



Beatriz Montenegro Lima Roque Póvoa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Radiofármacos Inovadores na Terapêutica Oncológica” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Isabel Rebelo, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Capa alterada e disponível em: ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Beatriz Montenegro Lima Roque Póvoa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Radiofármacos Inovadores na Terapêutica Oncológica”
referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Ana Isabel Rebelo, da Doutora Marília João Rocha
e da Professora Doutora Alexandrina Ferreira Mendes e apresentados à Faculdade de Farmácia da
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Beatriz Montenegro Lima Roque Póvoa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011148172, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Radiofármacos Inovadores na Terapêutica Oncológica” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 12 de julho de 2018.

Assinatura

Beatriz Lima Póvoa

Agradecimentos

À Professora Doutora Alexandrina Mendes, minha orientadora, pela constante colaboração e disponibilidade, o meu muito obrigada por toda a dedicação.

À Dr.ª Ana Isabel Rebelo, ao Dr. André Paiva e restante equipa técnica da Farmácia Estádio, por todo o apoio prestado e pelo ótimo estágio que me proporcionaram.

Ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra por me ter acolhido enquanto estagiária e de forma muito especial à Doutora Marília Rocha, pelos ensinamentos que nos transmite e empenho com que organiza e supervisiona o nosso estágio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, instituição que me acolheu nestes 5 anos e que me forneceu ferramentas essenciais.

Aos meus pais, para os quais simples palavras nunca serão suficientes.

Um agradecimento muito especial à minha amiga de sempre, Sara Rio, que me acompanha desde o primeiro dia de escola até ao último. Um muito obrigada por estes 18 anos e em especial aos últimos 5.

Agradeço a todos os amigos que fiz durante estes 5 anos, dos quais saliento a Maria Neto que tornou todo este percurso inesquecível. Ficam as saudades, boas recordações e a certeza de amizades para a vida.

Um agradecimento especial a toda a minha família e aos amigos de sempre, pelo carinho e preocupação que demonstram todos os dias.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	5
Lista de abreviaturas	6
1. Introdução	7
2. Contextualização	7
3. Análise SWOT	8
I. Pontos Fortes.....	8
II. Pontos Fracos	10
III. Oportunidades.....	11
IV. Ameaças.....	13
4. Considerações Finais	14
5. Referências	15
Parte 2 – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	16
1. Introdução	18
2. Análise SWOT	18
I. Pontos Fortes.....	18
II. Pontos Fracos	21
III. Oportunidades.....	22
IV. Ameaças	24
3. Considerações Finais	25
4. Referências	26
5. Anexos	27
Parte 3 – Radiofármacos Inovadores na Terapêutica Oncológica	33
Lista de abreviaturas	34
Resumo	36
Abstract	38
1. Introdução	40
2. Radiofármacos na terapêutica de tumores neuroendócrinos	41
2.1. Tumores Neuroendócrinos (NE).....	41
2.2. Diagnóstico de tumores NE	42
2.3. Terapêutica de tumores NE: considerações gerais.....	43
2.4. A PRRT no tratamento de tumores NE.....	44
2.4.1. Radiofármacos usados em PRRT	44
2.4.2. Efeitos adversos da PRRT	47
I. No Parênquima Renal	47
II. Na Medula Óssea.....	49
III. Outras Reações Adversas.....	49

3. Radiofármacos na terapêutica do cancro da próstata resistente à castração (CPRC)	50
3.1. Cancro da Próstata (CP).....	50
3.2. Diagnóstico do CP.....	52
3.3. Marcadores.....	52
I. PSA.....	53
II. PAP.....	53
3.4. Terapêutica do CPRC com o emissor β^- , ^{177}Lu	54
3.4.1. Opções de ligandos direcionados para o PSMA.....	54
I. Anticorpo anti-PSMA: J591.....	55
II. PSMA-617.....	55
3.4.2. Toxicidade e segurança.....	56
3.5. Tratamento do CPRC com o emissor α , ^{225}Ac	59
3.5.1. Eficácia e segurança.....	60
4. Radiofármaco no tratamento de metástases ósseas de cancro da próstata	61
4.1. Metastização óssea.....	61
4.2. Diagnóstico de metástases ósseas.....	62
4.3. Tratamento de metástases ósseas do cancro da próstata com Rádio 223.....	63
4.3.1. Segurança e Tolerabilidade.....	64
5. Conclusões	66
6. Referências	68

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

O estágio em Farmácia comunitária é de carácter obrigatório e, pessoalmente, considero-o fundamental. Realizei o meu estágio na Farmácia Estádio, entre o dia 11 de setembro e o dia 15 de dezembro de 2017. Durante estes 4 meses fui orientada pela Dr.^a Ana Isabel Rebelo e a restante equipa. O meu estágio funcionou como o mais importante elo de ligação entre a formação académica que tive durante quatro anos e meio e o início da atividade profissional. Foi neste período, sempre com o apoio e motivação da equipa da Farmácia Estádio, que comecei a aplicar e a interiorizar os conhecimentos já adquiridos, contactando diretamente com situações reais que muito me ensinaram, o que resultou numa ótima aquisição de competências profissionais. Foi também neste período que tomei consciência da realidade atual do sector farmacêutico na área da farmácia comunitária e do nosso papel na sociedade como agente de saúde pública. Somos o primeiro profissional de saúde a que o utente recorre quando tem algum problema e somos o último elo entre o utente e o medicamento. Assim, consciencializamo-nos de que o nosso trabalho tem de ser efetuado de forma rigorosa, responsável e com o objetivo primordial da segurança e bem-estar do utente, ou seja, da população.

O meu relatório foi realizado seguindo uma análise SWOT, na qual identifiquei os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que encontrei ao longo do meu estágio curricular.

2. Contextualização

A Farmácia Estádio permaneceu cerca de 50 anos na Rua do Brasil, tendo sido transferida para as novas instalações a 10 de abril de 2006. Esta mudança permitiu alterações no espaço físico e na reorganização interna. A estética do espaço físico, a sua organização e eficácia, a elevada qualidade da equipa, com predomínio de Farmacêuticos, a eficiência do equipamento informático, demonstram o esforço que a Farmácia Estádio desenvolve pela melhoria contínua.

Contextualização da Farmácia Estádio

Localização	Rua D. João III, nº 11, 3030-349, Coimbra
Horário	8:30-20:00 (segunda-feira a sexta-feira) 9:00-19:00 (sábados)
Proprietário	Dr. ^a Ana Isabel Rebelo
Direção Técnica	Dr. ^a Ana Isabel Rebelo
Farmacêuticos	Dr. André Paiva (Farmacêutico grau II Substituto) Dr. ^a Mónica Gomes (Farmacêutica grau V) Dr. Luís Cavaleiro (Farmacêutico grau V)
Técnicas Auxiliares de Farmácia	Maria Edite Dinis (Técnica auxiliar de Farmácia grau I) Dina Rodrigues (Técnica auxiliar de Farmácia grau III)
Contabilidade	Dr. ^a Maria João Domingues Dr. ^a Carolina Cordeiro
Responsável de encomendas	Hugo Travassos
Nutricionista	Dr. ^a Telma Amado
Podologista	Dr. ^a Susana Dias

3. Análise SWOT

I. Pontos Fortes

a) Localização

A Farmácia Estádio tem uma localização privilegiada pois situa-se numa zona residencial, perto de um centro comercial e de diversos serviços de saúde e de ensino. Todos estes fatores fazem com que tenha bastante afluência, tanto de utentes habituais como esporádicos. Assim, permite o contato com uma grande heterogeneidade de utentes, com necessidades e interesses muito distintos, o que me fez desenvolver capacidades de adaptação a cada tipo de situação, tanto a nível de linguagem como de postura e de discurso.

b) Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Antropométricos

A medição de parâmetros como a glicémia, colesterol total e pressão arterial são uma ferramenta essencial para promover a adesão à terapêutica, para acompanhar a evolução da doença e avaliar a eficácia da terapêutica. Com a medição regular destes valores, os utentes

começam a ter confiança na medicação e a ter consciência da sua importância, resultando numa maior adesão. Por outro lado, o registo destes valores permite que o médico tenha acesso a esta informação e avalie melhor a resposta terapêutica.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de realizar dois rastreios externos à farmácia. Um deles teve lugar num evento da SIC, alusivo aos seus 25 anos. O segundo foi realizado durante as inscrições para a meia maratona de Coimbra. Em ambos os rastreios avaliámos a glicémia e a pressão arterial.

c) Plano do Estágio

A Farmácia Estádio proporciona um plano de estágio que se divide essencialmente em 3 partes:

I - No primeiro mês estive na receção de encomendas e gestão de *stocks*. Este período foi essencial na medida em que constituiu o primeiro contacto com os medicamentos e outros produtos. Tanto a nível de nome comercial/DCI, tipos de armazenamento, diferentes dosagens e laboratórios, como a nível da sua distribuição na própria farmácia. Esta fase é bastante útil, visto que, posteriormente, irá melhorar e facilitar o processo de atendimento. Esta tarefa também envolvia grande responsabilidade, uma vez que tinha de verificar prazos de validade, integridade das embalagens, *stocks* e ainda tinha de retificar se os produtos tinham sido pedidos para um utente específico. Para este propósito, a farmácia possuía um local próprio para estas encomendas.

Para além disto, tive oportunidade de realizar entregas ao domicílio em algumas instituições. Gradualmente, comecei a desempenhar mais funções como medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos, organização de lineares e elaboração de material para campanhas e atividades que decorressem na farmácia.

II - Numa segunda fase, observei alguns atendimentos. Este período de introdução do estagiário ao balcão foi bastante importante uma vez que foi aqui que adquiri alguns conhecimentos técnico-científicos necessários para conseguir realizar atendimentos autonomamente. Aprendi a trabalhar com o sistema SIFARMA2000[®], a realizar encomendas diretamente aos fornecedores, a usar o cartão SAÚDA e também a forma como devo orientar o meu atendimento, tanto a nível de postura como de linguagem e discurso.

III - Por último, realizei o atendimento ao doente de forma autónoma, sendo que sempre que surgia alguma dúvida esclarecia-a com qualquer membro da equipa. Esta disponibilidade por parte da equipa da Farmácia, diminuiu o meu receio inicial em relação ao atendimento, permitindo que fosse ficando cada vez mais confiante e independente.

Esta estratificação do estágio é benéfica na medida em que nos permite ter uma aprendizagem gradual com o objetivo de sermos capazes de realizar o melhor atendimento possível e prestar serviços de forma adequada.

d) Equipa e Gestão de Recursos Humanos

A farmácia Estádio conta com uma equipa jovem, mas com elevado nível de formação e sob permanente estímulo por parte da direção técnica. É uma equipa muito simpática e acessível, que tem uma relação muito harmoniosa e é muito proactiva, constituindo uma grande valia na preparação de estagiários.

No dia a dia, cada um é responsável por determinadas funções, o que me permitiu sempre saber quem consultar consoante a dúvida que tinha. Esta distribuição de tarefas traduz-se numa melhor organização interna e minimização de erros.

II. Pontos Fracos

a) Nervosismo inicial

Este estágio curricular é o fim de uma fase de aquisição de conhecimentos de base e marca o início de uma fase prática, onde os podemos aplicar. É uma fase propícia ao nervosismo e ansiedade por parte dos estagiários, devido à sua inexperiência. O facto de usar uma bata específica para estagiários, com uma cor diferente, trouxe algumas vezes desconfiança por parte dos utentes, o que contribuiu para um certo desconforto e receio, nos primeiros dias de atendimento.

Contudo, todos estes sentimentos foram apenas temporários, pois toda a equipa se mostrou bastante compreensiva. Com o passar do tempo, consegui ganhar a confiança dos utentes e também em mim própria e nos meus conhecimentos, passando a pensar mais no utente e nos seus problemas em detrimento da minha própria ansiedade e receio.

b) Vacinação

Em Portugal, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos, nas farmácias comunitárias, é um procedimento legal desde 2008. ¹A Farmácia Estádio presta uma série de serviços aos seus utentes, entre os quais, a administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis. No entanto, por falta de aptidão, não me foi possível colaborar nesta área. Tendo em conta que estagiei numa altura de gripe, eram muitos os

utentes que requisitavam esse serviço. Nos últimos anos, vários portugueses têm sido vacinados nas farmácias, particularmente nesta altura. É sem dúvida um serviço importante, com um grande contributo para a saúde pública e também para o conforto do doente.¹ Penso que se esta é uma função que pode e deve ser prestada pelo Farmacêutico Comunitário, deveríamos ter formação académica para o efeito. Apesar de ter sido realizado um curso de vacinas durante o MICF, este não tem qualquer creditação, o que faz com que não seja válido, para efeitos práticos.

III. Oportunidades

a) Formações

Durante o meu estágio, tive oportunidade de assistir a algumas formações, não só de Dermofarmácia e Cosmética, mas também sobre outros assuntos como a imagem dos Medicamentos Genéricos perante a população.

Em relação á primeira formação, foi bastante interessante, na medida em que consegui alargar os meus conhecimentos técnico-científicos em relação ao tema e também fiquei a conhecer produtos e tecnologias recentes.

Relativamente à formação sobre medicamentos genéricos, tema tão polémico, considero-a bastante útil no sentido em que me proporcionou algumas ferramentas necessárias para melhorar a sua imagem perante a população.

A acrescer a estas formações, como a Farmácia Estádio segue uma metodologia de gestão Kaizen tive oportunidade de assistir a reuniões semanais que interpretei como formações, uma vez que adquiri noções sobre gestão e organização das farmácias. O objetivo de Kaizen é fornecer vantagens competitivas, através, por exemplo, do aumento de produtividade, rentabilização de recursos ou otimização de equipamentos. Esta metodologia de trabalho fornece as estratégias adequadas para que a melhoria contínua seja uma prática constante dentro das farmácias.² Considerei esta oportunidade bastante interessante e vantajosa visto que não temos contacto com esta vertente da farmácia durante o MICF.

b) Entregas ao domicílio

Enquanto tinha um trabalho de *back office*, em que efetuava a entrada das encomendas e a gestão de *stocks*, também tive oportunidade de realizar entregas ao domicílio em algumas instituições. Esta tarefa envolvia não só o transporte, mas também a recolha e organização de toda a medicação pedida. Esta atividade deve ser realizada por pessoal qualificado, no

caso de uma farmácia comunitária, por um farmacêutico. Sempre que forem solicitados MSRM, é obrigatório a apresentação da receita médica.³ Como não tinha conhecimento da possibilidade deste serviço ser prestado por uma farmácia comunitária, o facto de o realizar foi muito interessante e enriquecedor, visto que fiquei a perceber como se processa.

c) Autonomia

A partir da altura em que comecei a desempenhar funções de *front office*, tive sempre o meu próprio código de acesso ao SIFARMA2000® e também a minha própria caixa. Assim sendo, qualquer erro ou discordância que pudesse existir seria apenas da minha responsabilidade. Esta autonomia e responsabilização foram bastante benéficas uma vez que redobraram o cuidado e atenção que tinha e fez-me aprender desde o início a realizar as tarefas da melhor maneira possível, de forma a minimizar possíveis erros.

d) Desenvolvimento de Competências

Apesar do conteúdo programático do MICF ser bastante abrangente, senti dificuldades em algumas áreas.

Em relação a “Produtos Cosméticos”, apesar de termos adquirido noções gerais, existe, no mercado, uma grande variedade de marcas e gamas que desconhecemos e que nos levanta algumas dificuldades no atendimento inicial. Contudo, este estágio permitiu que adquirisse conhecimentos nesta área e que, com o passar do tempo, me sentisse mais confortável neste tipo de atendimentos.

O meu estágio decorreu numa farmácia citadina, contudo as solicitações de “Produtos de Uso Veterinário” foram muito diversas e em certas situações senti dificuldade no atendimento, tendo, com o decorrer do estágio, superado esta situação.

Apesar da minha insegurança inicial nestas áreas, que poderá ter dificultado os primeiros atendimentos, senti que esta não era uma situação condenatória pois fui adquirindo bastantes conhecimentos sobre as áreas que referi anteriormente. Desta forma, apesar das dificuldades iniciais, rapidamente percebi que ao longo destes 5 anos nos forneceram ferramentas bastante úteis, que servem como ponto de partida para a atividade profissional, cabendo a cada um de nós o seu desenvolvimento e aprendizagem contínua.

