UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE FÍSICA
CURSO DE BACHARELADO EM FÍSICA MÉDICA

RAONI DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE ABSORVIDA EM NÍVEL CELULAR PARA RADIOFÁRMACOS ALFA EMISSORES NO TRATAMENTO DE METÁSTASES ÓSSEAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Rio de Janeiro
2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE FÍSICA
CURSO DE BACHARELADO EM FÍSICA MÉDICA

RAONI DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE ABSORVIDA EM NÍVEL CELULAR PARA RADIOFÁRMACOS ALFA EMISSORES NO TRATAMENTO DE METÁSTASES ÓSSEAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientadoras: Dra. Lidia Vasconcellos de Sá
Dra. Catherine Costa Oliveira da Silva

Rio de Janeiro
2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE FÍSICA
CURSO DE BACHARELADO EM FÍSICA MÉDICA

RAONI DA SILVA

AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE ABSORVIDA EM NÍVEL CELULAR PARA RADIOFÁRMACOS ALFA EMISSORES NO TRATAMENTO DE METÁSTASES ÓSSEAS DO CÂNCER DE PRÓSTATA

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

_____

Dra. Lidia Vasconcellos de Sá – IRD/CNEN

_____

Dra. Catherine Costa Oliveira da Silva – IRD/CNEN

_____

Dra. Simone Coutinho Cardoso – IF/UFRJ

_____

Dr. Denison de Souza Santos – IRD/CNEN

"*If I have seen further, it is by standing on the shoulders of Giants*."

(Isaac Newton)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelas oportunidades que tive até aqui.

Ao ISMART, pelo apoio e pela oportunidade de ter um ensino médio de qualidade, que me permitiu crescer e almejar um futuro melhor durante minha formação acadêmica.

Agradeço à minha família pelo apoio em todos os momentos de dificuldade, dúvidas e cansaço ao longo de todo esse período de formação. Sou grato por todo o esforço que fizeram para me proporcionar a oportunidade de me dedicar aos estudos.

À minha namorada, Letícia, pelo amor, apoio incondicional e por acreditar em mim durante todo este período de formação. Agradeço por estar ao meu lado, compartilhando momentos de dificuldades e conquistas, e por ser minha maior inspiração em cada passo deste caminho.

A todos os meus amigos de graduação, em especial ao Matheus Marques, ao Lucas Matta, à Flávia Cruz e à Fernanda Gouveia, que tornaram essa trajetória mais leve e divertida.

À minha orientadora, Lidia, agradeço imensamente por me proporcionar a oportunidade de realizar este trabalho em conjunto com a Catherine e por me orientar na sua construção.

À minha orientadora, Catherine, pela oportunidade, por me apresentar este tema, por todo apoio, incentivo e, principalmente, pela paciência e ensinamentos durante todo esse tempo. Sou muito grato por você confiar em mim e por eu ter aprendido com uma excelente profissional.

Gostaria de agradecer também a todos os professores e profissionais que tanto me ensinaram durante a graduação, especialmente ao Leonardo Pacífico (LCR), ao João Castelo (Oncoclínicas), ao Danilo Copetti (Oncoclínicas) e ao José Augusto (HUCFF).

Ao Programa de Bolsas de Iniciação Científica da CNEN pelo auxílio financeiro durante meu período de pesquisas no IRD.

RESUMO

A terapia molecular com o uso de radiofármacos emissores de partículas alfa tem se mostrado uma alternativa promissora, com resultados satisfatórios, no tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático (mCPRC). Como o alcance das partículas alfa é comparável ao diâmetro celular, uma análise microdosimétrica é essencial para compreender a distribuição de energia a nível celular dos radionuclídeos alfa emissores. Nesse cenário, este trabalho tem como objetivo avaliar a deposição de energia a nível celular (no núcleo, no citoplasma e na célula inteira) na terapia alfa direcionada para o câncer de próstata metastático resistente à castração, onde serão modeladas duas linhagens celulares, PC3 e LNCaP C4-2, para os radionuclídeos Actínio-225, Astato-211, Rádio-223 e seus produtos de decaimento, utilizando simulações de Monte Carlo com o código GATE/Geant4. Para isso, dois modelos de célula única em 3D foram desenvolvidos e acoplados em simulações de Monte Carlo realizadas na plataforma GATE versão 9.3, utilizando a lista física GEANT4-DNA, *emstandard_opt3_mixed_dna*, para os produtos de decaimento dos radionuclídeos At-211, Ac-225 e Ra-223. Foram consideradas três distribuições de radionuclídeos como fontes: o núcleo, o citoplasma e a célula inteira (distribuição homogênea). Dessa forma, quando o núcleo foi considerado como alvo, os valores *S* (Núcleo ← Núcleo) calculados para os produtos de decaimento do At-211, Ac-225 e Ra-223 foram significativamente maiores, do que os valores *S* (Núcleo ← Citoplasma) e dos valores *S* (Núcleo ← Célula Inteira), demonstrando menor influência da internalização apenas no citoplasma em relação à dose depositada no núcleo. Quando o citoplasma foi considerado como alvo, os valores *S* (Citoplasma ← Citoplasma) calculados para os descendentes de At-211, Ac-225 e Ra-223 foram significativamente maiores, do que os valores *S* (Citoplasma ← Núcleo) e dos valores *S* (Citoplasma ← Célula Inteira). Quando não ocorre migração dos produtos de decaimento e o núcleo foi considerado como alvo, os valores *S* totais (Núcleo ← Núcleo) calculados para At-211, Ac-225 e Ra-223 foram significativamente maiores do que os valores *S* (Núcleo ← Núcleo) calculados individualmente para o At-211, Ac-225 e Ra-223. Comparando os valores *S* totais (alvo ← fonte), as terapias com Ac-225 e Ra-223 são mais eficazes, em termos de energia depositada no alvo, do que a com At-211.

Palavras-chave: terapia alfa direcionada; microdosimetria; Monte Carlo; deposição de energia a nível celular.

LISTA DE SIGLAS

ADT	Terapia de Privação Androgênica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Receptor de Andrógenos
CaP	Câncer de Próstata
CSDA	*Continuous Slowing Down Approximation Range*
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDA	*Food and Drug Administration*
GATE	*Geant4 Application of Tomographic Emission*
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IMRT	*Intensity Modulated Radiation Therapy*
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
LET	Transferência Linear de Energia
LH	Hormônio Luteinizante
LHRH	Hormônio Liberador do Hormônio Luteinizante
MC	Monte Carlo
mCPRC	Câncer de Próstata Resistente à Castração Metastático
MFP	*Mean Free Path*
MIRD	*Medical Internal Radiation Dose*
PET	*Positron Emission Tomography*
PR	Prostatectomia Radical
PSA	Antígeno Específico da Próstata
PSMA	Antígeno de Membrana Específico da Próstata
RDM	*Radioactive Decay Module*
RNA	Ácido Ribonucleico
SPECT	*Single Photon Emission Computed Tomography*
TAT	Terapia Alfa Direcionada
TRT	Terapia com Radionuclídeos Direcionados
USTR	Ultrassonografia Transretal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 6
1.1 Contextualização 6
1.2 Justificativa da pesquisa 8
1.3 Objetivos 9
2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS 10
2.1 Câncer de próstata 10
2.1.1 Epidemiologia 10
2.1.2 A próstata 11
2.1.3 Diagnóstico 12
2.1.4 Tratamento 14
2.1.5 Evolução do câncer de próstata 15
2.1.6 Câncer de próstata avançado 16
2.2 Medicina Nuclear e terapia com radionuclídeos 20
2.2.1 Decaimento radioativo 21
2.2.2 Modos de decaimento radioativo 23
2.3 Interação de partículas carregadas com a matéria 25
2.4 Terapia com radionuclídeos emissores de partículas alfa no mCPRC 28
2.4.1 - Características do Rádio-223 30
2.4.2 - Características do Actínio-225 31
2.4.3 - Características do Astato-211 32
2.5 Dosimetria interna em terapia com radionuclídeos 34
2.6 Simulações pelo método de Monte Carlo 36
2.7 Modelos de células animais do câncer de próstata metastático ósseo 38
3 METODOLOGIA 40
3.1 Simulação Monte Carlo 40
3.1.1 Processos físicos 40
3.1.2 Incertezas 40
3.2 Validação da simulação 40
3.3 Simulação com células PC3 e LNCaP C4-2 41
3.3.1 Modelo computacional de célula única 41
3.3.2 Definição das fontes de Ra-223, Ac-225 e At-211 43
3.4 Cálculo dos valores *S* 44

