allen, Global comparison of targeted alpha vs targeted beta therapy for cancer: In vitro, in vivo and clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Mar; 123: 7-20.
- 47 H.A. Holik, F.M. Ibrahim, A.A. Elaine, B.D. Putra, A. Achmad, A.H.S. Kartamihardja, *Molecules.* 27 (2022) 3062.
- 48 M. Jamous, U. Haberkorn, W. Mier, Synthesis of Peptide Radiopharmaceuticals for the Therapy and Diagnosis of Tumor Diseases. *Molecules* 2013, 18, 3379-3409.
- 49 S.A. Petrov, N.Y. Zyk, A.E. Machulkin, E.K. Beloglazkina, A.G. Majouga, PSMA-Targeted Low-Molecular Double Conjugates for Diagnostics and Therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 225, 113752.
- 50 N.A. Szewczuk, P.R. Duchowicz, A.B. Pomilio, R.M. Lobayan, Resonance structure contributions, flexibility, and frontier molecular orbitals (HOMO-LUMO) of pelargonidin, cyanidin, and delphinidin throughout the conformational space: application to antioxidant and antimutagenic activities. *J Mol Model.* 2022 Dec 8;29(1):2.
- 51 E.W. Price, C. Orvig, Matching Chelators to Radiometals for Radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 260-290.
- 52 Z. Baranyai, G. Tircsó, F. Rösch, The use of the macrocyclic chelator DOTA in radiochemical separations. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2019, 1, 36-56.
- 53 A. Majkowska-Pilip, A. Bilewicz, Macrocyclic Complexes of Scandium Radionuclides as Precursors for Diagnostic and Therapeutic Radiopharmaceuticals. *J. Inorg. Biochem.* 2011, 105, 313-320.
- 54 S.R. Banerjee, I. Minn, V. Kumar, A. Josefsson, A. Lisok, M. Brummet, J. Chen, A.P. Kiess, K. Baidoo, C. Brayton, et al, Preclinical Evaluation of  $^{203}/^{212}\text{Pb}$ -Labeled Low-

- Molecular-Weight Compounds for Targeted Radiopharmaceutical Therapy of Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2020, 61, 80-88.
- 55 R. Meredith, J. Torgue, S. Shen, D.R. Fisher, E. Banaga, P. Bunch, D. Morgan, J. Fan, J.M. Straughn, Dose escalation and dosimetry of First-in-Human alpha radioimmunotherapy with <sup>212</sup>Pb-TCMC-Trastuzumab. *J. Nucl. Med.* 2014, 55, 1636.
- 56 M. Bauckneht, D. Albano, S. Annunziata, Santo G, Guglielmo P, Frantellizzi V, Branca A, Ferrari C, Vento A, Mirabile A, Nappi AG, Evangelista L, Alongi P, Laudicella R. Somatostatin Receptor PET/CT Imaging for the Detection and Staging of Pancreatic NET: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 16;10(8):598.
- 57 C. Wehrmann, S. Senftleben, C. Zachert, D. Müller, R.P. Baum, Individual patient dosimetry results in peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu DOTA-TATE and <sup>177</sup>Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2007, 22, 406- 416.
- 58 D. Wild, J.S. Schmitt, M. Ginj, H.R. Mäcke, B.F. Bernard, E. Krenning, M. De Jong, S. Wenger, J.C. Reubi, DOTA-NOC, a high affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labeling with various radiometals. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2003, 30, 1338-1347.
- 59 L. Bodei, M. Cremonesi, M. Ferrari, M. Pacifici, C.M. Grana, M. Bartolomei, S.M. Baio, M. Sansovini, G. Paganelli, Long-term assessment of renal toxicity following peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC and <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: The role of associated risk factors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008, 35, 1928.
- 60 E. Fortunati, G. Argalia, L. Zanoni, S. Fanti, V. Ambrosini, New PET Radiotracers for the Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Treat Options Oncol.* 2022
- 61 X. Wang, M.d.G. Jaraquemada-Peláez, C. Rodríguez-Rodríguez, Y. Cao, C. Buchwalder, N. Choudhary, U. Jermilova, C.F. Ramogida, K. Saatchi, U.O. Häfeli, et al. H4octox: Versatile bimodal octadentate acyclic chelating ligand for medicines *Inorganic Chemistry*. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 15487-15500.