IV. Ameaças

a) Publicidade

A publicidade de produtos de venda livre pode constituir uma ameaça para o trabalho do farmacêutico, bem como do estagiário. Esta informação, nem sempre correta, divulgada em jornais, anúncios televisivos ou em outros meios de comunicação, faz com que o utente, muitas vezes, a assimile como verdadeira e inquestionável. Assim, quando o utente se dirige à farmácia comunitária, já tem uma ideia fixa do que pretende, dificultando o trabalho do farmacêutico, uma vez que estes utentes estão menos suscetíveis ao aconselhamento. Desta forma, torna-se complicado a permuta do produto pretendido por um mais adequado para o problema em causa. Ao longo do meu estágio, senti que estas situações podem pôr em causa a confiança que o utente tem na farmácia e no próprio farmacêutico, sendo por isso de extrema importância promover o uso racional e responsável do medicamento.

4. Considerações Finais

No decorrer destes 4 meses, apesar de ter sentido algumas dificuldades, senti que evoluí bastante. Esta evolução não foi somente técnico-científica, mas também profissional e pessoal. Penso que este estágio nos proporciona uma amostra do que é efetivamente ser Farmacêutico Comunitário e estar no mercado de trabalho e, também, do compromisso que assumimos com os doentes e o Serviço Nacional de Saúde.

Consciencializei-me de que o nosso trabalho não se cinge a estar ao balcão de atendimento e a dispensar medicamentos, mas vai muito além disso. Temos uma grande responsabilidade e obrigatoriedade de fornecer o melhor serviço possível e a informação mais adequada à população, nunca descurando a vertente humana que também considero essencial.

Termino este estágio com grande satisfação pois tenho consciência de que evoluí bastante a muitos níveis e que estou apta a desempenhar funções de forma independente, consciente e rigorosa, numa Farmácia Comunitária. Contudo, também sei que a aprendizagem será sempre contínua e espero continuar a adquirir conhecimentos e a melhorar as minhas capacidades.

Por fim, quero agradecer a toda a equipa da Farmácia Estádio. Esta Farmácia garante, sem dúvida, uma excelente experiência para os estagiários e contribui de forma inequívoca para a nossa evolução e formação, tanto profissional como pessoal. Estou muito grata, não só por todos os conhecimentos que adquiri, mas também por toda a disponibilidade que demonstraram em momentos de dúvida, pelo auxílio que me deram todos os dias e ainda pela confiança que depositaram em mim, que fez com que eu própria sentisse que era capaz. Muito obrigada!

5. Referências

1. PLÁCIDO GM, GUERREIRO MP. *Administração de Vacinas E Medicamentos Injetáveis Por Farmacêuticos.*; 2015. [Acedido a 5 de janeiro de 2018] Disponível na Internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile1842.pdf.
2. Kaizen Institute Consulting Group. [Acedido a 9 de janeiro de 2018] Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/kaizen-institute.html>.
3. INFARMED, I.P. Dispensa de medicamentos ao domicílio ou através da Internet [Acedido a 12 de janeiro de 2018] Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmacias/servicos-aos-utentes/dispensa_domicilio_internet. Accessed April 4, 2018.

Parte 2

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FH - Farmacêutico hospitalar

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SF - Serviços Farmacêuticos

UCIN - Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

O Centro hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) tem como objetivo a prestação de cuidados de elevada qualidade e diferenciação, promover o ensino, inovação e investigação. Todos estes fatores fazem com que seja um centro de referência em grande número de especialidades.¹

Este centro é constituído por vários polos hospitalares, tais como o Hospital Central, Hospital Geral, Hospital Pediátrico, Maternidades Doutor Daniel de Matos, Maternidade Professor Bissaya Barreto e Hospital Sobral Cid.

Os serviços farmacêuticos do CHUC são dirigidos pelo Dr. José Feio e englobam vários sectores, entre os quais Gestão e Aprovisionamento, Distribuição, Ensaio Clínicos, Farmacotecnia, Farmacocinética e Sector de Auditoria Interna.

O meu estágio teve a duração de 2 meses, com início dia 1 de maio de 2018, altura em que a Doutora Marília Rocha me recebeu e planificou a organização do meu estágio. Durante estes dois meses, estive em dois setores, sempre acompanhada por um farmacêutico.

Neste relatório, irei realizar uma análise SWOT (*Strengths, weaknesses, opportunities and threats*) sobre o meu estágio neste hospital.

2. Análise SWOT

I. Pontos Fortes

a) Plano de Estágio

Desde o primeiro dia que todos os estagiários possuem o seu próprio plano de estágio, onde constam os sectores por onde passarão, o respetivo Pólo, a duração do estágio e ainda as atividades que devem desenvolver em cada um deles. No meu estágio em Farmácia Hospitalar tive oportunidade de desenvolver atividades em dois sectores, Farmacotecnia e Distribuição de Medicamentos.

Durante o primeiro mês estive no sector de Farmacotecnia, tendo passado por todas as unidades que este sector engloba. Este sector destina-se, principalmente, a doentes com necessidades específicas e especiais, à reembalagem de doses unitárias sólidas, a preparações assépticas e estéreis.²

Comecei pela Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) que se localiza no Hospital de Dia de Oncologia e que se destina à validação de todos os protocolos de quimioterapia

prescritos e à preparação de quimioterapia intravenosa. Foi uma experiência bastante enriquecedora porque permitiu que me familiarizasse com alguns protocolos de quimioterapia, procedimentos de manipulação asséptica e procedimentos de segurança. Na terceira semana de estágio, estive no Ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia, local que se destina à cedência de medicação a doentes oncológicos.

De seguida, estagiei na Unidade de Radiofarmácia que se localiza no Serviço de Medicina Nuclear. Este serviço centra-se essencialmente em exames de diagnóstico, utilizando radiofármacos para o efeito. No entanto, existem dois quartos para internamento, no caso de tratamentos também com radiofármacos. Este serviço distingue-se dos outros por aqui se lidar com radiação. É necessário haver proteção radiológica, o que implica que parte das instalações e materiais para manipulação e administração de fármacos contenham metais isolantes, como o chumbo ou tungsténio. Os resíduos de manipulação e dos próprios doentes também são alvo de cuidados especiais, pois necessitam de decair num local próprio e só depois são incinerados.

Na minha última semana no sector de Farmacotecnia, estive na Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e na unidade de Preparação de Fórmulas Magistrais e Oficiais. Na UMIV são preparados manipulados de forma asséptica, como bolsas nutricionais parentéricas, colírios, antifúngicos, enzimas e anticorpos monoclonais. Normalmente os dias têm uma organização específica para a manipulação dos diversos medicamentos, sempre tendo em conta as condições de conservação dos manipulados, o maior benefício para o doente e o mais conveniente para os serviços. Ao longo do dia, observei e realizei validações de prescrições, todos os registos necessários e individualizações de material necessário à preparação.

Na Unidade de Preparação de Fórmulas Magistrais e Oficiais, tive a oportunidade de preparar uma solução oral antifúngica, vulgarmente utilizada em doentes oncológicos, e Sóluto de Lugol, seguindo as orientações das guias de preparação (Anexo I) preenchidas com base nas fichas de produção, presentes nesta unidade.

A segunda parte do meu estágio decorreu no sector de Distribuição, que tem como objetivo validar a prescrição médica, garantir o seu cumprimento, racionalizar a distribuição de medicamentos, garantir a administração correta destes medicamentos, monitorizar a terapêutica e racionalizar os custos.²

Neste período, fui acompanhada pela Dr.^a Rita Crisóstomo e pela Dr.^a Marisa Caetano que se preocuparam sempre em garantir que adquiria os conhecimentos necessários e que tivesse o maior número possível de oportunidades para os adquirir.

É também da competência da Distribuição, atender estupefacientes e hemoderivados e garantir o funcionamento do Ambulatório do Hospital Central. Durante toda a minha permanência na Distribuição, tive possibilidade de acompanhar as minhas tutoras em todas as suas funções, tendo conseguido realizar algumas atividades autonomamente o que me permitiu agilizar processos de atendimento e validação, bem como alargou os meus conhecimentos acerca de como se processam estas mesmas atividades.

Para além disto, durante todo o período de estágio, elaborei um caderno do estagiário, um caso clínico (Anexo II), uma apresentação de um sector da Farmacotecnia (Anexo III), apliquei conceitos de farmacocinética e critérios *start-stop* a validações reais e apresentei às colegas de estágio, sob supervisão da Doutora Marília. Esta faceta do estágio foi bastante enriquecedora e considero-a não só um ponto forte, como também uma oportunidade, visto que permitiu que adquirisse mais conhecimentos e que me concentrasse mais sobre certas áreas.

b) Ambulatório

Os CHUC possuem dois ambulatórios nas suas instalações. Um deles situa-se no Hospital de Dia de Oncologia e destina-se à cedência de medicamentos legislados para cedência em regime de ambulatório. Contudo, esta atividade não se cinge apenas à simples cedência de medicação citotóxica oral e de medicação adjuvante, mas também ao fornecimento de informações importantes, esclarecimento de dúvidas que possam surgir, alguns cuidados a ter, posologia e modo de administração e a ouvir o doente.

No edifício central localiza-se o segundo ambulatório deste hospital que recebe doentes com uma grande variedade de patologias, tais como, escleroses várias, doentes transplantados, seropositivos, doentes com fibrose quística, insuficientes renais crónicos, entre outros. A medicação é cedida com base em legislação específica de cada doença. Para agilizar todo o processo de atendimento, este Ambulatório dispõe de um robot onde está presente a maior parte da medicação.

Para além destes dois ambulatórios principais, os CHUC têm um ambulatório na Maternidade Professor Bissaya Barreto. Aqui, a cedência de medicação é maioritariamente da área oncológica ginecológica.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de passar por todos estes ambulatórios e de me consciencializar da importância que tem esta atividade. De facto, é imperativo que sejam fornecidas todas as informações necessárias e que todas as dúvidas sejam esclarecidas para promover o uso responsável e racional da medicação aqui cedida.

c) Radiofarmácia

A Radiofarmácia é uma área da Farmacotecnia situada no Serviço de Medicina Nuclear, onde são preparados diariamente vários radiofármacos para fins de diagnóstico, maioritariamente. Este serviço desde logo me cativou pelo facto de ser diferente e uma novidade, visto que nunca contactámos com nenhuma vertente de Radiofarmácia ao longo do MICF.

Como é uma área onde se contacta com radioatividade, a manipulação por pessoal não qualificado, tal como os estagiários, é minimizada ao máximo. No entanto, tive oportunidade de simular alguns procedimentos executados por farmacêuticos, no decurso normal do dia. Nesta simulação utilizávamos soluções inócuas em vez de soluções radioativas, para evitar contaminação. Como também constitui uma atividade com a qual os estagiários não estão familiarizados, a manipulação com seringas e protetores de chumbo foi uma experiência proveitosa.

Para além disto, neste Serviço de Medicina Nuclear, é notória a interligação e comunicação entre os vários profissionais de saúde. De facto, neste serviço, estagiei em simultâneo com uma estagiária do curso de Imagem Médica, técnica de diagnóstico, o que me trouxe bastantes benefícios uma vez que me ajudou a interiorizar e compreender alguns exames e mecanismos inerentes a estes exames. Aqui, médicos, farmacêuticos, técnicos de diagnóstico, enfermeiros e assistentes operacionais trabalham em conjunto e consonância com um único objetivo, o bem-estar do doente.

Durante o meu estágio, ainda tive a oportunidade de elaborar protocolos operacionais normalizados de limpeza de camara de fluxo de ar laminar e de controlo de qualidade de um radiofármaco. Realizei autonomamente controlos de qualidade de radiofármacos preparados nesta unidade.

II. Pontos Fracos

a) Tempo de estágio em cada setor

A farmacotecnia engloba uma série de áreas de intervenção, por onde todos os estagiários passam, ao longo de um mês. No entanto, penso que seria mais vantajoso se o estágio em cada área durasse mais do que uma semana. Essa semana é o tempo necessário para nos adaptarmos e adquirirmos certos conhecimentos base, que nos permitiriam realizar atividades, caso o período de estágio fosse alargado.

Para além disso, os Serviços Farmacêuticos do CHUC dispõe de uma série de sectores para além da Farmacotecnia e da Distribuição. Também poderia ser interessante se os estagiários

conseguissem passar por mais sectores, o que nos proporcionaria um conhecimento mais alargado da farmácia hospitalar.

Desta forma, penso que poderia ser ponderado um prolongamento do tempo de estágio em farmácia hospitalar.

b) Intervenção do Farmacêutico Hospitalar (FH)

Uma das funções do FH consiste em efetuar intervenções farmacoterapêuticas e acompanhar o doente, nomeadamente quanto à eficácia e segurança terapêutica.³

No entanto, dado o volume de trabalho e o número limitado de profissionais de saúde, algumas destas funções são descuradas, não apenas pelos farmacêuticos, mas também por outros profissionais.

Durante o meu estágio, apercebi-me que em certas situações o acompanhamento realizado pelos farmacêuticos não era o mais adequado, visto que não dispunham do tempo necessário para uma avaliação com a qualidade e rigor requeridos. Contudo, observei e aprendi, essencialmente, com farmacêuticos que lutam diariamente para oferecer os melhores cuidados farmacêuticos aos doentes.

Penso que o meu estágio teria enriquecido se alguns procedimentos fossem diferentes, tais como, a implementação de reconciliação da terapêutica no momento da alta e uma permanência mais frequente e prolongada dos FH em reuniões e visitas semanais dos serviços de internamento.

Estou solidária com a dificuldade dos dias de hoje em prestar os cuidados e o acompanhamento adequado, mas penso que é essencial tentar mudar o rumo da nossa atuação.

III. Oportunidades

a) UCIN

Uma gravidez normal e saudável dura cerca de 40 semanas. No entanto, cerca de 12% dos recém-nascidos nascem antes do tempo, de forma prematura. A maior parte dos recém-nascidos prematuros, nascem poucas semanas antes do Termo, o que não lhes traz problemas significativos. No entanto, quanto mais prematuramente nascerem, maior a probabilidade e suscetibilidade para complicações que podem mesmo vir a ser fatais.⁴ Deste modo, existem unidades de cuidados intensivos neonatais (UCIN), que têm o objetivo de

promover o bem-estar do recém-nascido e diminuir as complicações inerentes a esta prematuridade.

Nas instalações da Maternidade Professor Bissaya Barreto, existe uma UCIN, onde médicos, enfermeiros, auxiliares e farmacêuticos lutam diariamente por estes recém-nascidos. Durante o meu estágio no sector de Distribuição, tive a oportunidade de visitar esta unidade.

A maior parte dos recém-nascidos aqui internados pesa menos de 1Kg e encontra-se com respiração mecânica, pois não têm desenvolvimento pulmonar completo.

Para além disto, muitos deles também possuem problemas de deglutição, devido à imaturidade dos mecanismos de contração da musculatura. Tal facto, faz com que necessitem de bolsas de nutrição parentérica, o que constitui uma urgência, pois não têm reservas energéticas que permitam a sua sobrevivência. Estas bolsas de nutrição são produzidas nos Serviços Farmacêuticos dos CHUC, na UMIV. Durante a minha permanência neste serviço, tive a oportunidade de validar as prescrições das misturas nutritivas, realizar os seus registos e compreender a sua composição e cuidados inerentes às mesmas.

É também um objetivo da UCIN educar os pais destes recém-nascidos a cuidar e satisfazer as suas necessidades, bem como lidar com as algumas patologias que serão crónicas.

A visita a este serviço constituiu uma ótima experiência, visto que me deu a conhecer uma nova realidade e a perceber a responsabilidade farmacêutica nesta área de intervenção.

b) Visita aos serviços

Durante a minha permanência no sector da Distribuição, tive oportunidade de realizar visitas frequentes a serviços de internamento, tais como Cirurgia Cardíaca, Unidade de Queimados e Cirurgia Vasculuar. Cada serviço dispõe de condições específicas adaptadas às suas necessidades, com profissionais especializados para cada uma destas áreas.

O processo de visitar os serviços de internamento não se cinge apenas à visita. Tudo começa na validação das prescrições dos doentes internados, de seguida, é necessário preparar a visita para expomos as nossas questões e sugestões aos médicos e enfermeiros com vista a encontrar a melhor alternativa para o doente. Esta atividade foi bastante vantajosa, pois permitiu adquirir vários conhecimentos, compreender a dinâmica e percurso do medicamento, contactar com os diferentes stocks e medicações de emergência existentes nos diferentes serviços, entre outros. Aqui, mais uma vez, tive oportunidade de presenciar a interligação e interagida entre profissionais de saúde e aperceber-me da sua importância.

IV. Ameaças

a) Falta de autonomia

Num hospital central o volume de trabalho ultrapassa quase sempre o tempo disponível para o realizar. Tal facto, faz com que muitas vezes o estagiário seja descurado, pela escassez de tempo para ensinar, o que, inevitavelmente, conduz à limitação das suas tarefas e da sua capacidade de atuação.

Apesar de compreender esta situação, penso que poderíamos ter mais autonomia. Caso isso acontecesse, conseguiríamos tirar mais proveito do estágio e inclusive, talvez auxiliar os nossos tutores nas suas tarefas diárias.