3.5 Estimativa da Taxa de Dose Absorvida 45
4 RESULTADOS..... 47
4.1 Validação da simulação..... 47
4.2 Valores *S* para o Ra-223 em relação às células PC3 e LNCaP C4-2 48
4.2.1 Valores *S* para o Ra-223 para as células PC3..... 49
4.2.2 Valores *S* para o Ra-223 em relação às células LNCaP C4-2 50
4.3 Valores *S* para o Ac-225 em relação às células PC3 e LNCaP C4-2 52
4.3.1 Valores *S* para o Ac-225 em relação às células PC3 52
4.3.2 Valores *S* para o Ac-225 em relação às células LNCaP C4-2 54
4.4 Valores *S* para o At-211 em relação às células PC3 e LNCaP C4-2..... 56
4.4.1 Valores *S* para o At-211 em relação às células PC3..... 56
4.4.2 Valores *S* para o At-211 em relação às células LNCaP C4-2..... 57
4.5 Estimativa de Dose Absorvida para o Ra-223 em célula única 58
5 CONCLUSÕES 61
6 PERSPECTIVAS FUTURAS..... 64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 65
ANEXO A 69
A.1 - Distribuições de energia depositada obtidas por simulações do decaimento do Ra-223 na célula PC3 no GATE. 69
A.2 - Distribuições de energia depositada obtidas por simulações do decaimento do Ra-223 na célula LNCaP C4-2 no GATE. 74

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

No Brasil, o câncer de próstata é o segundo tipo mais comum, em valores absolutos, considerando as incidências em ambos os sexos. Mais do que qualquer outro tipo, é considerado um câncer da terceira idade, já que cerca de 75% dos casos no mundo ocorrem a partir dos 65 anos (INCA, 2022). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que, no ano de 2022, houve aproximadamente 71.730 novos casos de câncer de próstata e, em 2021, ocorreram 16.301 mortes no Brasil.

Apesar de a maioria dos casos se apresentar como um tumor de crescimento lento, levando cerca de 15 anos para atingir 1 cm^3 e sendo diagnosticado ainda em uma fase precoce, alguns podem crescer rapidamente e gerar metástases precocemente (INCA, 2022).

O câncer de próstata em seu estágio mais avançado tende a apresentar metástases, especialmente nos ossos, ocorrendo em 80% a 90% dos homens com câncer de próstata metastático, o que representa um prognóstico ruim para o paciente. Este estado avançado da doença é denominado câncer de próstata resistente à castração metastático (mCPRC). O mCPRC é identificado pelo aumento dos níveis de Antígeno Prostático Específico (PSA, do inglês *Prostate Specific Antigen*), ≥ 2 ng/ml, e/ou progressão detectada por exames de imagem, mesmo após terapia de privação androgênica (ADT, do inglês *Androgen Deprivation Therapy*), que mantém os níveis de testosterona abaixo de 50 ng/dl (POZZO *et al.*, 2023).

Os principais tratamentos para o câncer de próstata em estágio inicial são a prostatectomia radical (PR), com ou sem linfadenectomia, e a radioterapia, que pode ser realizada por teleterapia ou braquiterapia. Esses tratamentos são selecionados com base na avaliação de risco, que é determinada pelo exame clínico, níveis de Antígeno Prostático Específico (PSA) e escore de Gleason, que é uma pontuação dada a um câncer de próstata baseado em sua aparência microscópica. Esses tratamentos podem falhar, sendo necessário uma recorrência bioquímica, que pode ser realizada com radioterapia de resgate associada ou não à terapia de privação androgênica (ADT). Também pode ser feita apenas com ADT e, caso haja resistência à ADT, a quimioterapia se torna uma opção (POZZO *et al.*, 2023).

Nas últimas décadas ocorreram avanços importantes no conhecimento da doença em estágio avançado, proporcionando o desenvolvimento de várias terapias com aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida no câncer de próstata resistente à castração

metastático (mCPRC). Entre os tratamentos para o mCPRC, pode-se destacar a terapia molecular com uso de radiofármacos, seja alfa-emissor ou beta-emissor, com a vantagem do tratamento de múltiplos locais de neoplasias simultaneamente. Entre essas terapias, se destacam como radionuclídeos emissores-beta o Lu-177 e o Sm-153. Dentre os emissores-alfa, há destaque da terapia com Ra-223 e, recentemente, estudos clínicos com Ac-225 (TAE*;* CHANG, 2023; NOGUEIRA *et al.*, 2016; POZZO *et al.*, 2023).

Existem alguns tipos de terapias com radioisótopos utilizadas atualmente com denominações diversificadas que variam de acordo com as características do ligante, receptor, doença ou do tipo de radiação emitida pelo radionuclídeo, entre elas há a terapia com radionuclídeos direcionados (TRT, do inglês *Targeted Radionuclide Therapy*) e a terapia alfa direcionada (TAT, do inglês *Targeted Alpha-particle Therapy*). Dentre essas terapias, como precursor oficialmente aprovado de TAT, o cloreto de Rádio-223 ($^{223}RaCl_2$) foi o primeiro radiofármaco alfa emissor aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 2013 e aprovado pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) em 2016 para esse tipo de tratamento. Além dele, outros radionuclídeos estão sendo estudados para essa mesma aplicação, como o Actínio-225. Em novembro de 2020, foi realizada a primeira produção do ^{225}Ac-PSMA-617 no Brasil pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). O Astato-211 tem sido estudado recentemente em ensaios pré-clínicos como uma possível alternativa para esse tipo de terapia. Com isso, a terapia direcionada com radionuclídeos emissores de partículas alfa tem se mostrado uma grande promessa no tratamento de cânceres metastáticos. A emissão sucessiva de quatro partículas alfa na cadeia de decaimento do Rádio-223 e do Actínio-225, e de uma partícula alfa no decaimento do Astato-211, leva a resultados altamente direcionados e eficazes na morte de células cancerígenas devido ao curto alcance e à alta transferência linear de energia das partículas alfa (BRULAND *et al.*, 2023; IPEN, 2020; ALBERTSSON *et al*., 2023; PANDIT-TASKAR; LARSON; CARRASQUILLO, 2014; ZALUTSKY; PRUSZYNSKI, 2011).

Em 2022, a aprovação do beta emissor ^{177}Lu-PSMA-617 (Pluctivo®) para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (mCPRC), que expressa antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), gerou destaque para a terapia com radionuclídeos direcionados no tratamento de mCPRC. Todavia, alguns pacientes apresentam dificuldade em responder ao tratamento ou então, após inicialmente apresentarem boa resposta, desenvolvem resistência às terapias baseadas em Lutécio-177, apesar da expressão suficiente de proteínas alvo nas superfícies das células cancerígenas (BRULAND *et al.*, 2023).

Visando padronizar e comparar a eficácia de diferentes tratamentos que utilizam radiação ionizante utiliza-se a dosimetria de radiação, fornecendo maior compreensão dos efeitos da interação da radiação com a matéria biológica. A dosimetria interna é necessária por várias razões: (1) compreender a resposta radiobiológica, (2) comparar e avaliar a eficácia de vários radionuclídeos terapêuticos, e (3) otimizar a atividade administrada para obter um tratamento personalizado (KONIAR *et al*., 2023).