- 62 J.D.G. Correia, A. Paulo, P.D. Raposo, I. Santos, Radiometallated Peptides for Molecular Imaging and Targeted Therapy. *Dalton Trans.* 2011, 40, 6144–6167.
- 63 M.I. Tsionou, C.E. Knapp, C.A. Foley, C.R. Munteanu, A. Cakebread, C. Imberti, T.R. Eykyn, J.D. Young, B.M. Paterson, P.J. Blower, et al. Comparison of Macrocyclic and Acyclic Chelators for Gallium-68 Radiolabelling. *RSC Adv.* 2017, 7, 49586–49599.
- 64 I. Velikyan, H. Maecke, B. Langstrom, Convenient Preparation Of <sup>68</sup>Ga-Based PET-Radiopharmaceuticals at Room Temperature. *Bioconjugate Chem.* 2008, 19, 569–573.

- 65 V. Maheshwari, J.L.J. Dearling, S.T. Treves, A.B. Packard, Measurement of the Rate of Copper(II) Exchange for  $^{64}\text{Cu}$  Complexes of Bifunctional Chelators. *Inorg. Chim. Acta* 2012, 393, 318–323.
- 66 V. Kubíček, Z. Böhmová, R. Ševčíková, J. Vaněk, P. Lubal, Z. Poláková, R. Michalicová, J. Kotek, P. Hermann, NOTA Complexes with Copper(II) and Divalent Metal Ions: Kinetic and Thermodynamic Studies. *Inorg. Chem.* 2018, 57, 3061–3072.
- 67 Y. Zhang, H. Hong, J.W. Engle, J. Bean, Y. Yang, B.R. Leigh, T.E. Barnhart, W. Cai, Positron Emission Tomography Imaging of CD105 Expression with a  $^{64}\text{Cu}$ -Labeled Monoclonal Antibody: NOTA Is Superior to DOTA. *PLoS ONE* 2011, 6, e28005.
- 68 National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 121841, Tetraxetan.
- 69 National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Substance Record for SID 482574735, p-SCN-Bn-TCMC.
- 70 W.A. Breeman, E. de Blois, H. Sze Chan, M. Konijnenberg, D.J. Kwekkeboom, E.P. Krenning, (68)Ga-labeled DOTA-peptides and (68)Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives. *Semin Nucl Med.* 2011 Jul;41(4):314-21.
- 71 National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 3053, Pentetic Acid.
- 72 National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 124326, 2-[4,7-Bis(carboxymethyl)-1,4,7-triazonan-1-yl]acetic acid.
- 73 S.M.P. Cunha. Tese de Doutorado. Universidade de Lisboa, 2015.
- 74 D.S. MacPherson, K. Fung, B.E. Cook, L.C. Francesconi, B.M. Zeglis, A Brief Overview of Metal Complexes as Nuclear Imaging Agents. *Dalton Trans.* 2019, 48, 14547-14565
- 75 A. Rahmim, J. Qi, V. Sossi, Resolution Modeling in PET Imaging: Theory, Practice, Benefits, and Pitfalls: Resolution modeling in PET Imaging. *Med. Phys.* 2013, 40, 064301.
- 76 J. Calais, A.U. Kishan, M. Cao, W.P. Fendler, M. Eiber, K. Herrmann, F. Ceci, R.E. Reiter, M.B. Rettig, J.V. Hegde, et al. Potential Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT on the Planning of Definitive Radiation Therapy for Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* 2018, 59, 1714-1721.
- 77 M. Ljungberg, P.H. Pretorius, SPECT/CT: An update on technological developments and clinical applications. *Br. J. Radiol.* 2018, 91, 20160402

- 78 T.J. Wadas, E.H. Wong, G.R. Weisman, C.J. Anderson, Coordinating Radiometals of Copper, Gallium, Indium, Yttrium, and Zirconium for PET and SPECT Imaging of Disease. *Chem. Rev.* 2010, 110, 2858-2902
- 79 A. Boschi, L. Uccelli, P. Martini, A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. *Appl. Sci.* 2019, 9, 2526.