Todavia, ainda realizei algumas tarefas autonomamente, como por exemplo atender prescrições programadas em ambulatório bem como atender prescrições presenciais. Também tive oportunidade de realizar algumas tarefas, como já referi, durante o meu estágio na UMIV. Na Unidade de Preparação de Manipulados Não Estéreis, preparei de forma autónoma duas preparações e na unidade de radiofarmácia, efetuei a eluição de geradores e técnicas de controlo de qualidade.

No entanto, penso que, por exemplo, um código próprio para estagiários, para entrar no sistema operativo do hospital, com algumas funções autorizadas, seria benéfico. Desta forma, conseguiríamos agilizar e melhorar o processo de validação de prescrições e tiraríamos maior proveito das funcionalidades do sistema SGIM.

3. Considerações Finais

Durante este estágio, percebi que os farmacêuticos hospitalares são os profissionais de saúde com competência para a realização de intervenções imprescindíveis num hospital. Na área da Gestão e Aprovisionamento, onde garantem a seleção e aquisição que melhor cumpre critérios de racionalidade do medicamento e ainda o seu adequado armazenamento. Na área da Farmacotecnia, que permite tratar doentes com necessidades especiais, impossíveis de tratar com medicamentos comercializados, e ainda onde a preparação centralizada de vários fármacos, constitui um aumento de segurança para o doente e permite uma elevada contenção de custos.

Na área da Distribuição do medicamento, onde o objetivo é conseguir que o medicamento certo, chegue ao doente certo, na hora certa e onde se garante a segurança do doente e a eficácia da terapêutica.

No sector de Ensaio Clínicos, onde se garante o circuito do medicamento experimental em todo o hospital e a segurança do doente.

No sector de Farmacocinética, que permite determinar a dose individual de medicamentos de janela terapêutica estreita, mas imprescindíveis à cura do doente, de forma a minimizar os efeitos secundários e a maximizar o efeito terapêutico.

Na área da Auditoria Interna, onde se pretende identificar fatores de erro e determinar a melhor maneira para o evitar e corrigir, permitindo uma melhoria contínua dos cuidados prestados ao doente.

Nos CHUC, por serem um hospital central, existem todas estas vertentes da Farmácia Hospitalar. Aprendi muito nestes 2 meses de estágio e estou profundamente agradecida a toda a equipa farmacêutica deste hospital.

4. Referências

1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. [Acedido a 18 de junho de 2018] Disponível na internet: <http://www.chuc.min-saude.pt/>.
2. BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E., RIBEIRO, R. M. P. F., BRITO, M. C. M., CRAVO, C. E PINHEIRO, E. - Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* (2005) 69
3. Ordem dos Farmacêuticos- Competências Farmacêuticas Farmácia Hospitalar. (2016) 2–4
4. Kopelman A., Prematuridade - Problemas de saúde infantil - Manual MSD Versão Saúde para a Família. [Acedido a 20 de junho de 2018] Disponível na internet: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/problemas-de-saude-infantil/problemas-em-recem-nascidos/prematuridade>.

5. Anexos

Anexo I - Guia de produção.

H.U.C. - Serviços Farmacêuticos
Sector de Farmacotecnia

GUIA DE PRODUÇÃO

PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA		
Designação	Apresentação farmacêutica	Lote
Código		___/___/___

Forma farmacêutica	Dosagem	Quantidade
Data Preparação ___/___/___		Validade ___/___/___
FARMACÊUTICO _____ NºMEC. _____		VALIDADO POR FARMACÊUTICO _____ NºMEC. _____
DATA ___/___/___		DATA ___/___/___

FÓRMULA

MATÉRIAS-PRIMAS	UNIDADE	QUANTIDADE	VALIDADO FARM./Nº MEC.
LOTE. _____ PV/DATE / /			
LOTE. _____ PV/DATE / /			
LOTE. _____ PV/DATE / /			
LOTE. _____ PV/DATE / /			
LOTE. _____ PV/DATE / /			
LOTE. _____ PV/DATE / /			

TÉCNICA DE PREPARAÇÃO

Procedimento	

ACONDICIONAMENTO

Materiais	
-----------	--

PREPARAÇÃO TÉCNICO/FARMACÊUTICO _____ Nº MEC. _____	LIBERTAÇÃO DO LOTE FARMACÊUTICO _____ Nº MEC. _____
---	---

Anexo II - Caso clínico.


Estágio pré-licenciatura

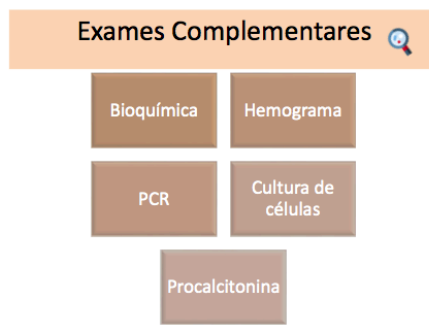
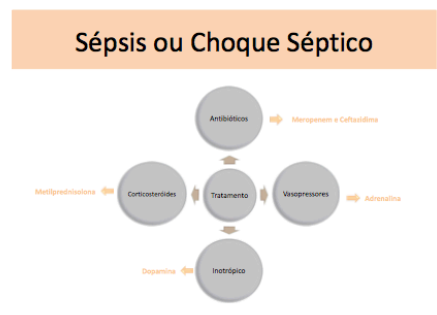
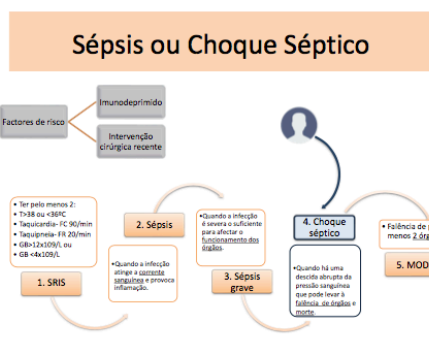
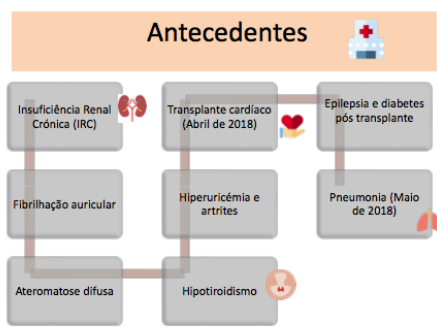
Caso Clínico



Estagiário: Beatriz Póvoa
Número de aluno: 2011148172
Tutor: Doutora Marília João

Apresentação do doente

- Nome: JCCC
- Idade: 51 anos (01-12-1966)
- Serviço de internamento: CCT/SMI
- Data de entrada: 16-06-2018
- Diagnóstico: Choque séptico em doente imunodeprimido por transplante cardíaco



Análises



Análises

Tempo de protrombina (9.4-12.5)				INR (1)			
19/06	20/06	23/06	25/06	19/06	20/06	23/06	25/06
25.9	15.5	11,7	12	2,22	1,35	1,03	1,05

19/06	20/06	22/06	25/06
41.2	38.9	31,5	30,1

Fibrinogénio (200-500)		D-dímeros (<230)	
19/06	20/06	19/06	20/06
514	593	2668	2362



Análises

Creatinina (0.72-1.8)					
18/06	19/06	20/06	22/06	25/06	26/06
2.69	2.34	2.18	1,96	1,11	0,87

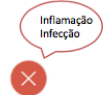
Leucócitos (4-10)						
17/06	18/06	19/06	20/06	21/06	25/06	26/06
2.4	1	1.8	5,6	12,8	9,9	11,9

← Filgrastim →

Análises

Proteína C reactiva (0-0.5)					
18/06	19/06	20/06	21/06	24/06	26/06
38.1	41.5	36.4	33.3	18.3	13.8

Procalcitonina (0-0.5)			
17/06	18/06	19/06	20/06
52.5	987	760	



Tratamento Médico

Meropenem
Cefazidima
Acetilcisteína
Brometo de Ipratrópio
Dopamina e adrenalina
Filgrastim
Albumina humana
Enoxaparina sódica


Medicação crónica do doente

Oxigenoterapia
Fluidoterapia
Nutrição parentérica


Tabela Terapêutica

Medicamento	FP	Dose	Via adm.	Freq.	Horário	DI	DSI
Acetilcisteína 300/3ml	Sol. injetável	300 mg	I.V.	1id	13h	1	
Adrenalina 3mg/ml	Sol. injetável	2 mg	I.V.	Contínua		1	18/06
Albumina humana 200g/L	Sol. injetável	10 mg	I.V.	3id	9h-13h-21h	3	18/06
Brometo de Ipratrópio 0.25 mg/3ml	Sol. inalatória	0.25 mg	Inalatória	4id	9h-13h-19h-	4	
Cefazidima 1000mg	Pó Sol. injetável	1000 mg	I.V.	2id	9h-21h	2	
Dopamina 200 mg/5 ml	Sol. injetável	400 mg	I.V.	Contínua		2	18/06
Enoxaparina sódica 20 mg/0.2ml	Sol. injetável	20 mg	S.C.	1id	9h	1	18/06
Filgrastim 30 M.U.I./ 0.5 ml	Sol. injetável	30 M.U.I.	S.C.	1id	19h	1	18/06-20/06
Gluconato de cálcio 97 mg/ml	Sol. injetável	1000 mg	I.V.	1id	13h	1	18/06

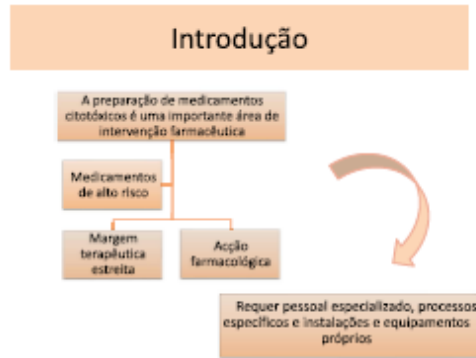
Anexo III - Apresentação da UPC e ambulatório do Hospital Dia de Oncologia.


Estágio pré-licenciatura

UPC e Ambulatório S. Jerónimo

Estagiário: Beatriz Pêvão
 Número de aluno: 2011148172
 Tutor: Doutora Marilka João



Funções do farmacêutico na UPC

- Participar na elaboração de protocolos terapêuticos
- Validar prescrições
- Validar e libertar as preparações
- Preparar medicamentos citotóxicos estéreis
- Gerir stocks de medicamentos e de material clínico

Citotóxicos, o que são?

Os fármacos citotóxicos têm a função farmacológica de inibir ou prevenir a multiplicação celular, ou seja, esse grupo de medicamentos é capaz de retardar a evolução do tumor.

Atuam em células em divisão celular, impedindo que estas terminem o ciclo celular, provocando a sua lise.



Classes de citotóxicos

Citotóxicos que atuam no DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes alquilantes • Anti-metabolitos • Derivados da platina
Inibidores da mitose	<ul style="list-style-type: none"> • Alcalóides da vinca • Taxóis
Fatores extracelulares	<ul style="list-style-type: none"> • Interferões
Potenciadores do sistema imunitário	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpos monoclonais

Circuito do medicamento citotóxico



Preparação do medicamento citotóxico

A preparação de medicamentos é feita segundo

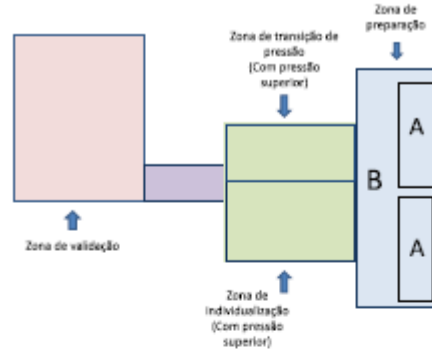
Boas Práticas de Preparação de Medicamentos

As áreas limpas para a preparação de medicamentos estéreis ou assépticos são classificadas em quatro classes

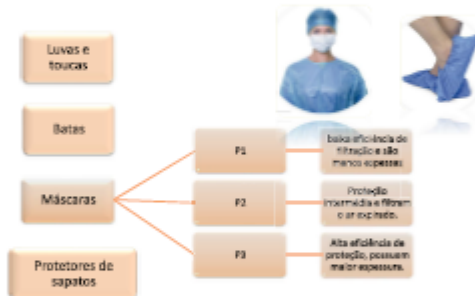
Classe A local onde se executam as operações de alto risco, como preparações assépticas. Geralmente, numa UPC, estas condições são conseguidas através de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical.

Classe B nas preparações assépticas este deve ser o ambiente que rodeia a zona classe A

Classe C e D para as zonas onde se desenvolvem operações menos críticas



Material necessário na UPC



Ambulatório de S. Jerónimo



Ambulatório São Jerónimo

Para uma correta cedência destes medicamentos



Parte 3

Radiofármacos Inovadores na Terapêutica Oncológica

Lista de abreviaturas

¹⁷⁷Lu - Lutécio 177

²⁰⁷Pb - Chumbo 207

²¹³Bi - Bismuto 213

²²³Ra - Rádio 223

²²⁵Ac - Actínio 225

⁶⁸Ga - Gálio 68

⁹⁰Y - Ítrio 90

^{99m}Tc - Tecnécio 99m

ADN - Ácido desoxiribonucleico

ClCr - Clearance da creatinina

CP - Cancro da próstata

CPRC - Cancro da próstata resistente à castração

CPRCm - Cancro da próstata resistente à castração metastizado

CT - Tomografia computadorizada

DOTA - Ácido tetracético 1,4,7,10-tetrazaciclododecano- N,N',N'',N'''

EMA - Agência europeia do medicamento

FDA - *Food and drug administration*

GEP - Gastroenteropancreático

GSNM - Sociedade Germânica de Medicina Nuclear

LAR - longa duração de acção

NE - Neuroendócrino

OMS - Organização mundial de saúde

OPG - Osteoprotegerina

PAP - Fosfatase acídica prostática

PET - Tomografia de emissão de positrões

PINP - Pró-peptídeo N-terminal do procolagénio I

PRRT - Terapia com radionuclídeos direcionados para recetores de peptídeos

PSA - Antígeno específico da próstata

PSAP - Fosfatase ácida específica da próstata

PSMA - Antígeno membranar específico da próstata

PTH - Hormona da paratiroide

PTHrP - Proteína relacionada com a hormona da paratiroide

SSTR - Recetores de somatostatina

SSTR2 - Recetores da somatostatina subtipo 2

TATE - Octreotato

TFG - Taxa de filtração glomerular

TNM - tumor primário, nódulo e metástase

TOC - Octreótido

Resumo

A emissão corpuscular de alguns isótopos radioativos pode provocar a morte celular. Os radionuclídeos que por decaimento, emitem partículas (α , β^-), podem causar deleções ou substituições de bases da dupla cadeia de ADN. Se estas alterações forem mais drásticas, a dupla cadeia de ADN pode quebrar, provocando anomalias cromossômicas que podem levar à morte celular.

Estas partículas podem ser úteis no tratamento de certas patologias oncológicas, sobretudo nos casos em que os tratamentos locais não estão indicados por disseminação da doença. Nestes cenários, as diversas modalidades de terapêuticas sistêmicas são a única alternativa de controlo da doença. É neste contexto que se encaixa a terapêutica com radiofármacos, que resulta da ligação estável de radionuclídeos a moléculas dirigidas para recetores celulares conhecidos, presentes nas células tumorais. Esta modalidade de tratamento, ao combinar o conceito de terapêutica alvo com a radiação ionizante, permite depositar seletivamente uma quantidade letal de energia que conduz à lesão celular irreversível.

Neste trabalho, irei abordar radiofármacos recentes e inovadores no tratamento dos tumores neuroendócrinos avançados e no cancro da próstata metastizado resistente à castração.

Os tumores neuroendócrinos englobam uma grande variedade de neoplasias malignas sendo, no entanto em qualquer dos casos, a cirurgia de ressecção a única modalidade curativa. No entanto, para tumores de grandes dimensões e metastizados, é de extrema importância encontrar alternativas terapêuticas que consigam diminuir as suas dimensões e até eliminar algumas metástases, possibilitando assim a sua remoção cirúrgica. Nesta perspetiva, surge o radiofármaco Lutathera[®], que tem vindo a demonstrar resultados muito positivos no tratamento desta neoplasia.

Apesar de existirem várias modalidades terapêuticas para o cancro da próstata multimetastizado resistente à castração, a perda de eficácia destes medicamentos ao longo do tempo é bastante comum, levando à procura constante de alternativas, numa lógica de terapêutica sequencial. Neste contexto, está em estudo um radiofármaco inovador direcionado para um antígeno específico deste tumor, o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, com o objetivo de eliminar metástases e, eventualmente, o próprio tumor primário. Os resultados têm sido bastante promissores e já deram origem ao estudo de outros radiofármacos dirigidos para o mesmo recetor celular.