Para os radionuclídeos emissores de partícula alfa, a precisão dos cálculos de dosimetria envolve uma estimativa em nível celular, devido ao curto alcance das partículas alfa no meio biológico. O método padrão para calcular a dose de radiação em função da atividade administrada foi proposto pelo método MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*). Este método define o valor *S* (alvo ← fonte) como a dose absorvida média para uma região alvo por decaimento do radionuclídeo em uma região fonte. A dose absorvida é o produto da atividade do radionuclídeo acumulada ao longo do tempo e o valor *S* (TANG *et al*., 2020; KONIAR *et al*., 2023). O valor *S* (alvo ← fonte) pode ser obtido por códigos de simulação Monte Carlo, como o código GATE, que vem sendo utilizado para pesquisas dosimétricas na medicina nuclear pelos diversos recursos físicos e flexibilidade na modelagem computacional (TANG *et al*., 2020).

1.2 Justificativa da pesquisa

Atualmente, existem estudos clínicos e pré-clínicos sobre a utilização do Ra-223 e do Ac-225 no mCPRC, mas esses estudos geram resultados sobre a macrodosimetria desses radiofármacos. Entretanto, o alcance das partículas alfa é comparável ao diâmetro celular. Dessa forma, é essencial determinar a dose absorvida em nível celular devido à radiação emitida pelos radionuclídeos alfa-emissores Ra-223, Ac-225 e o At-211. Somado a isso, também se torna importante determinar a contribuição de cada radionuclídeo presente na cadeia de decaimento, pois a hipótese de que toda a descendência se mantêm localizada na região-alvo pode sobrestimar a dose absorvida, especialmente para o Ac-225 marcado com PSMA, pois o radionuclídeo filho recebe energia de recuo após a emissão da partícula alfa, podendo ser 1000 vezes maior que a energia de ligação química com a molécula e resultar em uma quebra de ligação entre o radionuclídeo filho e o ligante. Isso pode levar à migração do radionuclídeo filho para outros órgãos, gerando danos em tecidos saudáveis (KONIAR *et al*., 2023, PARIDA *et al*., 2023; PANDIT-TASKAR; LARSON; CARRASQUILLO, 2014). As principais linhagens celulares utilizadas em estudos pré-clínicos são as PC3 e LNCaP C4-2 (TAE; CHANG, 2023).

1.3 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é estimar a distribuição de dose absorvida, por meio da determinação de valores *S* (alvo ← fonte), em nível celular para linhagens celulares que são estudadas para pesquisas pré-clínicas em câncer de próstata metastático resistente à castração, sendo elas as linhagens celulares: PC3 e LNCaP C4-2, nas seguintes regiões-alvo: núcleo celular, citoplasma e para a célula inteira. Com isso, os valores *S* serão calculados e comparados a nível celular utilizando simulação por Monte Carlo com o código GATE para os radionuclídeos Ra-223, At-211, Ac-225 e suas progênies, que são alvos de estudos na área pelo seu potencial no tratamento de metástases ósseas do câncer de próstata.

Os objetivos específicos do presente estudo consistem em:

✓ Definir dois modelos celulares, baseados em células reais, de célula única em 3D para as simulações de Monte Carlo utilizando o GATE.

✓ Validar a lista física Geant4-DNA na simulação de Monte Carlo com o código GATE.

✓ Estimar as frações absorvidas (valores *S*) para os radionuclídeos Ra-223, At-211 e Ac-225 e suas cadeias de decaimento nas regiões-alvo: núcleo, citoplasma e distribuição homogênea na célula inteira das células PC3 e LNCaP C4-2.

✓ Comparação dos resultados obtidos entre os radionuclídeos Ra-223, At-211 e Ac-225 para os modelos de célula única, PC3 e C4-2.

✓ Aplicação dos resultados em um estudo com o Ra-223 para estimar a taxa de dose absorvida nas regiões-alvo: núcleo, citoplasma e célula inteira para as células PC3 e LNCaP C4-2.

2 FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 Câncer de próstata

2.1.1 Epidemiologia

Em 2020 foram estimados aproximadamente 1,4 milhão de novos casos de CaP (câncer de próstata) e 375.000 mortes, sendo o câncer mais comum em homens em mais de 110 países, incluindo o Brasil. Além disso, no Brasil, o INCA projeta 71.730 novos casos de CaP a cada ano entre 2023 e 2025. Todavia, a distribuição desses casos no país não é homogênea, já que fatores como o acesso aos serviços de saúde, a expectativa de vida e a etnia são impactantes e podem estar vinculados às variações do IDH (Índice de Desenvolvimento Humano), sendo a região Sudeste a que possui maior prevalência de casos (POZZO *et al*., 2023; BRAVO *et al*., 2022).

O aumento da expectativa de vida e da capacidade de diagnóstico do câncer de próstata podem explicar a elevação das taxas de incidência, principalmente porque a idade é o principal fator de risco associado ao câncer de próstata, com cerca de 62% dos casos diagnosticados em indivíduos de idade igual ou superior a 65 anos. Porém, a idade não é o único fator de risco, a etnia e o histórico familiar também são relevantes para evolução do CaP (DAMIÃO *et al*., 2015).

A etnia é um fator de risco que possui relevância em relação à incidência do câncer de próstata. Os negros possuem maior probabilidade de desenvolver câncer de próstata, seguido por brancos, os de origem latina, os asiáticos e por último, os indígenas. O câncer de próstata é 1,6 vezes mais comum em homens negros do que em brancos e há 2,4 vezes mais chances de homens negros morrerem por CaP do que homens brancos. É preciso destacar que, essa incidência não tem dependência apenas de genética, também devem ser levados em consideração fatores como meio-ambiente, estilo de vida e dieta. As causas dessas diferenças ainda não estão totalmente esclarecidas, mas há a possibilidade de estarem relacionadas com variações na expressão de genes ligados à regulação dos níveis de testosterona no sangue, pois há relatos de estes níveis serem mais altos em pessoas de ascendência africana (MARQUES, 2016; SARRIS *et al*., 2018).

O histórico familiar também é significante no desenvolvimento de câncer de próstata, os indivíduos com algum familiar de primeiro grau que tenha desenvolvido câncer de próstata possuem duas vezes mais chances de desenvolver a doença. Somado a isso, caso esse parente

tenha desenvolvido a doença antes dos 60 anos, o indivíduo possui 4 vezes mais risco de desenvolver o CaP do que a população em geral. Essas condições hereditárias estão associadas à Síndrome de Lynch e a mutações de alguns genes, como BRCA1, BRCA2 e HOXB13 (SARRIS *et al.*, 2018; MARQUES, 2016).

2.1.2 A próstata

A próstata é um órgão parcialmente glandular e muscular localizado na parte inferior da pelve, com um peso médio de 20 gramas aos 20 anos de idade. A partir dos 30 anos, ocorre um crescimento médio de 0,4 grama por ano. Ela possui a função de produzir um líquido alcalino que compõe o sêmen, ajudando na mobilidade e na nutrição dos espermatozoides. Em um corte sagital, Figura 2.1, é possível identificar a próstata em frente ao reto, o que justifica o exame de toque retal como uma forma de avaliação prostática. A próstata também está situada abaixo da bexiga, circundando a parte inicial da uretra, tubo pelo qual a urina armazenada na bexiga é eliminada (DUNN; KAZER, 2011; SARRIS *et al*., 2018).