- 80 N. Rahmanian, S.J. Hosseinimehr, A. Khalaj, Z. Noaparast, S.M. Abedi, O. Sabzevari, <sup>99m</sup>Tc-Radiolabeled GE11-Modified Peptide for Ovarian Tumor Targeting. *DARU* 2017, 25, 13.
- 81 T.A. Hope, J. Calais, L. Zhang, W. Dieckmann, C. Millo, <sup>111</sup>In-Pentetreotide Scintigraphy versus <sup>68</sup>Ga-Dotatate Pet: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J. Nucl. Med.* 2019, 60, 1266–1269.
- 82 A.A. Rosenkranz, T.A. Slastnikova, T.A. Karmakova, M.S. Vorontsova, N.B. Morozova, V.M. Petriev, A.S. Abrosimov, Y.V. Khramtsov, T.N. Lupanova, A.V. Ulasov, et al. Antitumor Activity of Auger Electron Emitter <sup>111</sup>In Delivered by Modular Nanotransporter for Treatment of Bladder Cancer with EGFR Overexpression. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 1331.
- 83 S. Lütje, C.M. Van Rij, G.M. Franssen, G. Fracasso, W. Helfrich, A. Eek, W.J. Oyen, M. Colombatti, O.C. Boerman, Targeting Human Prostate Cancer with <sup>111</sup>In-Labeled D2B IgG, F (Ab0) 2 and Fab Fragments in Nude Mice with PSMA-Expressing Xenografts. *Contrast Media Mol. Imaging* 2015, 10, 28–36.
- 84 O. Jacobson, D.O. Kiesewetter, X. Chen, Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Routes. *Bioconjugate Chem.* 2015, 26, 1–18.
- 85 Z.P. Koç, P.Ö. Kara, A. Dağtekin, Detection of unknown primary tumor in patients presented with brain metastasis by F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *CNS Oncol.* 2018, 7, CNS12.
- 86 G. Antoni, The Radiopharmaceutical Chemistry of Carbon-11: Basic Principles. In *Radiopharmaceutical Chemistry*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; pp. 207–220.
- 87 N.S. Goud, A. Bhattacharya, R.K. Joshi, C. Nagaraj, R.D. Bharath, P. Kumar, Carbon-11: Radiochemistry and Target-Based PET Molecular Imaging Applications in Oncology, Cardiology, and Neurology. *J. Med. Chem.* 2021, 64, 1223–1259.
- 88 F.A. Mettler, M.J. Guiberteau, *Essentials of Nuclear Medicine Imaging: Expert Consult—Online and Print*; W B Saunders: London, UK, 2012.

- 89 B. Al-Suqri, N. Al-Bulushi, Gallium-67 Scintigraphy in the Era of Positron Emission Tomography and Computed Tomography: Tertiary Centre Experience. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2015, 15, e338–e343.
- 90 M.F.B. Othman, E. Verger, I. Costa, M. Tanapirakgul, M.S. Cooper, C. Imberti, V.J. Lewington, P.J. Blower, S.Y.A. Terry, In Vitro Cytotoxicity of Auger Electron-Emitting [67Ga]Ga-Trastuzumab. *Nucl. Med. Biol.* 2020, 80–81, 57–64.
- 91 I. Velikyan, 68Ga-Based Radiopharmaceuticals: Production and Application Relationship. *Molecules* 2015, 20, 12913–12943.
- 92 M. Meisenheimer, Y. Saenko, E. Eppard, Gallium-68: Radiolabeling of Radiopharmaceuticals for PET Imaging—A Lot to Consider. In *Medical Isotopes*; IntechOpen: London, UK, 2021.
- 93 B. Frigerio, G. Franssen, E. Luison, A. Satta, E. Seregini, M. Colombatti, G. Fracasso, R. Valdagni, D. Mezzanzanica, O. Boerman, et al. Full Preclinical Validation of the 123I-Labeled Anti-PSMA Antibody Fragment ScFvD2B for Prostate Cancer Imaging. *Oncotarget* 2017, 8, 10919–10930.