Como o cancro da próstata resistente à castração metastiza predominantemente para o osso, faz sentido a utilização de *bone target agents* que, idealmente, devem ter um impacto

positivo na qualidade de vida ao mesmo tempo que aumentam a sobrevivência com o mínimo de toxicidade. O radiofármaco Xofigo® reúne estas características uma vez que, “atraído” pelo aumento da atividade osteoblástica, é capaz de se concentrar junto das metástases ósseas e, a partir daí, destruir as suas células. Dos três radiofármacos descritos ao longo desta monografia, é com este que há maior experiência de utilização.

Os radiofármacos que abordo ao longo deste trabalho vieram colmatar falhas da terapêutica existente para estas patologias e têm demonstrado ótimos resultados, com um perfil de toxicidade e efeitos adversos controlado. Tudo isto faz com que constituam uma esperança para muitos doentes com estas neoplasias malignas.

Palavras-chave: partículas, radiofármacos, tumores neuroendócrinos, cancro da próstata resistente à castração.

Abstract

The emission of some radioactive isotopes can lead to cell death. In fact, the radionuclides emit radioactive particles (α and β^-) that can cause deletions or substitutions in the DNA double chain. If the cell cannot repair these alterations, the DNA chain could break, leading to chromosomal abnormalities or cell death.

These radioactive particles can be useful in the treatment of some tumours, especially in cases where local treatments are not indicated. In these scenarios the only alternatives for the disease control are the systemic therapies. It is in this context that radionuclide therapy fits, it consists on a stable binding between the radionuclide and a molecule targeted to a specific cellular receptor, located on the tumoral cells. This therapeutic modality, combining the concept of targeted therapy with ionizing radiation, allow the selective deposition of a lethal amount of energy that leads to irreversible cellular lesion.

This paper will approach recent and innovative radiopharmaceuticals regarding the treatment of neuroendocrine tumours and castration resistant prostate cancer.

The neuroendocrine tumours include a wide variety of malign neoplasias and, at all cases, the only curative modality is resection surgery. However, metastatic and large tumours, lead to the need of finding alternatives that can reduce their size and destroy their metastases, allowing the resection. From this point of view, appeared the radiopharmaceutical Lutathera[®], which has accomplished satisfactory results in the treatment of this neoplasia.

Despite the actual therapies for castration resistant prostate cancer, it is very common the loss of efficacy, so there is a constant need for alternative therapeutics. Consequently, it has been studied an innovator radiopharmaceutical that can target a specific antigen of the tumour, the [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA, which can destroy tumour metastases and perhaps the primary tumour. This radiopharmaceutical has shown promising results and it gave rise to studies with other radioisotopes targeted for the same antigen.

Furthermore, castration resistant prostate cancer frequently metastasizes on the bone, advising the use of bone target agents that ideally have a positive impact on the quality of life while increase the survival with the minimum of toxicity. The radiopharmaceutical Xofigo[®] gathered these characteristics because it is “attracted” by increased osteoblastic activity. This radiopharmaceutical can concentrate beyond the bone metastases and destroy their cells. Out of the three radiopharmaceuticals, this radiopharmaceutical is the one with most experience of usage.

The radiopharmaceuticals approached in this monograph have the goal of closing the loopholes of the existing therapeutics for these pathologies and they have shown promising

results with moderated toxicity. All the results and studies provide hope for the patients with these malign neoplasias.

Key-words: Particles, radiopharmaceuticals, neuroendocrine tumours, castration resistant prostate cancer.

I. Introdução

Antoine Henri Becquerel descobriu a radioatividade natural, em 1896. Após este marco histórico, Ernest Rutherford, Pierre e Marie Curie e Frederick Soddy desenvolveram vários projetos nesta área e descobriram um grande número de elementos radioativos. O esforço de todos estes cientistas mostrou, entre outras importantes descobertas que todos os elementos encontrados na natureza, com número atômico superior a 83 são radioativos. ¹

A radioatividade artificial foi reportada pela primeira vez em 1934 por Irene Curie e Frederick Joliot. Esta descoberta da radioatividade artificial ou induzida abriu inúmeras portas que se vieram a revelar de grande interesse para o futuro. Também a descoberta de uma série de partículas subatômicas a par do desenvolvimento tecnológico, que, por exemplo, permitiu a invenção do ciclotrão, promoveram a produção de isótopos radioativos e o uso da radioatividade artificial. ¹

Os radionuclídeos usados em medicina são, maioritariamente, artificiais. Estes elementos instáveis são produzidos de diversas formas, como por exemplo a que resulta do bombardeamento de núcleos estáveis por partículas subatômicas, como neutrões, partículas alfa, beta, entre outras. Os núclídeos instáveis, transformam-se noutros menos instáveis ou mesmo estáveis, por decaimento radioativo, e, durante este processo, emitem radiação, sob a forma de fótons ou de partículas. ²

A energia da radiação emitida no processo de decaimento radioativo dos isótopos usados em medicina tem capacidade de produzir iões quando interagem com as células, sendo, por isso, classificada como radiação ionizante. No contexto certo, a interação deste tipo de radiação com a matéria pode gerar uma sequência de eventos que possibilita a formação *in vivo* de uma imagem que, por sua vez, fornece um importante conjunto de informações que apoiam a decisão clínica. Por outro lado, a emissão corpuscular de alguns isótopos radioativos abre mesmo a possibilidade de provocarem morte celular, ou seja, de serem usados como agentes terapêuticos. Assim, os radionuclídeos que por decaimento, emitem radiação γ (fótons) ou β^+ (positrões), dão origem a radiação que pode atravessar os tecidos e ser transformada em imagem, sendo muito úteis em diagnóstico. Por outro lado, os radionuclídeos que por decaimento, emitem partículas (α , β^-), podem causar deleções ou substituições de bases na dupla cadeia de ADN. Estas alterações no ADN podem ser resultado da ação direta de partículas ionizantes ou de eletrões rápidos ou, por outro lado, estes danos podem ser causados indiretamente, quando a radiação interage com moléculas de água no interior da célula, formando radicais livres que induzem alterações no ADN. ³

Se estas alterações não forem reparadas, a dupla cadeia de ADN pode quebrar o que provoca anomalias cromossómicas que podem levar à morte celular.³

As partículas ionizantes (α , β), podem ser úteis no tratamento de certas patologias oncológicas. Em doentes multimetastizados ou com tumores irresssecáveis, há a possibilidade de recorrer a terapêuticas radiológicas localizadas e a terapêuticas farmacológicas sistémicas. Dentro das farmacológicas surge a terapêutica com radionuclídeos dirigidos para certos constituintes celulares.

Assim, ao longo deste trabalho, irei focar-me em radiofármacos recentes e inovadores no tratamento de alguns tumores, como é o caso de tumores neuroendócrinos e cancro da próstata resistente à castração metastizado.

2. Radiofármacos na terapêutica de tumores neuroendócrinos

2.1. Tumores Neuroendócrinos (NE)

São neoplasias relativamente raras, mas a sua incidência tem vindo a aumentar de forma significativa, nas últimas décadas. Do ponto de vista biológico e clínico, constituem um grupo heterogéneo de tumores, embora partilhem a mesma origem: células neuroendócrinas. Estas células têm um comportamento curioso, uma vez que ao libertar hormonas na sequência de impulsos nervosos, integram o sistema nervoso e endócrino. O termo “neuroendócrino” reflete, assim, a capacidade que estas células têm de armazenar e segregar neurotransmissores e neurohormonas.⁴ As células neuroendócrinas encontram-se amplamente dispersas no organismo, existindo praticamente em todos os tecidos, tais como a medula adrenal e intestino delgado.⁵ Este facto justifica, em parte, a heterogeneidade clínica dos tumores neuroendócrinos⁴ que podem aparecer em qualquer tecido, nomeadamente nos pulmões, intestino, estômago, apêndice vermiforme, pâncreas, tiroide e, ainda, no Sistema Nervoso Autónomo. As diferentes localizações definem, então, vários tipos de tumores NE: carcinoma brônquico, carcinoma medular da tiroide, gastroenteropancreático (GEP), feocromocitoma e paraganglioma. O carcinoma GEP é o mais frequente (60-70%)⁶ e inclui todos os tumores pancreáticos e gastrointestinais com origem no intestino delgado e grosso.⁴

Em termos moleculares, a maior parte das células NE expressa, um ou mais marcadores NE, como a cromogranina A, sinaptofisina, proteína CD56 e uma enolase específica dos neurónios.⁷ Até hoje, o biomarcador mais útil, clinicamente, é a Cromogranina A. Este marcador relaciona-se com a massa tumoral e sobrevivência do doente. Contudo, não existe

um valor *standard* definido.⁸ Para além disto, alguns tipos de tumores NE, caracterizam-se por uma grande expressão de recetores da somatostatina (SSTR).⁶

Antigamente, a classificação dos tumores NE cingia-se a tumores funcionantes, se tivessem capacidade de secreção hormonal, e não funcionantes, caso fossem não secretores.⁴

Atualmente, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a classificação dos tumores NE, baseia-se na capacidade proliferativa e no grau de diferenciação. A capacidade proliferativa é traduzida pelo Ki-67, um antigénio celular apenas presente durante as fases ativas do ciclo celular⁹ e pelo índice mitótico que nos dá uma ideia da mitose e que consiste na razão entre o número de células em mitose e número total de células. Estes dois índices, capacidade proliferativa e grau de diferenciação, definem o grau de neoplasia. Conjugando os dados referidos, a recente classificação OMS 2017 dos tumores NE encontra-se resumida na tabela I em que o grau G1, G2 e G3 são tumores bem diferenciados. O que os distingue é a capacidade proliferativa, que vai aumentando consoante o grau do tumor.⁶

Tabela I - Classificação das neoplasias neuroendócrinas gastroenteropancreáticas (OMS 2017).⁶

Grau	Descrição	Ki-67 (%)	Índice Mitótico (HPF)
G1	TNE bem diferenciado	< 2	< 2/10
G2	TNE bem diferenciado	3-20	2-20/10
G3	TNE bem diferenciado	> 20	> 20/10
G3b	TNE pobremente diferenciado ou CNE	> 20	Diferenciação em pequenas ou grandes células

NNE=Neoplasia neuroendócrina; CNE=Carcinoma neuroendócrino; HPF= n° de células em mitose/n° total de células por campo em grande ampliação (*High Power Filed*) TNE= tumor neuroendócrino

Os dados do grau e da diferenciação celular, quando conjugados com o estadiamento TNM [que reflete as dimensões e a localização do tumor primitivo (T) assim como a invasão ou não dos gânglios linfáticos, do mesmo ou de ambos os lados do tumor (N) e a presença de metástases (M)], constituem um sistema que fornece informação prognóstica e influencia a escolha do tratamento e o tipo de seguimento.

2.2. Diagnóstico de tumores NE

O diagnóstico destes tumores NE baseia-se nos sintomas, doseamentos hormonais, imagiologia radiológica e nuclear e confirma-se pela histologia. Tal como para o tratamento, a imagem em medicina nuclear, quer por Cintigrafia quer por Tomografia de Emissão de

Positrões (PET), baseia-se num peptídeo, radiomarcado, com elevada afinidade para os recetores da somatostatina subtipo 2 (SSTR2) que, supostamente, estarão sobre-expressos neste tipo de tumores, permitindo assim a sua deteção com elevada sensibilidade e acuidade.⁴

Graças à sua maior sensibilidade e acuidade diagnóstica, a PET com [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-peptídeos tem vindo a substituir progressivamente a cintigrafia com [^{99m}Tc]Tc-peptídeos. No entanto, qualquer uma das técnicas fornece, in vivo de uma forma não invasiva, informação sobre os recetores da somatostatina tanto no tumor primitivo como nas suas metástases, permitindo seleccionar os casos elegíveis para PRRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy).⁴ De modo a assegurar a eficácia da terapêutica, a seleção de doentes para PRRT baseia-se na elevada expressão de SSTR2 no tumor e na classificação OMS, uma vez que normalmente os tumores G1 e G2 respondem bem à terapêutica.²

2.3. Terapêutica de tumores NE: considerações gerais

A escolha do tratamento baseia-se nos sintomas, no tipo de tumor, no estadiamento e também na carga tumoral. Atualmente, a cirurgia é a única modalidade curativa. Assim, os doentes multimetastizados ou com tumores irresssecáveis devem ser submetidos a terapêuticas farmacológicas sistémicas (análogos de somatostatina, quimioterapia convencional e terapêutica com radionuclídeos dirigida a recetores de peptídeos - PRRT) ou a terapêuticas radiológicas localizadas, como as efetuadas pela radiologia de intervenção (termoablação, embolização, etc.).⁴

Na maior parte das situações estes tumores são detetados tardiamente, sendo a cirurgia uma opção pouco utilizada, pois os tumores já se encontram disseminados. A quimioterapia convencional tem um benefício limitado nos tumores G1 e G2.⁴

Os análogos da somatostatina são a primeira linha de tratamento para tumores NE G1 e G2. Para além de diminuírem a libertação de neurotransmissores como a serotonina e de neuro-hormonas, em particular a hormona de crescimento, que causam sintomas desagradáveis, tais como flushing (calor e rubor faciais) e diarreias frequentes, parece que têm efeito anti-neoplásico por serem antiproliferativos. De uma forma geral, são fármacos bem tolerados e as formulações de libertação prolongada são utilizadas essencialmente para controlar a secreção hormonal. No entanto, apesar de se conseguir controlar os sintomas da doença com esta terapêutica, não foi possível diminuir o volume do tumor de forma significativa, ou seja, não destroem as células tumorais, apenas impedem a sua proliferação.⁴

Perante a baixa eficácia destas terapêuticas, o desenvolvimento de uma nova ferramenta terapêutica, a PRRT- Terapêutica de Radionuclídeos dirigida a Recetores de Peptídeos (*Peptide Receptor Radionuclide Therapy*), permitiu um avanço significativo por reduzir a carga tumoral, prolongando a sobrevivência livre de progressão e a sobrevivência global, ao mesmo tempo que melhora a qualidade de vida.

2.4. A PRRT no tratamento de tumores NE

A PRRT baseia-se na administração de um radiofármaco, composto por um radionuclídeo terapêutico, isto é, citotóxico, acoplado a um peptídeo que tem como objetivo guiá-lo até ao alvo (células tumorais). Estes peptídeos são desenvolvidos para se ligarem especificamente a proteínas celulares, normalmente recetores, como é o caso do SSTR₂, que está sobre-expresso em vários tumores NE. Este mecanismo assegura a irradiação específica em elevadas doses das lesões tumorais. ²

Após a ligação do ligando ao recetor celular, este é internalizado, permitindo a permanência prolongada do radionuclídeo nas células tumorais. Através da PRRT é possível então, depositar doses adequadas de radiação no tumor, capazes de diminuir o seu volume e de controlar o seu crescimento. ²

O ensaio clínico NETTER, para o radiofármaco [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, em doentes com tumores NE inoperáveis, metastizados e em progressão, foi o primeiro ensaio a demonstrar a eficácia do PRRT em tumores NE. ¹⁰

2.4.1. Radiofármacos usados em PRRT

A PRRT nos tumores NE pode usar vários radiofármacos, variando nos análogos da somatostatina e no isótopo radioativo a que se liga. Atualmente os radionuclídeos mais usados são o ítrio 90 (⁹⁰Y) e o lutécio 177 (¹⁷⁷Lu).

I. O Ítrio 90 (⁹⁰Y)

O ⁹⁰Y é um radionuclídeo formado a partir do estrôncio 90 (⁹⁰Sr). Em termos biológicos, permite um efeito de “*cross fire*”, uma vez que as partículas β⁻ que são emitidas no seu decaimento têm uma energia relativamente elevada e um grande alcance, o que resulta numa penetração tecidual de cerca de 12 mm. Este efeito de “*cross-fire*” faz com que várias células sejam atingidas durante a emissão destas partículas β⁻, o que pode ser vantajoso ou não. Isto torna-se útil no caso de tumores de maiores dimensões. O seu tempo de semi-vida é de,

aproximadamente, 2,7 dias (cerca de metade do tempo do ^{177}Lu). Este radionuclídeo é acoplado ao octreótido, um peptídeo sintético análogo de somatostatina. Esta ligação é realizada graças a um agente quelante, o DOTA. Forma-se, assim, um complexo constituído pelo DOTA e octreótido ao qual se dá o nome de DOTA-TOC.^{2,11}

Foi realizado um estudo na Universidade de Basel, que incluiu 39 doentes com tumores NE submetidos a 4 ciclos com ^{90}Y -DOTA-TOC. Registaram-se 2 respostas completas, 7 parciais e estabilização da doença em 27 casos.¹¹ Contudo, o radiofármaco ^{90}Y -DOTA-TOC não tem autorização de comercialização em Portugal.