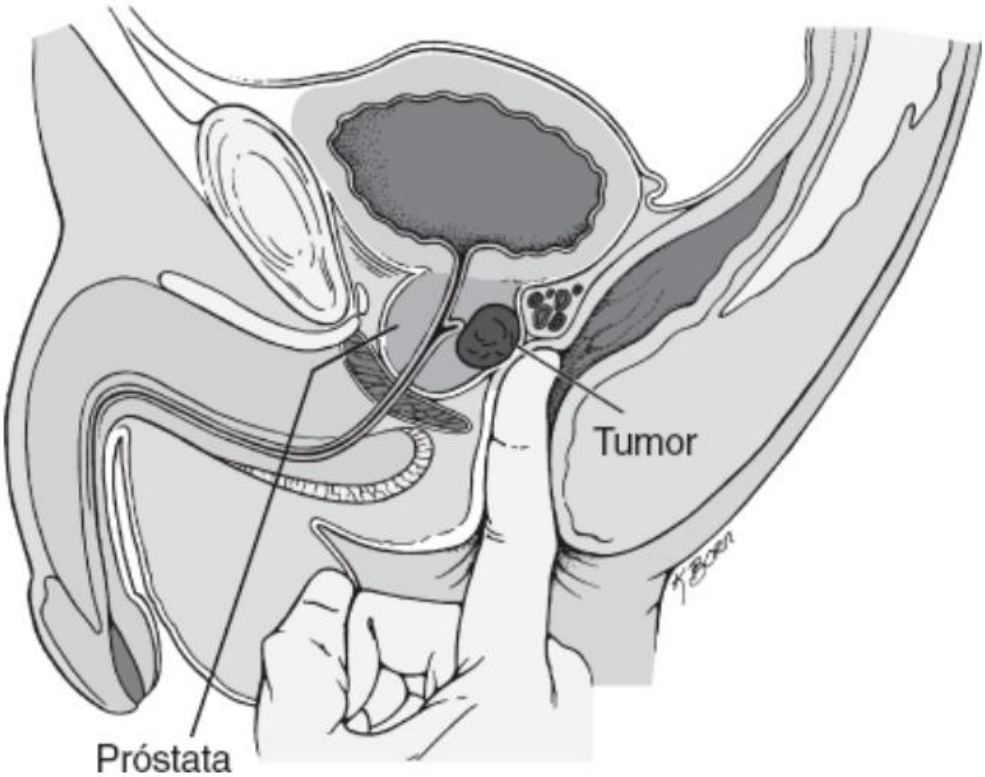


Figura 2.1 - Representação esquemática de um plano sagital da parte inferior da pelve (Adaptado de NETTINA, 2017).

John E. McNeal (MCNEAL, 1981) desenvolveu um modelo de zonas para a próstata, que é utilizado e aceito até hoje. Segundo ele, a próstata possui quatro zonas: zona central, zona

fibromuscular, zona de transição e zona periférica, conforme mostrado na Figura 2.2. A zona periférica é a maior, cobrindo aproximadamente 75% da glândula. A hiperplasia prostática benigna (HPB) geralmente ocorre na zona de transição, enquanto 75% dos cânceres de próstata se desenvolvem na zona periférica (DUNN; KAZER, 2011).

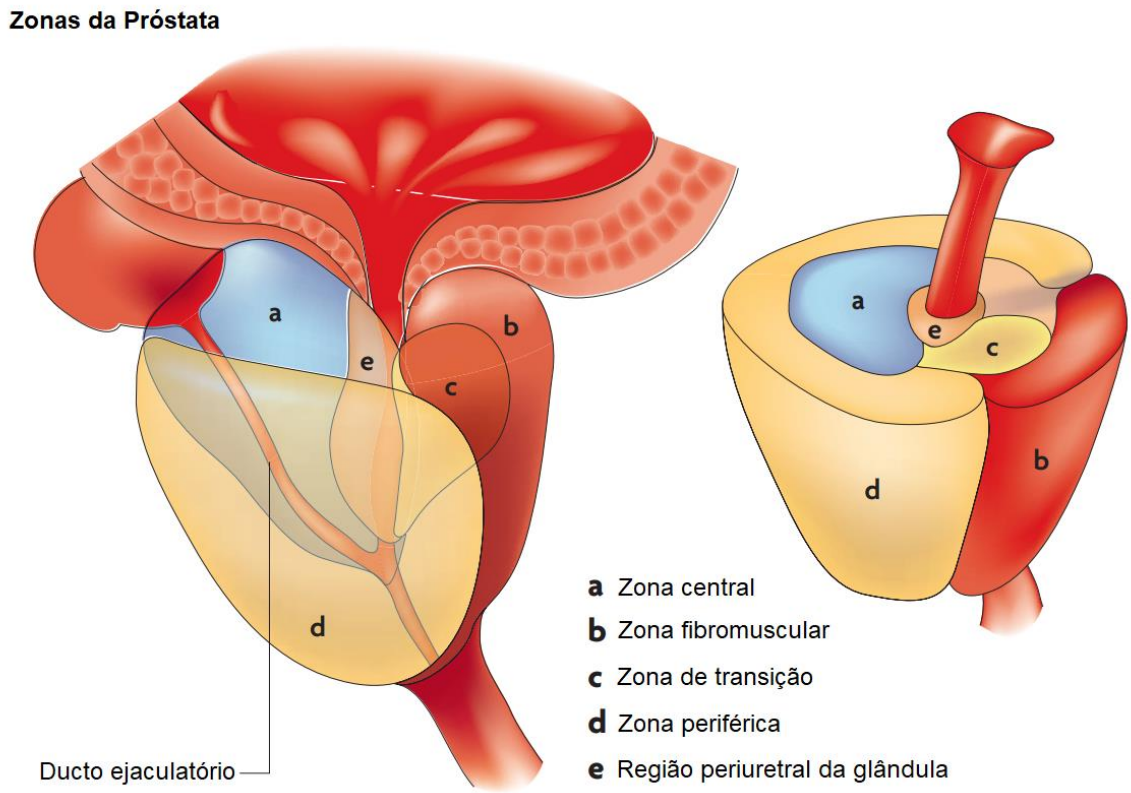


Figura 2.2 - Zonas de predisposição para doenças da próstata. A maioria das lesões cancerígenas ocorre na zona periférica da glândula, menos ocorrem na zona de transição e quase nenhuma surge na zona central. A maioria das lesões de hiperplasia prostática benigna (HPB) desenvolve-se na zona de transição (Adaptado de DE MARZO *et al*., 2007).

2.1.3 Diagnóstico

O câncer de próstata, em seu estágio inicial, é uma doença silenciosa, frequentemente sem sintomas associados. Sendo assim, os sintomas só irão se manifestar na doença localmente avançada ou na doença metastática. Dessa maneira, a detecção precoce do CaP permite mais opções de tratamento, aumentando a possibilidade de resultados melhores no tratamento do paciente. De acordo com Sarris e colaboradores (2018), associações como a Sociedade Brasileira de Urologia e a *American Cancer Society* incentivam o rastreamento do câncer de próstata por meio do toque retal e da dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA),

visando à detecção precoce e evitando diagnósticos em estágios avançados da doença. O toque retal é uma ferramenta essencial no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, especialmente devido à proximidade da próstata com o reto e ao fato de a maioria dos tumores se desenvolverem na zona periférica da próstata. Cerca de 18% dos casos são detectados por esse exame, independentemente dos níveis de PSA, permitindo que o médico avalie características da próstata, como tamanho e consistência. O PSA é uma glicoproteína produzida pelo tecido prostático e é um marcador órgão-específico, não câncer-específico, sendo detectado tanto em células normais quanto nas cancerosas. Seus níveis normais variam entre 2,5 ng/ml e 4,0 ng/ml, e são analisados junto com o histórico do paciente. Diversos fatores, como prostatites e hiperplasia benigna, podem elevar os níveis de PSA, enquanto medicações hormonais podem reduzi-los (inibidores da 5alfa-redutase) (DAMIÃO *et al*., 2015; BRAVO *et al*., 2022).

Para aprimorar o diagnóstico do câncer de próstata, além do toque retal e do PSA, são considerados fatores como idade e alterações na ultrassonografia transretal (USTR) antes de indicar uma biópsia. Se necessário, a biópsia guiada por ultrassom retira cerca de 12 fragmentos da próstata para análise. O diagnóstico é confirmado pelo escore de Gleason, Figura 2.3, que classifica a agressividade do tumor em uma escala de 2 a 10, indicando a chance de disseminação, com escores mais altos sugerindo maior risco de metástase (BRAVO *et al*., 2022; SARRIS *et al*., 2018).