- 94 C. Binder, P. Mruthyunjaya, A.C. Scheffler, M.I. Seider, R. Crilly, A. Hung, S. Meltsner, Y. Mowery, D.G. Kirsch, B.S. Teh, et al. Practice Patterns for the Treatment of Uveal Melanoma with Iodine-125 Plaque Brachytherapy: Ocular Oncology Study Consortium Report 5. *Ocul. Oncol. Pathol.* 2020, 6, 210–218.
- 95 B. Suchorska, C. Hamisch, H. Treuer, K. Mahnkopf, R.E. Lehrke, M. Kocher, M.I. Ruge, J. Voges, Stereotactic Brachytherapy Using Iodine 125 Seeds for the Treatment of Primary and Recurrent Anaplastic Glioma WHO III. *J. Neurooncol.* 2016, 130, 123–131.
- 96 N.A. Kostenikov, B.L. Zhuikov, V.M. Chudakov, Y.R. Iliuschenko, S.V. Shatik, V.V. Zaitsev, D.S. Sysoev, A.A. Stanzhevskiy, Application of 82 Sr/82 Rb Generator in Neurooncology. *Brain Behav.* 2019, 9, e01212
- 97 A. Fathala, M. Aboukheir, M.M. Shoukri, H. Alsergani, Diagnostic Accuracy of 13N-Ammonia Myocardial Perfusion Imaging with PET-CT in the Detection of Coronary Artery Disease. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2019, 9, 35–42.
- 98 F.C.J. Watering, M. Rijpkema, L. Perk, U. Brinkmann, W.J.G. Oyen, O.C. Boerman, Zirconium-89 Labeled Antibodies: A New Tool for Molecular Imaging in Cancer Patients. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 203601.
- 99 C. Yip, P.J. Blower, V. Goh, D.B. Landau, G.J.R. Cook, Molecular Imaging of Hypoxia in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015, 42, 956–976.

- 100 A. Niccoli Asabella, G.L. Cascini, C. Altini, D. Paparella, A. Notaristefano, G. Rubini, The Copper Radioisotopes: A Systematic Review with Special Interest to  $^{64}\text{Cu}$ . *Biomed Res. Int.* 2014, 2014, 786463.
- 101 I.M. Costa, N. Siksek, A. Volpe, F. Man, K.M. Osytek, E. Verger, G. Schettino, G.O. Fruhwirth, S.Y.A. Terry, Relationship of in Vitro Toxicity of Technetium-99m to Subcellular Localisation and Absorbed Dose. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 13466.
- 102 H. Qin, W. Shao, The Recent Research Progress on  $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}$  m Generator. *Labeled Immunoass. Clin. Med.* 2016, 23, 949–953
- 103 S.M. Rathmann, Z. Ahmad, S. Slikboer, H.A. Bilton, D.P. Snider, J.F. Valliant, The Radiopharmaceutical Chemistry of Technetium-99m. In *Radiopharmaceutical Chemistry*; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2019; pp. 311–333
- 104 R. Alberto, From Oxo to Carbonyl and Arene Complexes; A Journey through Technetium Chemistry. *J. Organomet. Chem.* 2018, 869, 264–269.
- 105 N. Herrero Álvarez, D. Bauer, J. Hernández-Gil, J.S. Lewis, Recent Advances in Radiometals for Combined Imaging and Therapy in Cancer. *ChemMedChem* 2021, 16, 2909–2941.
- 106 O.S. Terova, Characterization and Inertness Studies of Gallium (III) and Indium (III) Complexes of Dicarboxymethyl Pendantarmed Cross-Bridged Cyclam; University of New Hampshire: Durham, NH, USA, 2008.
- 107 P. Spang, C. Herrmann, F. Roesch, Bifunctional Gallium-68 Chelators: Past, Present, and Future. *Semin. Nucl. Med.* 2016, 46, 373–394
- 108 A. Rahmim, H. Zaidi, PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges. *Nucl. Med. Commun.* 2008, 29, 193–207.
- 109 J.E. Blower, M.S. Cooper, C. Imberti, M.T. Ma, C. Marshall, J.D. Young, P.J. Blower, The Radiopharmaceutical Chemistry of the Radionuclides of Gallium and Indium. In *Radiopharmaceutical Chemistry*; Springer: Cham, Switzerland, 2019; pp. 255–271.