Em Portugal, só está autorizada uma solução de ^{90}Y YCl₃, comercializada como Yttriga[®], que apenas se destina a fazer a marcação de moléculas, em situações autorizadas. Foi aprovado pela EMA em 2006, pelo procedimento n.º EU/1/05/322/002.¹²

II. O Lutécio 177 (^{177}Lu)

O Lutécio 177 é um radionuclídeo que decai para o háfnio estável (^{177}Hf), com um tempo de semi-vida de 6,647 dias, emitindo partículas β^- de energia intermédia, o que lhe confere uma penetração tecidual máxima de 2,2 mm, suficiente para eliminar células tumorais específicas, tendo um efeito limitado nas células vizinhas saudáveis.^{2,13} Por isso, a menor penetração tecidual do ^{177}Lu comparativamente à do ^{90}Y , é uma vantagem em tumores pequenos, uma vez que se mantém eficaz mais tempo e apresenta menor irradiação de outros tecidos. Para além disto, este radioisótopo também emite dois picos de radiação gama (113 e 208 KeV) permitindo a aquisição de imagem nas cintigrafias e a avaliação da eficácia do tratamento, entre os vários ciclos de terapêutica.²

Este radionuclídeo combinado com o octreotato (TATE), por acção do agente quelante DOTA, forma o radiofármaco ^{177}Lu Lu-DOTA-TATE. Como o TATE tem maior afinidade para os SSTR2 do que o TOC, pode admitir-se que esta marcação forma o radiofármaco de eleição para a realização da PRRT de TNE.²

Foi realizado um estudo com 51 doentes, com tumores inoperáveis e/ou metastizados, tratados com ^{177}Lu Lu-DOTA-TATE com o objetivo de avaliar a sua eficácia e toxicidade. Dividiram-se os doentes por dois grupos, que receberam atividades crescentes: 3,7 - 5,18 GBq/ciclo e 5,18 - 7,4 GBq/ciclo. Não foram observados indícios de toxicidade renal ou hematológica, quer aguda ou tardia. Foram verificadas respostas completas ou parciais em 15 de 46 doentes (32,6%). O tempo médio de progressão foi de 36 meses e a sobrevivência global foi de 68% aos 36 meses.¹⁴

Concluíram que o [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE é bem tolerado até à atividade cumulativa de 29GBq. Contudo, considerando a função da medula óssea e a presença de fatores de risco de toxicidade renal, pensa-se que será mais seguro realizar vários ciclos, fracionando esta atividade cumulativa.¹⁴

O [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE é o único radiofármaco aprovado pela EMA e FDA para o tratamento de tumores NE (Lutathera®). Foi aprovado em setembro de 2017 pela EMA e em janeiro de 2018 pela FDA, com a DCI Oxodotreótido de lutécio (¹⁷⁷Lu), para o tratamento de doentes adultos com tumores NEGEP bem diferenciados G1 e G2, irressecáveis ou metastáticos, em progressão, sob terapêutica com análogos da somatostatina e com elevada expressão de SSTR, documentável por cintigrafia ou por PET. O seu esquema posológico consiste em 4 infusões, cada uma com uma atividade de 7400 MBq, com intervalos de 8 semanas.¹³

As aprovações seguiram-se aos resultados publicados referentes ao ensaio clínico NETTER, internacional de fase III, multicêntrico, prospetivo e aleatorizado, que contou com 41 centros, distribuídos por 8 países. Este ensaio teve como *endpoint* primário a sobrevivência livre de progressão, sendo que os *endpoints* secundários incluíram a sobrevivência global, a taxa de respostas objetivas e o perfil de segurança dos efeitos secundários.¹⁰

Foram selecionados 229 doentes com tumores NE avançados do íleo, que foram aleatoriamente divididos em 2 grupos. A 116 doentes foi administrada uma atividade de 7,4GBq de [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e a 113 foi administrado 60mg de Octreótido-LAR - grupo controlo. No final da primeira fase do estudo, houve 23 casos de progressão da doença ou morte, no grupo tratado com [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e 68 no grupo controlo. A taxa de sobrevivência livre de progressão foi de 65,2%, no 20º mês, no grupo submetido a PRRT e de 10,8% no grupo controlo. Foram registadas 18 respostas completas ou parciais no grupo com [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE e somente 3 no grupo controlo. O risco de progressão da doença ou morte foi 79% mais baixo no grupo tratado com [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Concluiu-se, então, que relativamente ao tratamento do grupo controlo, o [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE melhorou significativamente a sobrevivência livre de progressão e, ainda, as taxas de resposta objetivas.¹⁰

III. Tandem- PRRT

Deve ter-se em consideração a possibilidade de existirem em simultâneo e em diferentes localizações massas tumorais de diferentes tamanhos e com uma diferente distribuição de

SSTR, para garantir que a maior parte da radiação é absorvida pelo tumor e que a dose administrada é otimizada.

Como referido, a maior energia e a maior penetração tecidual das partículas de ^{90}Y , tornam o ^{90}Y -DOTA-TOC mais adequado para o tratamento de tumores de maiores dimensões.

Por outro lado, a menor energia e menor penetração tecidual da partícula β^- do ^{177}Lu , permite uma melhor absorção de ^{177}Lu -DOTA-TATE em tumores mais pequenos.²

Surgiu então a possibilidade de uma administração simultânea de análogos da somatostatina marcados com ^{90}Y e com ^{177}Lu , para o tratamento de tumores de grandes dimensões e de metástases mais pequenas, respetivamente.^{11,15} Este conceito de *tandem-PRRT* refere-se ao uso destes dois radiofármacos em simultâneo,² aproveitando as suas diferentes propriedades físicas.¹⁶

De Jong *et al.* (2010) descreveu pela 1ª vez este tratamento combinando 50% de ^{90}Y -DOTA-TOC e 50% de ^{177}Lu -DOTA-TATE. Esta terapêutica, mostrou, num modelo animal, triplicar a sobrevivência.¹⁶

Num estudo prospetivo, realizado com 59 doentes, todos com tumores NE disseminados, realizaram-se 3 - 5 ciclos com ^{90}Y -DOTA-TATE em simultâneo com ^{177}Lu -DOTA-TATE. Durante uma análise de 75,8 meses, a sobrevivência global foi de 82 meses e a sobrevivência livre de progressão foi de 32,2 meses. Oitenta e nove por cento dos doentes não tiveram progressão da doença e 24% tiveram uma resposta objetiva ao tratamento (resposta parcial ou completa). A *tandem-PRRT* foi bem tolerada por todos os doentes, sendo que um doente mostrou nefrotoxicidade de grau III. Concluíram que a *tandem-PRRT* é muito efetiva e segura no caso de tumores NE inoperáveis e metastizados.¹⁶

2.4.2. Efeitos adversos da PRRT

I. No Parênquima Renal

Os radiopeptídeos, devido ao seu tamanho reduzido, são filtrados através dos capilares glomerulares, no rim. Consequentemente, são reabsorvidos e retidos nas células do túbulo proximal, estimando-se que cerca de 2% da dose total é aqui reabsorvida, o que provoca uma irradiação prolongada do parênquima renal e consequente nefrotoxicidade. A radiosensibilidade renal é, assim, um fator limitante da dose em PRRT. O sistema megalina/cubilina desempenha um papel fundamental na reabsorção de vários peptídeos e proteínas de baixo peso molecular, através de endocitose mediada por recetor. Num estudo feito com ratos deficientes em megalina, demonstrou-se que a captação renal foi somente

15-30% da captação em ratos normais. Foi comprovado que a maior parte da captação renal de análogos da somatostatina é dependente de megalina. ¹⁷

Enquanto que o “cross-fire” é benéfico para ultrapassar a expressão heterogénea de recetores nas células malignas, quanto maior é o alcance das partículas β^- , maior parece ser o potencial de toxicidade renal. ²

Nos primeiros tratamentos efetuados com PRRT, foram detetados casos de nefrotoxicidade grave, uma vez que eram utilizadas atividades elevadas de ^{90}Y . Num estudo, 1 em cada 30 doentes teve toxicidade renal de grau II, tendo recebido 3 ciclos de ^{90}Y -DOTA-TOC. Os valores de creatinina sérica voltaram ao normal cerca de 1 ano depois, no entanto, a cintigrafia mostrou que a filtração glomerular continuava diminuída. ¹⁷

Contudo, uma proteção renal adequada diminui o risco de lesão renal. O objetivo da proteção renal não se deve cingir apenas à prevenção de nefropatia, também deve permitir a administração de atividades mais elevadas, de maneira a alcançar maiores doses de radiação nas células tumorais. ¹⁸

Moléculas carregadas positivamente, como a lisina e arginina, inibem competitivamente a reabsorção no túbulo proximal. Isto levou a que fossem administradas com os radiofármacos para PRRT. Esta associação mostrou uma diminuição efetiva de atividade no rim de 9-53%. ¹⁹ A solução de aminoácidos a administrar, deve conter 18 a 24 g de lisina e 18 a 24 g de arginina, num volume entre 1,5 e 2,2L, e ter uma osmolaridade inferior a 1050 mOsmol. A sua administração intravenosa deve ser iniciada cerca de 30 minutos antes do início da perfusão de ^{177}Lu -DOTA-TATE (Lutathera[®]), durante 4h. ¹³

A administração desta quantidade de aminoácidos exige o controlo de eletrólitos, durante e após a sua infusão, de forma a evitar hipercalémia e hipernatrémia, assim como a consequente possibilidade de acidose metabólica, o que para além de originar náuseas e vómitos, pode mesmo levar à morte. A emese pode ser controlada recorrendo a antieméticos. ¹⁷

Apesar desta proteção, existe o risco de toxicidade renal após meses de radiação. De facto, foi demonstrada uma diminuição da clearance da creatinina com o passar do tempo, sendo mais pronunciada com o uso de ^{90}Y . ²

A idade superior a 60 anos, hipertensão arterial, diabetes, quimioterapia prévia com derivados da platina e função renal diminuída, contribuem também para o declínio da função renal após a PRRT. ¹⁹

II. Na Medula Óssea

Para além da toxicidade renal, também se deve ter em conta o envolvimento da medula óssea, ainda que este não seja um fator limitante da dose.

A toxicidade hematológica aguda é frequente, especialmente depois de terapêutica com peptídeos marcados com ^{90}Y . Deve ser considerada a possibilidade de uma toxicidade leve, com empobrecimento progressivo das reservas de medula óssea, ao longo de um tratamento constituído por vários ciclos. De facto, uma toxicidade subaguda, com classificação 3 ou 4 segundo a escala da OMS, ocorre em menos de 13% depois de PRRT com ^{90}Y -Octreótido e em menos de 10% quando tratados com ^{177}Lu -octreotato.¹¹

Numa análise de 504 doentes com tumores NEGEP, tratados com uma atividade máxima de 7400 MBq/ ciclo de [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, ocorreu toxicidade hematológica subaguda, após pelo menos um ciclo, em 9,5% dos doentes.²⁰

A idade superior a 70 anos, quimioterapia prévia, clearance da creatinina inferior a 60 ml/min e a presença de metástases ósseas, são fatores que mostraram estar associados a um aumento da frequência deste tipo de toxicidade.²

Estudos mais recentes, mostraram que o [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE pode ser utilizado com segurança, mesmo com metástases ósseas. Num estudo com 11 doentes, verificou-se que 35% sofreram toxicidade hematológica reversível (grau 3 e 4). Esta toxicidade foi resolvida espontaneamente (1 caso) ou com acesso a terapêutica de suporte (3 casos). Vinte e três meses após o fim da PRRT, registou-se normalização dos valores hematológicos.¹¹

III. Outras Reações Adversas

Durante a administração de PRRT, os sintomas devem ser observados e monitorizados cuidadosamente, bem como os sinais vitais.²

Uma análise toxicológica com [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE revelou náuseas em cerca de 25% dos ciclos, vômitos em 10% e desconforto ou dor abdominal em 10%.²

A perda temporária de cabelo ocorreu em 62% dos doentes. No caso de se tratar de um tumor funcional, existe ainda o risco de se exacerbarem ou reaparecerem síndromes já existentes, devido à libertação massiva de hormonas.²

3. Radiofármacos na terapêutica do cancro da próstata resistente à castração (CPRC)

3.1. Cancro da Próstata (CP)

Na Europa, o carcinoma da próstata (CP) é o cancro mais comum em homens com mais de 70 anos. Constitui um importante problema de saúde pública, especialmente em países desenvolvidos devido à grande proporção de homens idosos na população em geral. A incidência é maior no Norte e Oeste da Europa enquanto que as taxas no Sul e Este mostram um aumento contínuo.²¹

Os fatores de risco ainda não são completamente conhecidos, mas alguns já foram identificados, tais como idade avançada, hereditariedade e etnia. De facto, o risco de CP duplica em familiares diretos de doentes com cancro da próstata.²¹

A classificação do CP baseia-se também na classificação TNM. A tabela 2 apresenta as adaptações desta classificação para o CP.²¹

Tabela 2 - Classificação TNM para o CP (European Association of Urology, 2015).

Tumor primário (T)	
TX	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1	Tumor clinicamente não identificável (por toque rectal ou imagem)
T1a	Tumor incidental com menos de 5% de material ressecado
T1b	Tumor incidental com mais de 5% de material ressecado
T1c	Tumor diagnosticado por biópsia secundário a PSA elevado
T2	Tumor confinado à próstata e identificável por toque rectal ou imagem
T2a	Tumor envolve metade de um lobo prostático
T2b	Tumor envolve mais de metade de um lobo mas não os dois
T2c	Tumor envolve os dois lobos
T3	Tumor estende-se através da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular
T3b	Tumor envolve vesículas seminais
T4	Tumor é fixado e envolve estruturas adjacentes para além das vesículas seminais
Nódulos Linfáticos regionais (N)	
Nx	Nódulos linfáticos regionais não avaliáveis
N0	Sem evidência de metástases nos nódulos linfáticos regionais
N1	Metástases nos nódulos linfáticos regionais

Tabela 2 - Classificação TNM para o CP (*European Association of Urology*, 2015). (Continuação).

Metástases (M)	
Mx	Metástases distantes não avaliáveis
M0	Sem evidência de metástases distantes
M1	Metástases distantes
M1a	Nódulo linfático não regional
M1b	Osso
M1c	Outro local

Para além desta classificação, também é utilizada a classificação de Gleason. Esta classificação é baseada na histologia e constitui um fator determinante de prognóstico e de resposta ao tratamento.²

No sistema de Gleason, a atribuição de classificação baseia-se na avaliação do grau de lesão do tecido, com base nas características histológicas e celulares que constituem o tumor. As células que são mais semelhantes às células da próstata saudáveis, obtêm uma classificação de 1, enquanto que células mais distintas, que indicam uma doença mais agressiva, obtêm a classificação de 5.