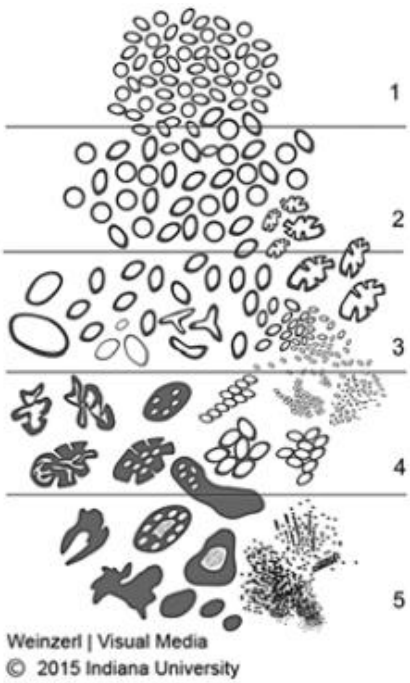


Figura 2.3 - Exemplificação do escore de Gleason, modificado em 2015 pela Sociedade Internacional de Patologia Urológica (Adaptado de EPSTEIN *et al*., 2016).

A ultrassonografia transretal é importante no estadiamento do câncer de próstata, auxiliando na análise do tamanho, localização e crescimento do tumor, além de visualização de possíveis rupturas capsulares. O estadiamento histológico é feito pelo escore de Gleason, que avalia a agressividade do tumor. O sistema TNM de 2002 também é utilizado para classificar esse estadiamento, onde "T" refere-se ao tumor primário, "N" à extensão para linfonodos e "M" à presença de metástases (SARRIS *et al*., 2018; DAMIÃO *et al*., 2015).

Após a confirmação do câncer por biópsia, técnicas de imagem são essenciais para avaliar a extensão e as características do tumor, a fim de determinar o estágio da doença e o tratamento adequado. A tomografia computadorizada da pelve é utilizada para avaliar a extensão do tumor para tecidos vizinhos, linfonodos, fígado, rins, ureteres e bexiga. A radiografia do tórax é empregada para verificar a presença de metástases nos pulmões. Além disso, a cintilografia óssea é útil para detectar metástases ósseas, e a ressonância magnética da próstata fornece informações detalhadas sobre a extensão da doença (DAMIÃO *et al*., 2015; TONON; SCHOFFEN, 2009).

2.1.4 Tratamento

Pacientes diagnosticados com câncer da próstata localizado podem ter diferentes tipos de tratamentos. A escolha do tratamento mais adequado é baseada na expectativa de vida do paciente, no resultado do exame de PSA, no escore de Gleason, no estágio da doença, nas comorbilidades, nos efeitos secundários e na preferência do paciente, pois essa escolha não deve ter como objetivo apenas o controle oncológico, a manutenção da qualidade de vida também deve ser prioridade. Esses indivíduos são classificados como baixo risco ou risco intermediário. Entre as opções de tratamento para esse tipo de CaP se destacam a vigilância ativa, radioterapia e a prostatectomia radical (DAMIÃO *et al*., 2015; BRAVO *et al*., 2022).

A prostatectomia radical envolve a remoção completa da próstata, incluindo o tumor, a hiperplasia e as vesículas seminais. Este procedimento pode causar efeitos colaterais, como incontinência urinária e disfunção erétil. A idade do paciente é um fator que influencia o risco de complicações, com taxas de complicações urinárias variando de 9% a 41% e complicações sexuais de 10% a 60% (DAMIÃO *et al*., 2015; TONON; SCHOFFEN, 2009).

A radioterapia é uma das principais opções de tratamento para o câncer de próstata localizado e inclui duas modalidades: teleterapia e braquiterapia. Ambas visam administrar radiação externa ou interna à próstata para destruir células cancerígenas. A teleterapia utiliza feixes de radiação que, embora possam atingir células cancerígenas na extremidade da próstata,

também podem causar danos aos órgãos adjacentes devido às limitações da técnica de radioterapia conformacional tridimensional (3D-RCT). No entanto, inovações como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiation Therapy*) possibilitam a aplicação de doses mais altas ao tumor, reduzindo efeitos colaterais em órgãos vizinhos. A braquiterapia envolve a aplicação de sementes radioativas na próstata, emitindo radiação internamente. Os implantes podem ser permanentes (baixa taxa de dose) ou temporários (alta taxa de dose), sendo considerada uma técnica eficiente e segura. Geralmente, a braquiterapia é indicada para tratar tumores pequenos em estágios iniciais (TONON; SCHOFFEN, 2009; MARQUES, 2016; BAUMAN, 2012).

O método de vigilância ativa é destinado a pacientes classificados como de muito baixo risco, com base em níveis de PSA, estadiamento clínico e escore de Gleason, além de um baixo volume tumoral. Esses pacientes são monitorados com exames periódicos de PSA e toque retal, e biópsias são realizadas conforme necessário. No Brasil, essa abordagem é aplicada a casos bem selecionados, especialmente quando o paciente não pode se submeter a outros tratamentos. Caso haja sinais de progressão da doença, deve-se iniciar um tratamento definitivo, decidido em conjunto pelo paciente e pelo médico (INCA, 2022; DAMIÃO *et al*., 2015).

2.1.5 Evolução do câncer de próstata

Pelos dados científicos atuais, a evolução do câncer de próstata parece ocorrer progressivamente e em um processo de múltiplas etapas, essencialmente, devido à multiplicação descontrolada de células no tecido prostático. Esse processo pode levar à formação de metástases, que têm a capacidade de invadir órgãos próximos e se espalhar pelo corpo através dos sistemas linfático e sanguíneo (BRAVO *et al*., 2022; ZAMBRA, 2012).

A próstata, como todos os outros tecidos e órgãos do corpo, é composta por células que normalmente se dividem e se reproduzem de forma ordenada e controlada. No entanto, ela pode ser afetada por diversas patologias, possuindo capacidade de alterar os processos de divisão e reprodução celular. Isso pode levar a um crescimento excessivo de tecido, originando um tumor. O tumor pode ser classificado como benigno ou maligno, sendo o crescimento benigno chamado de hiperplasia prostática benigna (HPB) e o maligno denominado câncer de próstata (CaP), podendo surgir associado ou não ao crescimento benigno (TONON; SCHOFFEN, 2009; MARQUES, 2016).

A hiperplasia prostática benigna está relacionada ao crescimento excessivo do tecido epitelial e fibromuscular na zona de transição da área periuretral da próstata. Esse crescimento

contínuo pode com o tempo resultar em sintomas no trato urinário. Em contraste, cerca de 75% dos carcinomas de próstata se desenvolvem na zona periférica (ZAMBRA, 2012; DUNN; KAZER, 2011).

Os tumores hiperplásicos possuem células que pouco diferem das células de tecidos normais, mas podem ser consideradas anormais se forem encontradas em grande número. Mesmo que essas células se proliferem de maneira desregulada, elas ainda podem formar tecidos com aparência quase normal. Em geral, a evolução do CaP é lenta, podendo levar de 4 a 10 anos para que uma célula forme um tumor de 1 cm. Todavia, esse crescimento pode fazer com que a próstata atinja um peso entre 60 gramas e 100 gramas (ZAMBRA, 2012; TONON; SCHOFFEN, 2009).

Os tumores que chegam à membrana basal e conseguem invadir tecidos vizinhos são malignos e representam um estágio mais grave. A metástase, que é a dispersão de células tumorais para regiões diferentes da origem, ocorre em estágios ainda mais avançados, exigindo a necessidade das células adquirirem novas características, como a capacidade de se mover e se adaptar em diferentes ambientes. Quando essas células migram da sua localização de origem para outras regiões, o novo tumor formado possui o mesmo tipo e o mesmo nome das células anormais do tumor primário (ZAMBRA, 2012; TONON; SCHOFFEN, 2009).