- 110 P. de Andrade Martins, J.A. Osso Jr, Thermal Diffusion of  $^{67}\text{Ga}$  from Irradiated Zn Targets. *Appl. Radiat. Isot.* 2013, 82, 279–282.
- 111 N.P. Meulen, S.G. Dolley, G.F. Steyn, T.N. Walt, H.G. Raubenheimer, The Use of Selective Volatilization in the Separation of  $^{68}\text{Ge}$  from Irradiated Ga Targets. *Appl. Radiat. Isot.* 2011, 69, 727–731.

- 112 I. Velikyan, Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* 2013, 4, 47–80.
- 113 DIMEN. (2023). Imagem PET/CT com radiofármaco  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.
- 114 M. Khosravifarsani, S. Ait-Mohand, B. Paquette, L. Sanche, B. Guérin, Design, Synthesis, and Cytotoxicity Assessment of  $^{64}\text{Cu}$  Cu-NOTA-Terpyridine Platinum Conjugate: A Novel Chemoradiotherapeutic Agent with Flexible Linker. *Nanomaterials* 2021, 11, 2154.
- 115 N. Wu, C.S. Kang, I. Sin, S. Ren, D. Liu, V.C. Ruthengael, M.R. Lewis, H.S. Chong, Promising Bifunctional Chelators for Copper  $^{64}\text{Cu}$ -PET Imaging: Practical  $^{64}\text{Cu}$  Radiolabeling and High in Vitro and in Vivo Complex Stability. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2016, 21, 177–184.
- 116 M. Colombié, S. Gouard, M. Frindel, A. Vidal, M. Chérel, F. Kraeber-Bodéré, C. Rousseau, M. Bourgeois, Focus on the Controversial Aspects of  $^{64}\text{Cu}$ -ATSM in Tumoral Hypoxia Mapping by PET Imaging. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Aug 24;2:58.
- 117 S. Cisternino, E. Cazzola, H. Skliarova, J. Amico, M. Malachini, G. Gorgoni, U. Anselmi-Tamburini, J. Esposito, Target manufacturing by Spark Plasma Sintering for efficient  $^{89}\text{Zr}$  production. *Nucl Med Biol.* 2022, 104-105, 38-46.
- 118 S.J. Archibald, L. Allott, The Aluminium- $^{18}\text{F}$ Fluoride Revolution: Simple Radiochemistry with a Big Impact for Radiolabelled Biomolecules. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 2021, 6, 30.
- 119 F. Ferreira. Tese de Mestrado. Instituto Superior Técnico de Lisboa, 2020.
- 120 National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 3232583,  $^{18}\text{F}$  Fluorodeoxyglucose.
- 121 DIMEN, Medicina Nuclear. PET/CT  $^{18}\text{F}$ -FDG, <https://www.dimen.com.br/petct/pet-ct-18f-fdg/> (accessed 12 December 2023)
- 122 G.B. Saha, “Fundamentals of Nuclear Pharmacy”, 5th edition, Springer-Verlay Inc., 2003, 383pp
- 123 A. Valentini, D. Pucci, A. Crispini, G. Federici, S. Bernardini, “Acridine orange based platinum (II) complexes inducing cytotoxicity and cell cycle perturbation in spite of GSTP1 up-regulation”, *Chem. Biol. Interact.*, 2006, 161, 241-250
- 124 C.F. Ramogida, C. Orvig, Tumour Targeting with Radiometals for Diagnosis and Therapy. *Chem. Commun.* 2013, 49, 4720–4739.

- 125 F. Buchegger, F. Perillo-Adamer, Y. M. Dupertuis, A. B. Delaloye, “Auger radiation targeted into DNA: a therapy perspective”, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.*, 2006, 33, 1352-1363
- 126 A. Crispini, D. Pucci, S. Sessa, A. Cataldi, A. Napoli, A. Valentini, M. Ghedini, “Synthesis and characterization of new transition metal complexes containing DNA intercalators of acridine family”, *New J. Chem.*, 2003, 27, 1497-1503
- 127 G. Ferro-Flores, C. A. Murphy, L. Melendez-Alafort, “Third generation radiopharmaceuticals for imaging and targeted therapy”, *Curr. Pharm. Analysis*, 2006, 2, 339-352
- 128 A. I. Kassis, “Molecular and cellular radiobiological effects of Auger emitting radionuclides”, *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2011, 143, 241-247
- 129 B.J. Tickner, G.J. Stasiuk, S.B. Duckett, G. Angelovski, The Use of Yttrium in Medical Imaging and Therapy: Historical Background and Future Perspectives. *Chem. Soc. Rev.* 2020, 49, 6169–6185.