A classificação global pode chegar até ao valor 10 e representa a soma da classificação dos dois tipos celulares predominantes no tumor, onde o primeiro valor apresentado mostra qual a classificação do tipo celular predominante.^{2,21} Ou seja, um doente que tenha classificação de 5+4 possui uma classificação global de 9, a mesma de um doente que tenha uma classificação de 4+5. No entanto, o primeiro doente possui um tipo celular predominante que indicia uma doença mais agressiva.²²

Com o tempo, a maior parte dos homens com CP metastizado deixa de responder à terapêutica clássica com hormonoterapia, daí a designação de resistentes à castração (CPRC). Esta resistência permite a progressão da doença que se caracteriza pelo aumento de metástases ósseas dolorosas (90% dos doentes) e elevação dos biomarcadores habitualmente doseados tais como o antígeno específico da próstata (PSA).²³

Até há 5 anos atrás, o docetaxel era a única opção terapêutica para o CPRC multimetastizado (CPRCm) com impacto positivo na sobrevivência. Posteriormente, surgiu uma nova opção de quimioterapia, também um derivado do taxano, o cabazitaxel. Desde 2013, e para além da quimioterapia, foram introduzidas no mercado três novas modalidades terapêuticas: imunoterapia com células dendríticas (Sipuleucel-T), terapêuticas dirigidas para o recetor de androgénios (acetato de abiraterona e enzalutamida) e terapêutica com radionuclídeos (dicloreto de rádio 223).²²

Apesar de todos estes avanços terapêuticos, é comum o aparecimento de resistências, continuando a doença a progredir e a esperança média de vida destes doentes a diminuir não ultrapassando, geralmente, os 20 meses.²⁴

Deste modo, devido à necessidade de continuar a alargar o *portfólio* de opções terapêuticas com impacto na sobrevivência, e também devido ao sucesso de radioligandos no tratamento de tumores neuroendócrinos, surgiu uma nova oportunidade terapêutica: uma molécula direcionada para o antigénio membranar específico da próstata, PSMA, marcada com lutécio-177 (¹⁷⁷Lu), um emissor β^- .²⁴

3.2. Diagnóstico do CP

O CP é o tumor sólido mais comum em homens e os exames de imagem desempenham um papel crucial no seu diagnóstico. No entanto, as diferentes modalidades de imagem têm sensibilidade limitada para a deteção de metástases mais pequenas e para a localização de tumores em casos de recorrência bioquímica²⁵, ou seja, em casos em que o doente possui um valor de PSA ≥ 2 ng/ml acima do nadir, sendo que o nadir é o valor mais baixo atingido pelo doente após o tratamento.²² Recentemente, têm sido usados antagonistas do antigénio membranar específico da próstata (PSMA), radiomarcados com gálio-68 (⁶⁸Ga), que permitem a realização de PET/CT, técnica imagiológica de diagnóstico que tem demonstrado excelentes resultados.²⁵

Existe uma grande variedade de ligandos do PSMA. O ligando utilizado em diagnóstico foi selecionado com base nas suas características de imagem. Assim, como uma maior retenção renal se baseia numa farmacocinética mais rápida, o ligando PSMA-II foi considerado o mais adequado por possuir estas características.²⁶

3.3. Marcadores

A avaliação da resposta ao tratamento deve basear-se em parâmetros imagiológicos, analíticos e clínicos. Em relação à avaliação clínica deve ter-se em conta a melhoria ou agravamento sintomatológico e o estado geral do doente. Na avaliação imagiológica, deve recorrer-se a técnicas como PET/CT. A avaliação analítica ou bioquímica consiste no doseamento de proteínas com origem no tumor e que por isso constituem marcadores séricos que se relacionam com a resposta ao tratamento, tais como o valor de PSA.²²

I. PSA

O antígeno específico da próstata (PSA) é um marcador sérico que revolucionou o diagnóstico do CP. Este biomarcador é específico do órgão e não do tumor, podendo estar aumentado em casos de hiperplasia benigna da próstata e prostatite.²⁷

Não existem *standards* definidos para medir o PSA. Este é um parâmetro contínuo onde níveis mais elevados indicam maior probabilidade de existir CP. No entanto, muitos homens podem ter CP e baixos níveis de PSA.²¹

Existe uma média de valores de PSA, específicos para cada faixa etária, o que ajuda a avaliar se um doente, efetivamente possui um valor alterado deste marcador, comparando com os níveis adequados para a sua idade.²⁷

Contudo, o valor de PSA só por si não é suficiente para monitorizar a doença no CPRC avançado, pois podem desenvolver-se metástases viscerais em homens sem aumento do valor de PSA.²⁸

II. PAP

A fosfatase ácida prostática, ou fosfatase ácida específica da próstata (PSAP), é uma glicoproteína sintetizada pelas células epiteliais da glândula prostática. Concluiu-se que a expressão desta proteína se encontra aumentada em doentes com CP, e que este aumento ainda é mais evidente em doentes com metástases ósseas. De facto, existe uma grande expressão de PAP em doentes com CP com uma classificação de Gleason elevada. Foi então estabelecido que os valores de PAP, na corrente sanguínea, se correlacionam com a progressão de CP, o que a torna um dos marcadores mais utilizados para avaliar lesões prostáticas.²⁹

Contudo, a fosfatase ácida prostática também é secretada por células saudáveis da próstata e pode ser detetada em outros órgãos, tais como cérebro, fígado, rins, tireoide, timo, placenta e glândulas salivares. No entanto a sua expressão na próstata saudável é 50 - 5000 vezes superior do que nos outros tecidos, e no caso de células tumorais prostáticas é 110 - 6000 vezes superior.²⁹

Porém, a PAP encontra-se alterada em casos de inflamação, infeção ou crescimento anormal do tecido prostático, o que faz com que um aumento neste parâmetro bioquímico não indique necessariamente CP, podendo estar aumentado no caso de outras patologias benignas.³⁰

3.4. Terapêutica do CPRC com o emissor β^- , ^{177}Lu

PSMA

O antigénio membranar específico da próstata (PSMA) é uma glicoproteína transmembranar tipo II, com 750 aminoácidos, presente na membrana das células da próstata. Pensa-se que desempenha várias funções a nível celular. Atua como uma enzima, estando também envolvida na captação de nutrientes e desempenha um importante papel na migração, sobrevivência e proliferação celular.³¹

O PSMA promove a internalização de proteínas ligadas à superfície da célula onde este se encontra, via endocitose mediada por clatrina.³² Este mecanismo permite a internalização e permanência do radionuclídeo com afinidade para o PSMA nas células tumorais, o que resulta numa elevada especificidade.³¹

O PSMA tem uma expressão reduzida nas células da próstata de indivíduos saudáveis³³, no entanto, nas formações malignas, observa-se uma sobre-expressão.³² Este aumento de expressão (até 1000 vezes mais do que o normal) ocorre em quase todos os doentes que sofrem de cancro da próstata, sendo que apenas 5-10% não expressam valores aumentados de PSMA.^{24,31}

O gene que codifica o PSMA, FOLH1, é reprimido por androgénios. Desta forma, a terapêutica com antagonistas dos recetores de androgénios pode aumentar ainda mais a expressão do PSMA no CPRCm, o que torna esta patologia o alvo ideal para a terapêutica com radionuclídeos acoplados a ligandos de PSMA.³⁴

Para além disto, a sua expressão também aumenta progressivamente em tumores mais agressivos e doença metastática refratária à hormonoterapia.²⁶

No entanto, o PSMA não é apenas expresso na próstata, existindo também em células do intestino delgado, túbulos renais, glândulas salivares e lacrimais. Contudo, o seu valor nestes locais é menor quando comparado com os valores nas células prostáticas.²⁴

3.4.1. Opções de ligandos direcionados para o PSMA

Nos últimos 5 anos, o rápido desenvolvimento de diferentes tipos de ligandos para o PSMA resultou em numerosas publicações que estabeleceram uma nova linha terapêutica na Medicina Nuclear.²⁶

I. Anticorpo anti-PSMA: J591

A descoberta de ligandos para o PSMA começou com um anticorpo, desenvolvido há mais de 20 anos, pela Universidade John Hopkins. Não foi aceite clinicamente até 2012, após o primeiro ensaio em humanos.²⁶

Este ligando consistia num anticorpo anti-PSMA radiomarcado, designado por J591. Este anticorpo monoclonal liga-se ao domínio extracelular do PSMA. Foi radiomarcado com ^{177}Lu e ^{90}Y .²⁶

Num ensaio clínico de fase II, 47 doentes foram divididos por dois grupos, com diferentes atividades de [^{177}Lu]Lu-PSMA-J591. Verificou-se uma descida do valor de PSA em 59,6% dos doentes. No entanto, apenas 10,6% apresentaram uma diminuição $\geq 50\%$ e o tratamento foi limitado devido à toxicidade hematológica sofrida por estes doentes.³⁵

Este ensaio, e muitos outros, demonstraram que o [^{177}Lu]Lu-PSMA-J591, apesar de apresentar resultados efetivos no tratamento do CP, parece ter um perfil de toxicidade mais elevado e uma resposta mais limitada, quando comparado com os outros ligandos.^{31,35-37}

Concluindo, este anticorpo possui dois grandes fatores limitantes para o seu uso: o facto de os anticorpos monoclonais sofrerem uma difusão lenta através das lesões sólidas, com uma captação máxima no 6º e 7º dia após a administração e o perfil de hematotoxicidade significativa, pelo prolongado período de circulação na corrente sanguínea, resultado das suas grandes dimensões. Isto resulta na libertação de doses mais elevadas de radiação em órgãos saudáveis.³⁶

II. PSMA-617

A molécula mais utilizada até hoje em ensaios clínicos é o ligando PSMA-617. Este ligando é acoplado ao radionuclídeo pelo agente quelante DOTA e demonstrou ter uma internalização ótima nas células tumorais, com uma baixa captação renal, o que conduz a um reduzido perfil de toxicidade.³⁸

O PSMA-617 consiste numa molécula de pequenas dimensões que se irá ligar ao PSMA, sendo internalizada nas células tumorais. Num estudo inicial, com murganhos, esta molécula mostrou ter uma internalização eficiente nas células tumorais da próstata, sendo que, aproximadamente 54% do peptídeo ligado à célula, foi internalizado após 1 hora e, após 3 horas, havia internalização de 75%.^{36,38}

A *German Society of Nuclear Medicine (GSNM)* publicou, recentemente, um consenso recomendando o uso de [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 em doentes com CPRCm.³⁶

A maior parte dos ensaios realizados com este complexo mostraram uma diminuição acentuada no valor de PSA em grande parte dos doentes, tendo provocado efeitos adversos moderados.^{34,36, 39}

O maior estudo multicêntrico e retrospectivo realizado até hoje, relativo à toxicidade e à resposta do PSA, em doentes com CPRCm tratados com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, foi publicado pela GSNM. Este estudo verificou que a atividade média administrada foi de 6 GBq de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 a 145 doentes com CPRCm. A taxa de eventos adversos não hematológicos foi baixa (0-3 doentes). Ocorreu anemia de grau 3 ou 4 em 15 doentes (10%) e trombocitopenia de grau 3 ou 4 em 5 doentes (4%). Após o primeiro ciclo, ocorreu uma diminuição de PSA \geq 50% em 40% dos doentes e uma diminuição de qualquer grandeza neste indicador, em 65% dos doentes. No final do 2º ciclo, a diminuição do valor de PSA \geq 50% foi observada em 57% dos doentes e verificou-se uma diminuição $<$ 50% em 72%. A maior parte dos doentes receberam um 3º e 4º ciclo, onde 65% e 100% mostraram um decréscimo no valor de PSA \geq 50%, respetivamente.³⁶

A dose média de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 libertada na medula óssea demonstrou ser 20 vezes inferior à libertada por [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-J591.⁴⁰

Nenhum destes ligandos foi ainda aprovado pela FDA ou pela EMA. Esta terapêutica tem sido administrada ao abrigo de ensaios clínicos ou de regulamentações locais, em doentes que têm CPRC metastizado e progressivo, após esgotar as terapêuticas aprovadas. Os critérios que se utilizam atualmente, foram delineados por especialistas em medicina nuclear, experientes na terapêutica com radioligandos, tendo sido baseados em evidências retrospectivas, opiniões de peritos e recomendações já comprovadas, para a terapêutica com [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE.²⁴ Esses critérios incluem: hiper-expressão de PSMA, confirmada no tumor e nas metástases, idealmente visualizado por PET, reserva medular suficiente, creatinina sérica inferior a 2 vezes o limite máximo normal e transaminases hepáticas inferiores a 5 vezes o limite máximo.²⁴

3.4.2. Toxicidade e segurança

O princípio básico da terapêutica com radionuclídeos é o de utilizar a dose máxima justificável, sem causar toxicidade, de maneira a conseguir alcançar um efeito antitumoral efetivo. Com o objetivo de evitar toxicidade, deve ser estimada a quantidade de radiação absorvida pelos órgãos, principalmente pelos mais afetados, como os rins, medula óssea e glândulas salivares, tornando-os nos órgãos limitadores da dose.^{41,42}

A toxicidade e probabilidade de resposta a um radiofármaco, depende da dose de radiação absorvida por tecidos saudáveis e por tecidos tumorais, respetivamente.³⁴

As imagens PET com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-II mostraram retenção elevada do ligando de PSMA nas metástases e uma clearance relativamente rápida a partir de órgãos saudáveis.⁴⁰

A excreção do [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 é maioritariamente realizada pelos rins, à semelhança do que acontece com o [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE, sendo eliminado nas 48 horas seguintes à administração.³¹

A marcada retenção renal pode justificar-se pela elevada expressão de PSMA neste órgão. Tem sido avaliado, em estudos pré-clínicos, o uso de um agente que inibe a ligação do radiofármaco ao PSMA presente nos rins, o inibidor de PSMA ácido 2-fosfonometil-pentanodiólico. Contudo, o uso desta molécula pode inibir também a captação do radiofármaco em células tumorais, sendo necessário estudos complementares para avaliar a sua utilidade.⁴⁰

De acordo com ensaios recentemente publicados, o [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 parece seguro, demonstrando um perfil de toxicidade baixo.⁴³

Um estudo alemão, retrospectivo, estudou a função renal de 55 doentes com CPRCm, sujeitos a pelo menos 3 ciclos de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Estes doentes tinham metástases positivas para PSMA. Todos os doentes realizaram cintigrafia renal com [^{99m}Tc]Tc-MAG3, antes do início do tratamento, para avaliar a sua função renal e fluxo urinário. Também se procedeu a análises sanguíneas, para avaliar o valor de base da creatinina (normal: 0,6-1,3 mg/dL), TFG (normal: > 70 mL/min) e cistatina C (normal: 0,6-1 mg/dL). Apesar da cistatina C não ser um marcador *standard* para avaliar a nefrotoxicidade, é muito sensível e precoce na avaliação da lesão nos túbulos renais, daí a sua utilização neste estudo.⁴¹

Foi administrada, através de uma injeção IV, uma atividade de 6 GBq à maior parte dos doentes, sendo que a atividade foi mais baixa (4-4,5GBq) para os doentes que já apresentavam parâmetros renais anormais, antes do início do tratamento (creatinina=1,6-2 mg/dL). Os fatores de risco propostos no início do ensaio foram a idade, hipertensão, diabetes mellitus, quimioterapia prévia, doença renal pré-existente e extensão da doença.⁴¹

Todos os doentes realizaram uma média de 3 ciclos, com intervalos de 8 semanas entre cada um. Dos 55 doentes, 25% mostraram toxicidade subaguda. Não foi observada perda aguda da função renal em nenhum doente. Em 29% ocorreu decréscimo da TFG. Após o tratamento, 58% dos doentes possuíam valores anormais de cistatina C, sendo que, no início, já 25% dos doentes tinham este valor aumentado. Apenas 6 doentes (11%) demonstraram toxicidade renal de grau 1 ou 2 após o 1º ciclo. Nenhum doente sofreu de toxicidade renal de grau 3 ou 4.⁴¹

No final do estudo, os resultados demonstraram que os fatores de risco a ter em conta eram idade, hipertensão e doença renal pré-existente. A extensão da doença e diabetes *mellitus* mostraram não ter impacto. Contrariamente ao esperado, verificou-se uma relação inversa entre a quimioterapia prévia e a nefrotoxicidade.⁴¹

Concluindo, após 3 ciclos de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, não ocorreu nefrotoxicidade significativa. Os marcadores renais, cintigrafia renal e valor de cistatina C demonstraram ser os melhores previsores de prognóstico para deficiência renal após esta terapia.⁴¹

Um ensaio clínico alemão prospetivo, unicêntrico, contou com 56 doentes com CPRCm, com uma média de 72 anos e classificação de Gleason de 8. Foi administrada uma atividade média de 5,76 GBq de ¹⁷⁷Lu acoplado a um outro tipo de ligando e foram hidratados com uma combinação de aminoácidos carregados positivamente, à semelhança do que acontece na terapia com [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE. Neste ensaio, não houve evidencia de nefrotoxicidade em nenhum doente. No entanto, ainda são necessários mais estudos sobre esta nefroproteção.⁴⁰

Apesar da toxicidade a longo termo não ser um fator determinante na decisão de realização deste tratamento, deve ter-se sempre em conta a qualidade de vida do doente, devendo explorar a possibilidade de desenvolvimento de nefrotoxicidade.⁴¹

A toxicidade hematológica é o efeito adverso grave mais comum. É predominantemente um efeito apresentado por homens com uma grande carga tumoral de metástases ósseas e função medular limitada e não um efeito direto da radiação na medula óssea.³¹

Em homens com metástases ósseas significativas, a redução do valor de hemoglobina e plaquetas ocorre em 10-25%. Não se verificam efeitos de toxicidade medular em doentes que não tenham grande carga tumoral de metástases ósseas.³¹

O estudo retrospectivo publicado pela *GSNM*, acima referido, demonstrou que ocorreu anemia de grau 3 ou 4 em 10% dos doentes e trombocitopenia de grau 3 ou 4 em 4%.²⁴

Outro estudo retrospectivo e multicêntrico teve lugar em dois hospitais alemães, e avaliou os efeitos secundários e as taxas de resposta nos primeiros doentes que receberam terapêutica com [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 nas suas instalações. Foram estudados 10 doentes com CPRCm, com metástases disseminadas e doença progressiva, segundo o valor de PSA. A dose média administrada foi 5,6 GBq.³⁹

Na maior parte dos casos já existiam metástases ósseas e linfáticas e a maioria dos doentes já se encontrava anémica no início do tratamento. Contudo, apenas ocorreu hematotoxicidade relevante num doente que já tinha historial de transfusão sanguínea e de terapêutica com ²²³Ra. O mesmo doente mostrou leucopenia de grau 2. Dois outros doentes

sofreram trombocitopenia e anemia, respetivamente. Durante as 8 semanas após a terapêutica, 6 doentes não demonstraram quaisquer sinais de hematotoxicidade.³⁹

Concluindo, uma contagem baixa de células sanguíneas inicial e o envolvimento da medula óssea, representa um risco de hematotoxicidade.²⁴

De acordo com estudos de biodistribuição e dosimetria, a maior dose de radiação absorvida foi localizada nas glândulas salivares, devido à intensa captação deste radiofármaco por este órgão.³⁴ Isto faz com que se tornem o órgão de maior risco, quando comparado com os rins e medula óssea.