2.1.6 Câncer de próstata avançado

Em estágios iniciais o CaP tende a se limitar à próstata. Todavia, se não for tratado, pode invadir órgãos adjacentes como vesículas seminais, uretra e bexiga, ou se espalhar para órgãos distantes como fígado, pulmões e, principalmente, para os ossos, gerando os piores prognósticos para os pacientes. Em geral, a maioria dos pacientes são diagnosticados no início da doença, com uma taxa de sobrevivência em 5 anos superior a 95%. No entanto, para cerca de 5% dos homens que são diagnosticados com câncer de próstata metastático avançado, a taxa de sobrevivência em 5 anos é estimada em apenas 28% (TONON; SCHOFFEN, 2009; DAVIES *et al*., 2019).

Após os primeiros estágios de crescimento do câncer de próstata no local de origem, as células cancerígenas começam a se desprender e migram para outras áreas por meio dos vasos linfáticos ou periféricos. Enquanto as células epiteliais normais do câncer de próstata mantêm conexões firmes com as células próximas e com a matriz extracelular, as células cancerígenas perdem essa coesão, o que facilita seu desprendimento e migração. Acredita-se que isso ocorra

principalmente por causa de mutações na proteína do citoesqueleto, resultando na redução da expressão da molécula E-caderina, responsável pela adesão celular (TAE; CHANG, 2023).

Dentre esses estágios da doença, há o câncer de próstata avançado sensível à castração, que inclui estados clínicos que variam desde pacientes com reincidência bioquímica do antígeno prostático específico (PSA) até aqueles com câncer de próstata metastático detectado por imagem. Neste cenário, a hormonioterapia, ou terapia de privação de andrógenos (ADT, do inglês *Androgen Deprivation Therapy*) é a principal abordagem terapêutica (DAVIES *et al*., 2019).

Foi demonstrado por estudos experimentais uma dependência hormonal do câncer de próstata, tendo como resultado que a administração de testosterona promove a secreção e o crescimento da próstata, enquanto administração de estrógenos inibem esses processos. Isso ocorre porque tanto as células da próstata normal quanto as células do câncer de próstata são afetadas por hormônios devido à presença de mecanismos celulares que respondem à testosterona. A testosterona é convertida em di-hidrotestosterona no citoplasma das células prostáticas pela enzima 5alfa-redutase. A di-hidrotestosterona se liga a um receptor e é transportada para o núcleo da célula, estimulando a produção de ácido ribonucleico (RNA, do inglês *Ribonucleic Acid*) e ácido desoxirribonucleico (DNA, do inglês *Deoxyribonucleic Acid*). Isso promove a função e a multiplicação das células prostáticas, enquanto a diminuição dos níveis de testosterona irá reduzir o metabolismo e a divisão celular (TONON; SCHOFFEN, 2009).

A terapia de privação de andrógenos pode ser realizada por meio de castração cirúrgica ou castração química. A castração cirúrgica é o procedimento chamado de orquiectomia bilateral, consistindo na remoção cirúrgica de ambos os testículos, diminuindo drasticamente os níveis de andrógenos, como a testosterona, que é considerada a principal responsável pelo crescimento tumoral. Os indivíduos submetidos a este procedimento, apresentam uma redução de 90% dos níveis de testosterona em circulação nas primeiras 24h (TONON; SCHOFFEN, 2009; MARQUES, 2016).

Por outro lado, a castração química também possui o objetivo de reduzir os níveis de testosterona do indivíduo. Com isso, este procedimento pode ser realizado de diferentes maneiras através de estrogênios, análogos de hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH, do inglês *Luteinizing Hormone–Releasing Hormone*) e antiandrógenos. A produção de testosterona no testículo é regulada pela hipófise, por meio da liberação do hormônio luteinizante (LH, do inglês *Luteinizing Hormone*). A utilização de estrogênio inibe em nível hipotalâmico e hipofisário a liberação de LH, reduzindo os níveis da testosterona em níveis de

castração cirúrgica. Além disso, os estrogênios em doses elevadas possuem ação citotóxica direta sobre as células prostáticas (TONON; SCHOFFEN, 2009).

Somado a isso, os medicamentos conhecidos como análogos do LHRH bloqueiam a produção de testosterona nos testículos, ajudando a retardar o crescimento do câncer de próstata. A terapia com análogos do LHRH consiste na administração de uma substância chamada agonista do receptor do hormônio liberador do hormônio luteinizante que resulta em uma redução nos níveis de testosterona tão eficaz quanto o procedimento de remoção dos testículos (TONON; SCHOFFEN, 2009).

Outra forma de castração química é a administração de medicamentos antiandrógenos. Esses medicamentos bloqueiam os receptores da testosterona na próstata, impossibilitando a ação do hormônio masculino que chega à próstata. A terapia com análogos do LHRH e antiandrógenos pode ser realizada em conjunto, proporcionando um bloqueio completo dos hormônios e interrompendo o crescimento do CaP. Dessa forma, os análogos do LHRH e a orquiectomia reduzem os níveis de testosterona, enquanto os antiandrógenos bloqueiam qualquer hormônio masculino residual no corpo (TONON; SCHOFFEN, 2009).

Contudo, após um certo período de eficácia da hormonioterapia, quase todos os pacientes tratados com terapia de privação de andrógenos (ADT) irão apresentar resistência a esse tipo de terapia. Essa condição avançada de resistência às terapias hormonais é chamada de câncer de próstata resistente à castração (CPRC), definida pela presença de progressão radiográfica e/ou aumento do PSA apesar dos níveis castrados de testosterona (<50 ng/dl). Existem subtipos clínicos de CPRC baseados no padrão de disseminação, sendo o CPRC não metastático, caracterizado pelo aumento do PSA sem doença detectável por imagens, e o CPRC metastático (mCPRC) com dispersão nodal, óssea e/ou visceral. Após o desenvolvimento do mCPRC, a sobrevida mediana varia aproximadamente de 18 a 36 meses (DAVIES *et al*., 2019; POZZO *et al.*, 2023).

Entre os indivíduos que possuem o mCPRC, 80% a 90% apresentam metástases nos ossos. O tecido ósseo está em constante remodelação e possui três tipos principais de células que desempenham papéis fundamentais nesse processo: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos, que representam de 4% a 6% do total de células ósseas, são responsáveis pela síntese e mineralização da nova matriz óssea, conhecida como osteoide. Os osteoclastos, que constituem de 1% a 4% das células ósseas, reabsorvem o osso existente. Por fim, os osteócitos, que compõem de 90% a 95% do total de células ósseas, comunicam-se com os osteoblastos e osteoclastos, regulando a deposição ou reabsorção óssea (POZZO *et al.*, 2023; SHUPP *et al*., 2018).

O osso oferece um ambiente altamente propício para a metástase de células cancerígenas, principalmente devido à sua abundância de fatores de crescimento, formação de novos vasos sanguíneos, citocinas e quimiocinas, que facilitam a colonização, o crescimento e a sobrevivência contínua das células cancerígenas. Em condições normais de homeostase óssea, há uma regulação rigorosa entre a deposição e a reabsorção óssea, fazendo com que não tenha ganho ou perda líquida de osso. Todavia, esse equilíbrio pode ser perdido por várias condições patológicas, como osteomielite, osteoartrite e cânceres metastáticos ósseos (SHUPP *et al*., 2018).

As metaloproteinases da matriz óssea formam um nicho no osso que proporciona um ambiente para as células de câncer de próstata, facilitando sua interação com o microambiente ósseo. Dessa maneira, essa interação entre as células cancerígenas e o microambiente ósseo leva, com o tempo, à formação anormal de osso. As células de câncer de próstata liberam substâncias que ativam os osteoblastos, tendo produção de ossos anormais. Os osteoblastos secretam um receptor ativador chamado RANK-L, que possuem capacidade de ativação dos osteoclastos. Os osteoclastos ativados, reabsorvem o osso, resultando na liberação de fatores de crescimento e iniciando um “ciclo vicioso”. Esse ciclo promove a proliferação e diferenciação dos osteoblastos, bem como a proliferação das células de câncer de próstata metastático (TAE; CHANG, 2023; SHUPP *et al*., 2018).