- 130 M.G. Arno, J. Simon, N. Stevenson, J. Donecker, Anisotropy of the Radiation Field Following Canine Sn-117m Treatment. *Health Phys.* 2021 Aug; 121(2): 150-155.
- 131 C. Shao, Z. Li, C. Zhang, W. Zhang, R. He, J. Xu, Y. Cai, Optical diagnostic imaging and therapy for thyroid cancer. *Mater Today Bio.* 2022 Sep 26;17:100441.
- 132 A. Kasbollah, M.Z.A.M. Amiroudine, J.A. Karim, S.S.A. Hamid, S.A.F.W.S.M. Ghazi, W.A.W. Awang, M.R. Ali, Samarium-153 Production Using (n, $\gamma$ ) Reaction at Triga Puspati Research Reactor. *AIP Conference Proceedings* 2295, 020019 (2020)
- 133 R. AlSadi, O. Bouhali, S. Dewji, M. Djekidel, 177Lu-PSMA Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Mini-Review of State-of-the-Art. *Oncologist.* 2022 Dec 9;27(12): e957-e966.
- 134 C. Kratochwil, U. Haberkorn, F.L. Giesel, 225Ac-PSMA-617 for Therapy of Prostate Cancer. (2020)
- 135 Z. Pourhabib, H. Ranjbar, A.B. Samani, Estimation of Human Dose of 188/186Re-HEDP Cocktail Based on Olinda/Exm and Distribution Data in Rats. *Radiation Protection Dosimetry* (2020), pp. 1–7.
- 136 N. Gupta, A. Devgan, I. Bansal, T.D. Olsavsky, S. Li, A. Abdelbaki, Y. Kumar, Usefulness of Radium-223 in Patients with Bone Metastases. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* 2017, 30, 424–426.

- 137 M. Stella, A.J.A.T. Braat, R. van Rooij, H.W.A.M. de Jong, M.G.E.H. Lam, Holmium-166 Radioembolization: Current Status and Future Prospective. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022 Nov;45(11):1634-1645.
- 138 N. Lepareur, F. Laccueille, C. Bouvry, F. Hindré, E. Garcion, M. Chérel, N. Noiret, E. Garin, F.F.R. Knapp Jr, Rhenium-188 Labeled Radiopharmaceuticals: Current Clinical Applications in Oncology and Promising Perspectives. *Front. Med.* 2019, 6, 132.
- 139 Z. Pourhabiba, H. Ranjbarb, A. Bahrami Samanib, A.A. Shokri, Experimental and theoretical study of rhenium radioisotopes production for manufacturing of new compositional radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot.* 2019, 145, 176-179.
- 140 K. Nagatsu, H. Suzuki, M. Fukada, T. Ito, J. Ichinose, Y. Honda, K. Minegishi, T. Higashi, M.R. Zhang, Cyclotron production of  $^{225}\text{Ac}$  from an electroplated  $^{226}\text{Ra}$  target. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Dec; 49(1):279-289.
- 141 M. Czerwińska, G. Fracasso, M. Pruszyński, A. Bilewicz, M. Kruszewski, A. Majkowska-Pilip, A. Lankoff, Design and Evaluation of  $^{223}\text{Ra}$ -Labeled and Anti-PSMA Targeted NaA Nanozeolites for Prostate Cancer Therapy-Part I. *Materials (Basel).* 2020 Sep 2;13(17):3875.
- 142 D. Cordier, F. Forrer, F. Bruchertseifer, A. Morgenstern, C. Apostolidis, S. Good, J. Müller-Brand, H. Mäcke, J.C. Reubi, A. Merlo, Targeted Alpha-Radionuclide Therapy of Functionally Critically Located Gliomas with  $^{213}\text{Bi}$ -DOTA-[Thi8, Met(O2)11] Substance P: A Pilot Trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010, 37, 1335–1344.