Contudo, se a xerostomia média for considerada um efeito apenas desagradável e inofensivo, os rins são os únicos órgãos limitantes da dose e os seus limites de tolerância permitem cerca de 2 vezes a dose cumulativa (36 GBq de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617), que continuaria a estar abaixo dos limites que provocam xerostomia severa e irreversível.³⁴

Para avaliar a disfunção das glândulas salivares, os doentes são submetidos a uma cintigrafia com ^{99m}Tc, após estimulação da secreção salivar com sumo de limão.³⁹

Com o intuito de minimizar estes efeitos adversos, existem indicações para a utilização de sacos de gelo na face dos doentes, até 4 h após o início da terapêutica. Isto irá reduzir o fluxo sanguíneo e a captação de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. De facto, já se comprovou a eficácia desta técnica, utilizando a PET com [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11.^{24,26,39} Na maior parte dos casos, a xerostomia é apenas transitória e foi sugerida uma dose de 30 Gy, para se alcançar a recuperação total em dois anos.²⁶

Realizou-se um estudo de dosimetria pré-terapêutica em 7 doentes, com uma atividade média de 192,6 MBq de [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Os resultados iniciais mostraram que a terapêutica com este radiofármaco é segura. As doses absorvidas pelos diferentes órgãos foram adequadas. Contudo, existe uma variabilidade inter-individual que indicia que a dosimetria individual, de cada doente, deve ser obrigatória.⁴²

3.5. Tratamento do CPRC com o emissor α , ²²⁵Ac

Vários centros aconselham a terapêutica com ligandos de PSMA radiomarcados com ¹⁷⁷Lu para o tratamento do CPRCm. Foi comprovado que este radiofármaco tem uma dosimetria favorável e uma resposta eficiente, em termos de diminuição do valor de PSA e de efeitos radiológicos.³⁸ No entanto, cerca de 45% dos doentes não atinge uma resposta bioquímica (decréscimo do valor de PSA \geq 50%) durante este tratamento, e 40% não respondem de todo.⁴⁴

Para além disto, apesar da terapêutica com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA ser bem tolerada, as lesões difusas na medula óssea constituem um fator de risco para toxicidade hematológica relevante, tornando a dose de radiação absorvida pela medula o fator limitante da dose.^{38,44}

A terapêutica com emissores alfa mostrou ultrapassar esta resistência aos emissores beta.⁴⁴ Devido à grande penetração tecidual das partículas β^- do ¹⁷⁷Lu, comparando com a penetração mais baixa das partículas α , é, então, expectável que o lutécio tenha uma maior dose de radiação acumulada na medula óssea.⁴⁵

De facto, a dose de radiação β^- que irradia a medula óssea, a partir das metástases, não pode ser controlada eficazmente, o que constitui um desafio atual.³⁸

Neste raciocínio, a utilização de emissores alfa pode ser benéfica devido à sua penetração de apenas 0,05-0,1 mm, o que se traduz numa terapêutica muito mais específica e localizada.

3.5.1. Eficácia e segurança

O ²²⁵Ac tem uma semivida de 10 dias. Este isótopo e o seu isótopo filho, bismuto, são descendentes do urânio, cujo tempo de semivida são 160000 anos. Apenas se conseguem recolher quantidades muito pequenas de actínio aquando o decaimento do urânio. Tal facto, aliado à necessidade de salvaguardar o urânio e ao seu longo tempo de semivida, tornam extremamente difícil o fornecimento de quantidades adequadas de ²²⁵Ac e de ²¹³Bi para aplicação terapêutica em muitos doentes.⁴⁵

Estudos com [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 mostraram uma proteção relativa da medula, em homens com metástases ósseas que foram tratados com ligandos de PSMA marcados com emissores α .³¹

Foi realizado um ensaio experimental alemão com dois doentes com CPRCm utilizando [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617. A PET/CT do doente A mostrou infiltração difusa da medula óssea vermelha pelo tumor. Isto foi considerado uma contra-indicação para o tratamento com [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617. Assim, este doente foi tratado com 3 ciclos de 9-10 MBq (100 KBq por quilograma de peso corporal), de [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617, com intervalos de 2 meses entre cada ciclo. Cerca de 2 meses depois do último ciclo, todas as lesões que eram anteriormente positivas para o PSMA, tinham desaparecido e o nível de PSA tinha diminuído mais de 3000 ng/mL atingindo o valor de 0,26 ng/mL. O doente recebeu uma dose adicional de 6 MBq como terapêutica de consolidação, o que resultou numa diminuição do valor de PSA para menos de 0,1 ng/mL, acompanhada de uma resposta completa, visível através de imagens obtidas por PET/CT. Após cada ciclo, foi analisado o número de células sanguíneas. Não ocorreram diminuições significativas neste parâmetro. O único efeito adverso

documentado foi a xerostomia, moderada mas prolongada. A diminuição do PSA traduziu analiticamente a excelente resposta ao tratamento.³⁸

Por sua vez, o doente B, também já tinha esgotado os tratamentos convencionais. O valor de PSA era de 249 mg/mL e apesar da suficiente captação tumoral, demonstrada em exames pós-terapêuticos, após 2 ciclos com [177Lu]Lu-PSMA-617, a maior parte das lesões mostrou progressão. Assim sendo, a terapêutica foi alterada para [225Ac]Ac-PSMA-617. O doente recebeu 3 ciclos, cada um com uma atividade de 6,4 MBq (também 100 KBq por quilograma de peso corporal), intervalados por 2 meses. Após 2 ciclos observou-se resposta parcial e remissão completa após 3 ciclos. Não foi observada toxicidade hematológica relevante e o valor de PSA diminuiu para valores abaixo do detetável. Contudo, foi necessária substituição de saliva após o último ciclo, devido a xerostomia severa.³⁸

4. Radiofármaco no tratamento de metástases ósseas de cancro da próstata

Quase todos os doentes que morrem de cancro da próstata sofrem de CPRC e estes doentes têm 90-95% de probabilidades de desenvolver metástases ósseas, o que conduz a fraturas patológicas, compressão da coluna e de nervos vertebrais e consequências hematológicas, tendo grande impacto na qualidade de vida dos doentes.^{2,46}

4.1. Metastização óssea

Existe um equilíbrio entre a atividade osteoclástica e osteoblástica através do qual o osso normal mantém a homeostase. De facto, os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção de osso envelhecido, deixando pequenas áreas “ocas” enquanto que os osteoblastos se encarregam de formar osso novo nestes mesmo locais. A ativação destas células por parte do tumor vai perturbar este equilíbrio.²

Este tipo de tumores pode então levar à formação de metástases osteolíticas (há destruição do osso normal) como as causadas por mieloma, carcinoma do pulmão e renal ou metástases osteoblásticas (deposição de novo tecido ósseo) como as que aparecem no cancro da próstata.²

A sinalização RANKL-RANK-OPG nas células de metástases ósseas está implicada na colonização do osso. RANK é um recetor membranar que está sobre-expresso nas células precursoras de osteoclastos, sendo ativado pelo ligando RANKL. Esta molécula é uma proteína transmembranar que está expressa em osteoblastos, células cancerígenas e outras.

⁴⁷ Após clivagem proteolítica ocorre a libertação da sua forma solúvel, permitindo a ligação ao recetor RANK. Esta ligação vai regular a diferenciação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos. ⁴⁸

O processo através do qual o cancro da próstata origina metástases requer uma interação entre as células do tumor, a matriz óssea e elementos do osso. ⁴⁸

A entrada das células cancerígenas no osso é alcançada via capilares sinusoides, no compartimento vascular da medula. Isto requer a capacidade da célula migrar através dos capilares, invadir a medula e deslocar-se até à superfície do osso. ⁴⁹

Quando as células tumorais alcançam o osso, adquirem propriedades de células ósseas, expressando fatores de transcrição e interagindo com células estaminais da medula. Estas células de metástases ósseas vão também produzir fatores de crescimento que estimulam a atividade dos osteoblastos e a nova formação óssea. ⁴⁹

Para além disto, o tumor também secreta proteases que levam à libertação destes fatores de crescimento, a partir da matriz celular, o que permite que estes fatores fiquem livres para ativar os seus recetores nas células alvo. ⁴⁷

Este aumento da atividade osteoblástica leva a um incremento da concentração de RANKL e à diminuição de cálcio, o que conduz à libertação da hormona da paratiroide (PTH), sendo que ambos promovem a atividade osteoclástica. ^{48,49}

Para além disso, o cancro da próstata sobre-expressa, normalmente, uma proteína relacionada com a PTH (PTHrP) que estimula a atividade osteoclástica. O aumento desta proteína no osso, leva à expressão de RANKL e além disso, à inibição da secreção de OPG (osteoprotegerina). A OPG é um recetor expresso pelos osteoblastos que atrai o RANKL e impede que este se ligue ao recetor RANK. Ao inibir a OPG, não ocorrerá inibição da sinalização RANK-RANKL, promovendo a osteoclastogénese. ^{48,49}

Desta forma, os osteoclastos uma vez ativados promovem reabsorção óssea, ocorrendo libertação de fatores de crescimento incorporados na matriz, o que estimula a proliferação tumoral, ou seja, o crescimento de metástases ósseas formadas por osteoblastos anormais, sendo estes que o Ra-223 localiza e destrói. ^{47,49}

4.2. Diagnóstico de metástases ósseas

O diagnóstico e a avaliação precoce de metástases ósseas são clinicamente importantes e determinantes para o decurso da doença e da qualidade de vida do doente. ⁵⁰

As metástases ósseas são detetadas por técnicas de imagem que permitem a localização anatómica e avaliação do seu metabolismo. ⁵⁰

A cintigrafia óssea utilizando um bifosfonato (ácido oxidrónico) marcado com ^{99m}Tc é a técnica mais comum. O ácido oxidrónico liga-se ao cálcio de cristais de hidroxiapatite, localizando zonas de renovação óssea. As imagens destas zonas são conseguidas através da radiação gama que é emitida pelo ^{99m}Tc .^{50,51}

Atualmente são utilizadas técnicas mais recentes como PET/CT, com ^{68}Ga]Ga-PSMA, tendo mostrado uma sensibilidade de 66% e uma especificidade de 99% na deteção de metástases ósseas.²⁵

4.3. Tratamento de metástases ósseas do cancro da próstata com Rádio 223

O Rádio 223 é produzido através de um gerador de actínio, ^{227}Ac . Neste gerador, o ^{227}Ac decai originando ^{223}Ra . As amostras do gerador são purificadas através de cromatografias de forma a minimizar a presença de ^{227}Ac . Do decaimento do ^{223}Ra resultam, predominantemente, partículas alfa (95,3%), mas também algumas partículas beta (3,6%) e radiação gama (1,1%), sendo esta última útil para a formação de imagem. Este radioisótopo decai com uma semivida de 11,4 dias.⁵²

O ^{223}Ra localiza naturalmente metástases ósseas pois mimetiza o cálcio, o que o torna “bone seeker”, isto é, capaz de detetar tecido ósseo. Este radioisótopo é então acumulado seletivamente no osso, especificamente em áreas com grande renovação celular, como por exemplo, zonas superficiais do osso e metástases ósseas. O ^{223}Ra acumula-se formando complexos com a hidroxiapatite, constituinte da matriz inorgânica do osso. Este radioisótopo decai para ^{207}Pb , emitindo 4 partículas alfa e 2 beta. Assim, devido aos seus efeitos radiobiológicos, inviabiliza o ciclo de progressão das metástases osteoblásticas.²

A penetração tecidual das suas partículas alfa é de cerca de 0,1mm (cerca de 10 diâmetros celulares). No entanto, estas partículas possuem alto nível de energia, que levará à quebra da dupla cadeia de ADN nas células adjacentes, resultando num efeito citotóxico nas células tumorais. Todos estes fatores, resultam num efeito localizado e específico, o que permite que os efeitos em células saudáveis, próximas das metástases, sejam minimizados.²³

Desta forma, o ^{223}Ra inibe o crescimento osteoblástico induzido pelo tumor e suprime a atividade metabólica do osso, o que é comprovado pela diminuição no número de osteoblastos e osteoclastos e pela redução do valor do marcador de formação óssea Propetideo N-terminal do Procolagénio I (PINP- *procollagen I N terminal propeptide*). Assim sendo, considera-se que o ^{223}Ra tem um mecanismo de ação duplo, uma vez que afeta esta atividade óssea dependente do tumor e ainda destrói as células de metástases ósseas.²³

O ^{223}Ra foi aprovado em 2013 na Europa e EUA e recomendado pelo *National Institute of Health and Care Excellence* para o tratamento de metástases ósseas sintomáticas de CPRC, sem metástases viscerais conhecidas.⁴⁶

O estudo ALSYMPCA, um ensaio clínico de fase III, aleatorizado e com dupla ocultação, dividiu os doentes em dois grupos. A um grupo foi administrado ^{223}Ra (55KBq/Kg) e a outro um placebo. Neste ensaio, confirmou-se que o ^{223}Ra retardou as complicações ósseas sintomáticas, aumentou a sobrevivência média, melhorou a qualidade de vida, mostrou eficácia antitumoral e atenuou a dor óssea.^{46,53}

Atualmente, o radiofármaco comercializado tem o nome de Xofigo® e é composto por dicloreto de ^{223}Ra , tendo sido aprovado pela EMA pelo procedimento nº EU/13/873/001.

O seu esquema posológico consiste em 6 injeções, cada uma com uma atividade de 55KBq/Kg de peso corporal, com intervalos de 4 semanas entre cada uma.⁵² A solução de dicloreto de ^{223}Ra não deve ser diluída⁵³ e o volume a administrar deve ser calculado com base no peso do doente (Kg), atividade do radiofármaco na data de referência e um fator de correção do decaimento, o que permite corrigir o decaimento que possa ocorrer desde a data de referência até à data de administração.⁵²

4.3.1. Segurança e Tolerabilidade

Uma vez que este fármaco não é metabolizado pelo fígado ou eliminado através da biliar, a presença de patologias hepáticas não influencia a farmacocinética do dicloreto de ^{223}Ra , não sendo necessário ajuste de dose em casos de insuficiência hepática.⁵²

Em estudos de fase III, não foram observadas diferenças entre a segurança e eficácia do dicloreto de ^{223}Ra em doentes com doença renal leve (ClCr=50-80 mL/min) e em doentes com função renal normal. Na verdade, como a excreção deste radioisótopo através da urina é mínima e a via de excreção predominante são as fezes, é esperado que o comprometimento renal não afete a farmacocinética do dicloreto de ^{223}Ra . Sendo assim, não é necessário ajuste de dose em doentes renais.

Não existem dados a respeito da segurança e da eficácia em doentes que realizem hemodiálise, no entanto, sempre que possível esta deve ser realizada no mínimo 24 horas depois da administração de dicloreto de ^{223}Ra , visto que só cerca de 1% da atividade deve permanecer no sangue nessa altura.⁵²

Por outro lado, como este radioisótopo é excretado através das fezes, o seu uso em doentes com certas patologias intestinais, como doença de Crohn e colite ulcerosa, deve ser

ponderado, uma vez que a permanência da radiação neste local pode conduzir ao agravamento da doença inflamatória do intestino.⁵³

O ^{223}Ra pode causar anemia e trombocitopenia, visto que interage com estruturas próximas da medula óssea. Assim, é importante identificar fatores de risco para toxicidade hematológica antes de se iniciar o tratamento. Na fase III do estudo ALSYMPCA, o dicloreto de ^{223}Ra foi comparado a um placebo em 921 doentes. Neste ensaio, o fármaco foi bem tolerado e o perfil de segurança mostrou-se favorável, com baixa incidência de mielossupressão. Foram identificados fatores de risco associados a toxicidade hematológica, nomeadamente, a quimioterapia prévia, o número reduzido de plaquetas e valor de hemoglobina mostraram ser fatores de risco para trombocitopenia, enquanto que a extensão da doença (nº de metástases) e o valor elevado de PSA demonstraram ser fatores de risco para anemia.⁵⁴

Assim sendo, torna-se essencial a realização de análises antes do início do tratamento e antes de cada dose de dicloreto de ^{223}Ra , sendo que nesta análise inicial a hemoglobina deve ser ≥ 10 g/dL, os neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$ e as plaquetas $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$. Nas doses seguintes, o valor de neutrófilos deve ser superior a $1 \times 10^9/\text{L}$.^{54,55}

5. Conclusões

Existem partículas ionizantes que emitem radiação com interesse para medicina. De facto, as partículas α , como as emitidas pelo rádio 223 e actínio 225, e as partículas β^- , como as emitidas pelo lutécio 177 e ítrio 90, demonstraram ser bastante úteis no tratamento de certas patologias oncológicas.

Relativamente aos tumores NE, o tratamento com análogos da somatostatina é bem tolerado e controla os sintomas da doença. A incapacidade de destruição das células tumorais por parte destes fármacos, foi ultrapassada com a PRRT. Esta terapêutica inovadora, que utiliza radionuclídeos ligados a moléculas que se dirigem para recetores, mostrou alcançar várias metas terapêuticas, tais como a diminuição da carga tumoral, aumento da sobrevivência e melhoria da qualidade de vida. A PRRT pode utilizar diferentes radionuclídeos, assim como diferentes análogos da somatostatina acoplados. Atualmente, os radiofármacos usados em PRRT são [^{90}Y]Y-DOTA-TOC e [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE.

O tratamento do CP evoluiu bastante nos últimos anos, com o aparecimento de terapêuticas hormonais de nova geração, ultrapassando a quimioterapia tradicional. No entanto, o aparecimento de resistências a esta terapêutica é comum e foi necessário encontrar uma ferramenta terapêutica eficaz. Advindo desta necessidade, foi desenvolvido um radiofármaco composto por uma molécula direcionada para o PSMA, marcada com um radioisótopo.

Nos últimos 5 anos, o rápido desenvolvimento de ligandos direcionados para o PSMA resultou em inúmeras publicações que estabeleceram então uma nova linha de terapêutica em medicina nuclear. O radiofármaco [^{177}Lu]Lu-PSMA ainda se encontra em estudo, no entanto tem tido muito bons resultados. Recentemente, também se pondera a utilização de um radionuclídeo emissor alfa, actínio 225, que devido ao alcance mais curto das suas partículas, faz com que se acumule menos radiação na medula óssea, o que leva a uma toxicidade hematológica menor.

Quase todos os doentes que sofrem de CPRC têm probabilidade de desenvolver metástases ósseas, o que leva a fraturas patológicas, compressão da coluna e de nervos e a consequências hematológicas. Assim, surgiu o dicloreto de Rádio 223, um radiofármaco que mimetiza o cálcio, sendo capaz de detetar tecido ósseo. Este radiofármaco possui um mecanismo de acção duplo, pois destrói as células de metástases e ainda afeta a atividade óssea dependente do tumor. O dicloreto de rádio 223 mostrou retardar complicações ósseas sintomáticas, aumentar a sobrevivência média, melhorar a qualidade de vida e eficácia antitumoral.

Todos estes radiofármacos são muito específicos, de baixa toxicidade e além disso, por emitirem radiação gama, passível de ser transformada em imagem, permitem a avaliação da resposta à terapêutica após cada ciclo.

Penso que se obteriam efeitos terapêuticos ainda mais interessantes se fossem usados em fases mais precoces da doença, mas como para todos os medicamentos, será necessária maior experiência e mais estudos validados para o conseguir.

6. Referências

1. SAHA, G. B. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy, 5ª Edição.* Cleveland: Springer, 2004. ISBN 0387403604
2. BAUM, R. P. *Therapeutic Nuclear Medicine.* Alemanha: Springer 2014. ISBN 978-3-540-36718-5
3. POWSNER, R. A. & POWSNER, E. R. *Essential Nuclear Medicine Physics, 2ª Edição.* Blacwell Publishing, 2006. ISBN1405104848
4. LOPERA SIERRA, M. Terapêutica Radiometabólica com Peptídeos com ‘Lutathera’ nos Tumores Neuroendócrinos. *Advanced Accelerator Applications* (2017) 1–17.
5. FARR, R. & TACK, J. - Food and Symptom Generation in Functional Gastrointestinal Disorders: Physiological Aspects. *Am. J. Gastroenterology* **108**, (2013) 698–706.
6. LEE, S. T., KULKARNI, H. R., SINGH, A. & BAUM, R. P. - Theranostics of Neuroendocrine Tumors. *Visc. Med.* **33**, (2017) 358–366.
7. YANG, Z., TANG, L. H. & KLIMSTRA, D. S. - Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Historical context and current issues. *Semin. Diagn. Pathol.* **30**, (2013) 186–196.
8. OBERG K, MODLIN IM, HERDER W, PAVEL M, KLIMSTRA D, FRILLING A, METZ D, HEANEY A, KWEKKEBOOM D, STROSBURG J, MEY T. - Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. **70**, (2016) 773–779.
9. SCHOLZEN T, G. J. - The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* **182**, (2000) 311–322.
10. STROSBURG J, HENDIFAR A, YAO J, CHASEN B, MITTRA E, KUNZ PL, KULKE MH, JAZENE H, BUSHNELL D, O'DORISO TM, BAUM RP, KULKARNI HR, CAPLIN M, LEBTAHU R, HOBDAV T, DELPASSAND E, VAN CUTSEM E, BENZON A, SRIRAJASKANTHAN R, PAVEL M, MORA J, BERLIN J, GRANDE E, REED N, SEREGNI E, OBERG K, LOPERA SIERRA M, SANTORO P, THEVENET T, ERION JL, RUSZNIEWSKI P, KWEKKEBOOM D, KRENNING E. - Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N. Engl. J. Med.* **376**, (2017) 125–135.
11. BODEI, L., CWIKLA, J. B., KIDD, M. & MODLIN, I. M. -The role of peptide receptor radionuclide therapy in advanced/metastatic thoracic neuroendocrine tumors. *J. Thorac. Dis.* **9**, (2017) S1511–S1523.
12. EMA - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (2009) 1–16.
13. EMA - RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (2018) 1–29.
14. BODEI L, CREMONESI M, GRANA C.M, FAZIO N, IODICE S, BAIO S.M, BARTOLOMEI M, LOMBARDO D, FERRARI M.E, SANOVINI M, CHINOL M, PAGANELLI G. - Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: The IEO phase I-II study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38**, (2011) 2125–2135.
15. KUNIKOWSKA J, KRÓLICKI L, HUBAKIEWSKA-DYDEJCZYK A, MIKOLAJCZAK R, SOWA-STASZCZAK A, PAWLAK D. - Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with ⁹⁰Y-

- DOTATATE and tandem $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: which is a better therapy option? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38**, (2011) 1788–1797.
16. KUNIKOWSKA J, PAWALK D, BAK MI, KOS-KULDA B, MIKOLAJCZAK R, KRÓLICKI L. - Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann. Nucl. Med.* **31**, (2017) 347–356.
 17. ROLLEMAN, E. J, MELIS M, VALKEMA R, BOERMAN OC, KRENNING EP, DE JONG M. - Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy. **37**, (2007) 1081–1031.
 18. ROLLEMAN, E. J, MELIS M, VALKEMA R, BOERMAN OC, KRENNING EP, DE JONG M. - Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **37**, (2010) 1018–1031.
 19. LOSER A, SCHWARZENBOCK M. S., HEUSCHKEL M., WILLENBERG S.H., KRAUSE J.B., K. J. - Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA-octreotate: dosimetry, nephrotoxicity, and the effect of hematological toxicity on survival. *Nucl. Med. Commun.* **39**, (2018) 236–246.
 20. KWEKKEBOOM, D. J, DE HERDER WW, KAM BL, EIJIEK C, ESSEN M, KOOIJ P, FEELDERS RM AKEN M, KRENNING E. -Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA $_{0,\text{Tyr}3}$]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.* **26**, (2008) 2124–2130.
 21. HEIDENREICH A, BELLMUNT NK, BRIERS E, VAN DEN BERGH RCN, BOLLA M, CASTEREN NJ, CORNFORD P, CULINE S, JONIAU SM LAM TM, NASON MD, MATVEEV V, POEL H, KWAST TH, ROUVIÈRE O, WIEGEL T - EAU Guidelines on Prostate Cancer. (2012).
 22. SOUSA, G. & FIGUEIREDO, A. - *100 Perguntas Chave No Cancro Da Próstata*. 1ª Edição. Portugal: Permanyer Portugal, 2017. ISBN 9788499269658
 23. VOGELZANG, N. J. Radium-223 dichloride for the treatment of castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **10**, (2017) 809–819.
 24. FENDLER, W. P., RAHBAR, K., HERRMANN, K., KRATOCHWIL, C. & EIBER, M. ^{177}Lu -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* **58**, (2017) 1196–1200.
 25. ZAMAN, M. UZ et al. Diagnostic Challenges in Prostate Cancer and ^{68}Ga -PSMA PET Imaging: A Game Changer? *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **18**, (2017) 2625–2628.
 26. VIRGOLINI, I., DECRISTOFORO, C., HAUG, A., FANTI, S. & UPRIMNY, C. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, (2018) 471–495.
 27. CATALONA, W. J. Prostate Cancer Screening. *Med. Clin. North Am.* **102**, (2018) 199–214.
 28. GILLESSEN S, OMLIN A, ATTARD G, BONO JS, EFSTATHIOU E, FIZAZI K, HALABI S, NELSON P, SARTOR O, SMITH M, SOULE H, AKAZA H, BEER T, BELTRAN H, CHINNAIYAN A, DAUGAARD G, DAVIS I, SANTIS M, DRAKE C, EELES R, FANTI S, GLEAVE M, HEINDEREICH A, HUSSAIN M, JAMES N, LECOUVET F, LOGOTHETIS C, MASTRIS K, NILSSON S, OH W, PADHANI A, PARKER C, RUBIN M, SCHALKEN J, SCHER H, SELLA A, SMALL E, STERNBERG C, SUZUKI H, SWEENEY C, FANNOCK I, TOMBAL B - Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann. Oncol.* **26**,

- (2015) 1589–1604.
29. KONG, H. Y. & BYUN, J. Emerging roles of human prostatic Acid phosphatase. *Biomol. Ther. (Seoul)*. **21**, (2013) 10–20.
 30. SARWAR, S., ADIL, M. A. M., NYAMATH, P. & ISHAQ, M. Biomarkers of Prostatic Cancer: An Attempt to Categorize Patients into Prostatic Carcinoma, Benign Prostatic Hyperplasia, or Prostatitis Based on Serum Prostate Specific Antigen, Prostatic Acid Phosphatase, Calcium, and Phosphorus. *Prostate Cancer* (2017) 7.
 31. EMMETT L, WILLOWSON K, VIOLET J, SHIN J, BLANKSBY A, LEE J. - Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J. Med. Radiat. Sci.* **64**, (2017) 52–60.
 32. LENZO, N., MEYRICK, D. & TURNER, J. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics* **8**, (2018) 16.
 33. BOUCHELOUCHE, K., TURKBEY, B. & CHOYKE, P. L. PSMA PET and radionuclide therapy in prostate cancer. *Pediatr Neurol* **52**, (2016) 566–584.
 34. KRATOCHWIL C, GIESEL FL, STEFANOVA M, BENESOVÁ M, BRONZEL M, AFSHAR-OROMIEH A, MIER W, EDER M, KOPKA K, HABERKORN U. - PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J. Nucl. Med.* **57**, (2016) 1170–1176.
 35. TAGAWA ST, MILOWSKY MI, MORRIS M, VALLABHAJOSULA S, CHRISTOS P, AKHATAR N, OSBORNE J, GOLDMITH S, LARSON S, TASKAR N, SCHER H, BANDER N, NANUS D - Phase II study of lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **19**, (2013) 5182–5191.
 36. EIBER M, FENDLER WP, ROWE SP, CALAIS J, HOFMAN M, MAURER T, SCHWARZENBOEK S, KRATOWCHIL C, HERRMANN K, GIESEL F. - Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J. Nucl. Med.* **58**, (2017) 67S–76S.
 37. VON EYBEN FE, ROVIELLO G, KILJUNEN T, UPIMNY C, VIRGOLONI I, KAIREMO K, JOENSUU T.- Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, (2018) 496–508.
 38. KRATOCHWIL C, BRUCHERTSEIFER F, GIESEL FL, VERBURG F, MOTTAGHY F, KOPKA K, APOSTOLIDIS C, HABERKORN U, MORGENSTERN A. - 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J. Nucl. Med.* **57**, (2016) 1941–1944.
 39. AHMADZADEHFAR, H. et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with 177Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. *EJNMMI Res.* **5**, (2015).
 40. BAUM RP, KULKRANU HR, SCHUCHARDT C, SINGH A, WIRTZ M, WIESSALLA S, SCHOTTELIUS M, MUELLER D, KLETTE I, WESTER H. - Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*

- 57, (2016) 1006–1013.
41. YORDANOVA A, BECKER A, EPPARD E, KURPIG S, FISANG C, FELDMANN G, ESSLER M, AHMADZADEHFAR H. - The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **44**, (2017) 1473–1479.
 42. KABASAKAL L, TOKLU T, YEYIN N, DEMIRCI E, ABUQEITAH M, OCAK M, AYGUN A, KARAYEL E, PEHLIVANGOLU H, SELÇUK N. - Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry. *Mol. Imaging Radionucl. Ther.* **26**, (2017) 62–68.
 43. AHMADZADEHFAR H, ZIMBELMANN S, YORDANOVA A, FIMMERS RM KURPIG SM EPPARD E, GAERTNER F, WEI XM HAUSER S, ESSLER M. - Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using 177Lu-PSMA-617 after radiation exposure to 223Ra-dichloride. *Oncotarget* **8**, (2017) 55567–55574.
 44. KRATOCHWIL C, BRUCHERTSEIFER F, RATHKE H, BRONZEL M, APOSTOLIDIS C, WEICHERT W, HABERKORN U, GIESEL F, MORGENSTERN A. - Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with (225)Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J. Nucl. Med.* **58**, (2017) 1624–1631.
 45. MAKVANDI M, DUPIS E, ENGLE JW, NORTIER F, FASSENDER M, SIMON SM BIRNBAUM E, ATCHER R, JOHN K, RIXE O, NORENBURG J. - Alpha-Emitters and Targeted Alpha Therapy in Oncology : from Basic Science to Clinical Investigations. (2018) 13-189.
 46. DU, Y. & DIZDAREVIC, S. Molecular radiotheragnostics in prostate cancer. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* **17**, (2017) 458–461.
 47. CASIMIRO, S., FERREIRA, A. R., MANSINHO, A., ALHO, I. & COSTA, L. Molecular mechanisms of bone metastasis: Which targets came from the bench to the bedside? *Int. J. Mol. Sci.* **17**, (2016) 1-23.
 48. GARTRELL, B. A. & SAAD, F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, (2014) 335–345.
 49. BODY, J.-J., CASIMIRO, S. & COSTA, L. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. *Nature Reviews Urology* **12**, (2015) 340–356.
 50. LIM W, SOHO H, KO Y, PARK M, KIM B, JUNG J, YAND D, KIM J, KIM O, KIM D, MOON Y, MIN J, HYUN H. - Real-time in vivo imaging of metastatic bone tumors with a targeted near-infrared fluorophore. *Oncotarget* **8**, (2017) 65770–65777.
 51. SAMPAIO, F. C., VELOSO, H. H. P. & BARBOSA, D. DO N. Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico TT - Bisphosphonates mechanisms of action and its influence in the endodontic treatment prognosis. *Rev Fac Odontol P Alegre* **51**, (2010) 31–38.
 52. POEPPPEL TD, HANDKIEWICZ-JUNAK D, ANDREEFF M, BECHERER A, BOCHISCH A, FRICKE E, HEINZEL A, KRAUSE B, KRAUSE T, MITTERHAUSER M, SONNENSCHNEIN W, BODEI L, BOLTON R,

- GABRIEL M. - EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* (2017) 1–22 .
53. EMA- Resumo das Características do Medicamento (2010) 1–29 .
54. VOGELZANG NJ, COLEMAN RE, MICHALSKI JM, ILSSON S, O'SULLIVAN J, PARKER C, WIDMARK A, THURESSON M, XU L, GERMINO J, SARTOR O. - Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin. Genitourin. Cancer* **15**, (2017) 42–52.
55. CHA TL, WU TTL, VOGELZANG NJ, HUANG C, HUANG S, LIN C, OU Y, PANG SM SHEN D, WU W, CHANG W. - Optimal usage of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Formos. Med. Assoc.* **116**, (2017) 825–836.