- 143 V. Goffredo, A. Paradiso, G. Ranieri, C.D. Gadaleta, Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) in the Principal Radionuclide Therapies: An Efficacy Correlation between Peptide Receptor Radionuclide Therapy, Radioimmunotherapy and Transarterial Radioembolization Therapy. Ten Years of Experience (1999–2009). *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2011, 80, 393–410.
- 144 F. Rösch, H. Herzog, S.M. Qaim, The Beginning and Development of the Theranostic Approach in Nuclear Medicine, as Exemplified by the Radionuclide Pair  $^{86}\text{Y}$  and  $^{90}\text{Y}$ . *Pharmaceuticals* 2017, 10, 56.
- 145 Ting, G.; Chang, C.-H.; Wang, H.-E. Cancer Nanotargeted Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging and Therapy. *Anticancer Res.* 2009, 29, 4107-4118.
- 146 *Med. Chem. Commun.*, 2014, 5, 408-431
- 147 A. Dash, M.R.A. Pillai, F.F. Knapp Jr, Production of  $(^{177}\text{Lu})$  for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl. Med. Mol. Imaging* 2015, 49, 85–107.

- 148 B. Bober, M. Saracyn, K. Zaręba, A. Lubas, P. Mazurkiewicz, E. Wilińska, G. Kamiński, Early Complications of Radioisotope Therapy with Lutetium-177 and Yttrium-90 in Patients with Neuroendocrine Neoplasms-A Preliminary Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 919.
- 149 R. Ritawidya, H. Wongso, N. Effendi, A. Pujiyanto, W. Lestari, H. Setiawan, T.S. Humani, Lutetium-177-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen-617 for Molecular Imaging and Targeted Radioligand Therapy of Prostate Cancer. *Adv Pharm Bull.* 2023 Nov;13(4): 701-711.
- 150 Antibody-radionuclide conjugates (radioimmunoconjugates) Ebrary. Available at: [https://ebrary.net/185004/health/antibody\\_radionuclide\\_conjugates\\_radioimmunoconjugates](https://ebrary.net/185004/health/antibody_radionuclide_conjugates_radioimmunoconjugates) (Accessed: 24 February 2024).
- 151 S.G. Mishra, D.K. Sawant, A.S. Chindarkar, A.N. Thamke, B. Sanjeev Kumar, A.C. Dey, M.S. Kulkani, Europium radionuclides in samarium-153-Ethylene Diamine Tetramethylene phosphonic acid (<sup>153</sup>Sm-EDTMP) radiopharmaceutical waste. *Appl Radiat Isot.* 2022, 188:110386.
- 152 B.J. Evans, A.T. King, A. Katsifis, L. Matesic, J.F. Jamie, Methods to Enhance the Metabolic Stability of Peptide-Based PET Radiopharmaceuticals. *Molecules* 2020, 25, 2314.
- 153 N. Heynickx, K. Herrmann, K. Vermeulen, S. Baatout, A. Aerts, The Salivary Glands as a Dose Limiting Organ of PSMA— Targeted Radionuclide Therapy: A Review of the Lessons Learnt so Far. *Nucl. Med. Biol.* 2021, 98–99, 30–39.
- 154 M.J. Niaz, J.S. Batra, R.D. Walsh, M.K. Ramirez-Fort, S. Vallabhajosula, Y.S. Jhanwar, Pilot Study of Hyperfractionated Dosing of Lutetium-177-Labeled Antiprostatespecific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 ((<sup>177</sup>Lu)-J591) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncologist* 2020, 25, 477-e895.
- 155 F. Khreish, N. Ebert, M. Ries, S. Maus, F. Rosar, H. Bohnenberger, T. Stemler, M. Saar, M. Bartholomä, S. Ezziddin, <sup>225</sup>Ac-PSMA-617/<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Mar;47(3):721-728.
- 156 S. Mirzaei, M.E. Revheim, W. Raynor, W. Zehetner, P. Knoll, S. Zandieh, A. Alavi, <sup>64</sup>Cu-DOTATOC PET-CT in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Oncol Ther.* 2020 Jun;8(1):125-131.