Além de alterar as funções dos osteoblastos, as células cancerígenas possuem capacidade osteomimética, ou seja, reproduzem a função dos osteoblastos para parecerem com as células ósseas normais, visando melhor sobrevivência no ambiente ósseo. Essas células cancerígenas conseguem produzir grandes quantidades de fatores que incentivam a reabsorção óssea e remodelação óssea, aumentando o “ciclo vicioso” de degradação óssea (SHUPP *et al*., 2018).

A maioria das células cancerígenas metastáticas que não estão ativamente se multiplicando e que estão isoladas permanecem em um estado de inatividade ou latência, o que facilita a resistência ao tratamento e a progressão metastática quando essas células são reativadas. O mecanismo que causa essa latência ainda não é completamente entendido. Todavia, há um momento em que essas células se reativam, e a ação dessas células latentes é geralmente atribuída à reativação dos osteoclastos ou à autoestimulação das próprias células cancerígenas (TAE; CHANG, 2023).

Nesse contexto, para esse estágio da doença, em um grupo de risco muito alto, a quimioterapia se torna uma opção terapêutica, onde são utilizados medicamentos que atingem células tumorais em diferentes fases do ciclo celular, impedindo a proliferação dessas células.

Todavia esses medicamentos atingem células vizinhas saudáveis, gerando efeitos colaterais no indivíduo. Os principais medicamentos que são utilizados no tratamento quimioterápico do câncer de próstata são o docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina. O docetaxel e o cabazitaxel são agentes citostáticos que impedem a formação do fuso mitótico durante a mitose (BRAVO *et al*., 2022).

O tratamento de pacientes com mCPRC evoluiu nos últimos anos com a introdução de novas abordagens terapêuticas que visam aumentar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida. Entre essas opções terapêuticas está a terapia com o Ra-223 utilizado para metástases ósseas. Mais recentemente, a terapia direcionada com radionuclídeos (TRT, do inglês *Targeted Radionuclide Therapy*), que utiliza emissores beta e alfa, tem sido empregada quando outras opções de tratamento se mostram ineficazes (por exemplo, PSMA marcado com Lutécio-177 ou Actínio-225) (POZZO *et al*., 2023).

2.2 Medicina Nuclear e terapia com radionuclídeos

Na medicina nuclear utiliza-se radiofármacos para diagnóstico ou terapia, onde a associação do radionuclídeo e do fármaco é feita a partir do objetivo específico da técnica utilizada. Os radionuclídeos utilizados para imagem dividem-se principalmente em dois tipos: emissores de raios gama, com energias entre 30 e 300 keV, e emissores de pósitrons. Os emissores de raios gama, são aplicados na técnica de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), devido à sua capacidade de atravessar o tecido humano e serem detectados pelo equipamento. Já os emissores de pósitrons são utilizados na técnica de PET (*Positron Emission Tomography*), que ao interagirem com elétrons no tecido, resultam no fenômeno de aniquilação de pares, produzindo dois fótons de 511 keV em sentidos opostos, que serão detectados pelo equipamento (KRAMER-MAREK; CAPALA, 2012).

No trabalho de Crișan e colaboradores (2022) são discutidas as principais diferenças entre as técnicas de SPECT e PET, destacando os radiofármacos específicos empregados em cada uma. A Tabela 2.1 destaca os principais radionuclídeos utilizados nas técnicas de SPECT e PET.

Tabela 2.1 – Características dos principais radionuclídeos clinicamente utilizados nas técnicas de SPECT e PET (Adaptado de BUSHBERG *et al*., 2011; ALQAHTANI, 2023).

Radionuclídeo	Técnica	Energia das radiações emitidas (keV)	Probabilidade de emissão (%)
Tecnécio-99m	SPECT	140 (raios gama)	88
Iodo-123	SPECT	159 (raios gama)	83
Gálio-67	SPECT	93, 184, 300, 393 (raios gama)	40, 20, 17, 4
Flúor-18	PET	630 (energia máxima do pósitron emitido)	-
Carbono-11	PET	960 (energia máxima do pósitron emitido)	-
Nitrogênio-13	PET	1200 (energia máxima do pósitron emitido)	-

Os radionuclídeos usados para terapia são emissores de partículas beta, alfa ou elétrons Auger, pois essas radiações possuem uma trajetória relativamente curta no tecido, depositando sua energia localmente e minimizando a irradiação de tecidos vizinhos saudáveis. Nesse cenário, é preciso introduzir conceitos físicos fundamentais, como atividade, tempo de meia-vida físico e os diferentes processos de decaimento de cada radionuclídeo. Esses conceitos são essenciais para caracterizar essas terapias, uma vez que eles são fundamentais para entender os critérios de seleção de cada radionuclídeo, considerando suas vantagens físicas específicas para cada tipo de tratamento (KRAMER-MAREK; CAPALA, 2012; TAFRESHI *et al*., 2019).

2.2.1 Decaimento radioativo

O processo de decaimento de um radionuclídeo é uma característica única de cada um. Apenas certas combinações de nêutrons e prótons no núcleo são estáveis, as restantes são radioativas. Dessa forma, núcleos radioativos tendem a buscar configurações mais estáveis liberando energia através de partículas ou radiação eletromagnética. Os nuclídeos que decaem em núcleos mais estáveis são considerados radioativos, e o próprio processo de transformação é denominado decaimento radioativo. A Figura 2.4 mostra as relações entre o número de prótons e o número de nêutrons dos nuclídeos. Os conceitos a seguir caracterizam processos

presentes em decaimentos radioativos (ATTIX, 1986; BUSHBERG *et al*., 2011; KNOLL, 2000).

- Atividade: O número de desintegrações por unidade de tempo (*t*) é referido como a atividade (*A*) de um material radioativo e é dada pela seguinte lei fundamental do decaimento radioativo:

$$A = \lambda \cdot N = \frac{-dN}{dt} \tag{2.1}$$

Onde,

$\boldsymbol{\lambda}$ é a constante de decaimento em s^{-1};
$\boldsymbol{N}$ é o número total de átomos radioativos;
$\boldsymbol{\lambda N}$ é a atividade da amostra em Bq ou Ci, sendo 1 Ci = 3.7×10^{10} Bq.

Dado o número de núcleos instáveis na amostra inicial (N_0), tem-se:

$$N = N_0 \cdot e^{-\lambda \cdot t} \tag{2.2}$$

- Tempo de meia-vida físico ($T_{1/2}$): A forma mais prática de relacionar um radionuclídeo à sua constante de decaimento é pelo tempo de meia-vida. Ele é definido como o tempo necessário para que o número de átomos radioativos em uma amostra diminua pela metade. Substituindo $\frac{N}{N_0}$ = 0,5 na equação 2.2, tem-se:

$$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda} \tag{2.3}$$

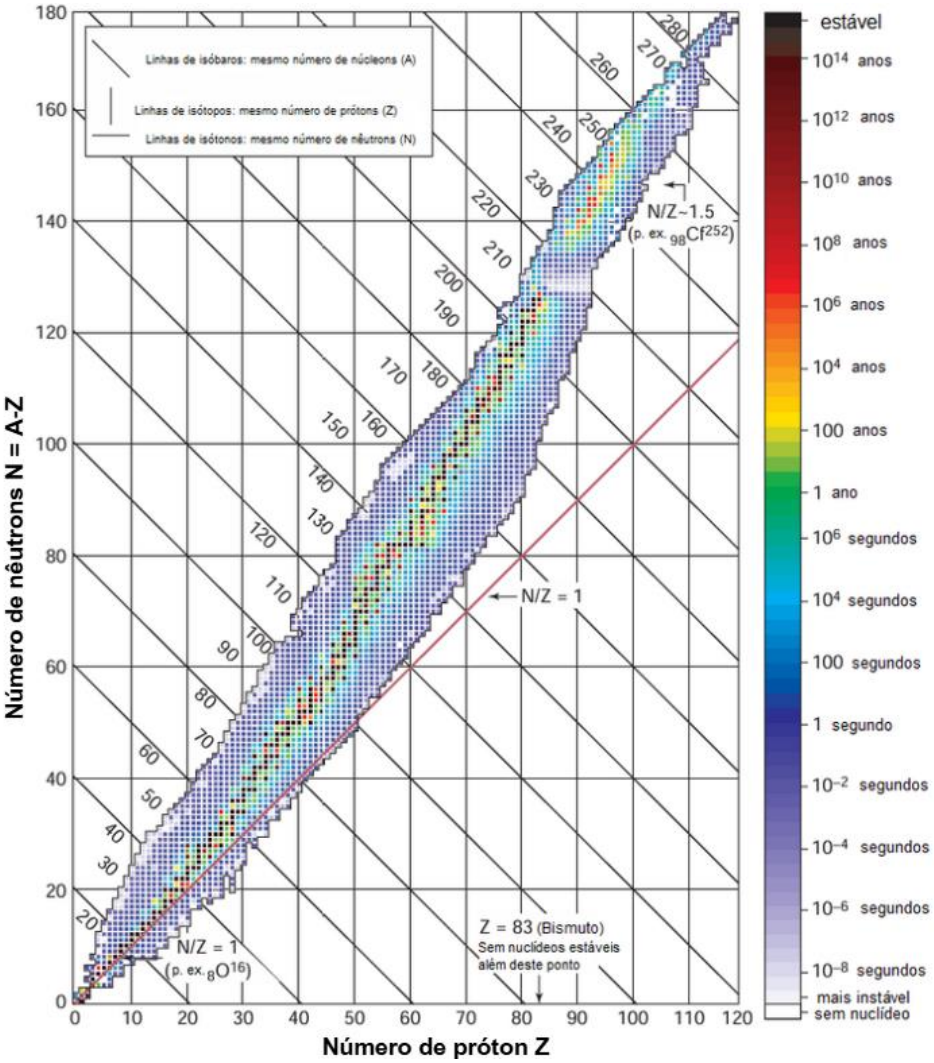


Figura 2.4 – Tabela dos nuclídeos onde o número de prótons e nêutrons de cada nuclídeo é mostrado nos eixos x e y, respectivamente. Os nuclídeos estáveis são indicados por pequenos quadrados pretos, enquanto os quadrados coloridos representam nuclídeos radioativos. A linha em vermelho corresponde a razão nêutron-próton igual a 1. Para núclideos de baixo Z, os núclideos estáveis se aproximam desta linha, já para nuclídeos de alto Z, a razão N/P aumenta para aproximadamente 1,5. Em geral, quanto mais longe o radionuclídeo estiver da linha de estabilidade, mais instável ele será e menor será a meia-vida dele (Adaptado de BUSHBERG *et al*., 2011).

2.2.2 Modos de decaimento radioativo

Existem diferentes meios para um núcleo instável liberar energia visando a estabilidade, porém a energia, momento e carga elétrica são conservados em todos os casos. Serão descritos os decaimentos radioativos de maior interesse para este trabalho; nestes processos X será considerado um núcleo instável, Y uma espécie final do processo, A massa atômica e Z número atômico (ATTIX, 1986; KNOLL, 2000; BUSHBERG *et al*., 2011).

- Decaimento Alfa (α): Decaimento característico em radionuclídeos com alto número atômico, consiste na emissão espontânea de uma partícula composta por dois prótons e dois nêutrons (similar ao núcleo de Hélio).

$$ {}^{A}_{Z}X \longrightarrow {}^{A-4}_{Z-2}Y + {}^{4}_{2}\alpha \tag{2.4} $$

- Decaimento Beta (β): Quando um núcleo instável está com excesso de nêutrons, ele tende a emitir elétrons (e^-), convertendo um nêutron em um próton, esse decaimento é chamado de decaimento β^-. Todavia, quando um núcleo instável está com excesso de prótons, ele tende a emitir pósitron (e^+), convertendo um próton em um nêutron, esse processo é chamado de decaimento β^+.

$$ {}^{A}_{Z}X \longrightarrow {}_{Z+1}^{A}Y + e^- + \overline{\nu} \qquad \text{(decaimento } \beta^-\text{)} \tag{2.5} $$

$$ {}^{A}_{Z}X \longrightarrow {}_{Z-1}^{A}Y + e^+ + \nu \qquad \text{(decaimento } \beta^+\text{)} \tag{2.6} $$

$\overline{\boldsymbol{\nu}}$ é um antineutrino do elétron;
$\boldsymbol{\nu}$ é um neutrino do elétron.

- Captura eletrônica (EC, do inglês *Electron-Capture*): Neste processo de decaimento, o núcleo instável captura um elétron orbital (geralmente da camada K ou L), com a conversão de um próton em um nêutron e a ejeção simultânea de um neutrino. Esse processo resulta numa vacância na camada eletrônica que será preenchida, gerando raios X característicos e/ou elétrons Auger.

$$ {}^{A}_{Z}X + e^- \longrightarrow {}_{Z-1}^{A}Y + \nu \tag{2.7} $$

- Emissão Gama (γ): Ocorre quando um núcleo instável emite um fóton com determinada energia para se tornar estável.

- Conversão Interna (IC, do inglês *Internal-Conversion*): Um núcleo excitado, em vez de emitir um raio γ, pode transferir a mesma quantidade de energia diretamente para um de seus próprios elétrons atômicos; se essa energia for maior que a energia de ligação

do elétron, ele consegue ser ejetado; logo após esse processo, podem ser gerados raios X característicos e/ou elétrons Auger.

- Elétrons Auger: Os elétrons Auger são produzidos de forma análoga aos elétrons de conversão interna, porém ocorre quando a energia de excitação se origina no átomo e não no núcleo.

2.3 Interação de partículas carregadas com a matéria

A interação de uma partícula carregada com a matéria se dá via campo de força coulombiano. Uma partícula carregada está envolvida pelo seu campo de força coulombiano que interage com um ou mais elétrons ou com o núcleo de praticamente todo átomo ou molécula que encontra pelo caminho. Em quase todas as interações de uma partícula carregada há transferência de uma pequena fração de sua energia, assim, podemos assumir que a probabilidade de uma partícula carregada passar pela matéria sem interagir é desprezível (ATTIX, 1986).

A interação coulombiana de uma partícula carregada pode ser descrita pela relação do tamanho relativo do parâmetro de impacto clássico (b) e do raio atômico (a) do alvo. Existem três tipos de colisões, dependendo das relações entre b e a: b >> a, b ~ a e b << a. A Figura 2.5 a seguir exibe esses parâmetros (ATTIX, 1986).

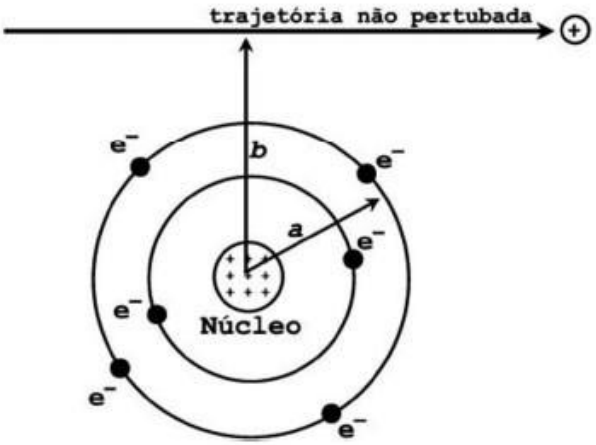


Figura 2.5 - Representação do parâmetro de impacto (b) e raio atômico (a) (Adaptado de FONSECA *et al*., 2011).

- Colisões “suaves” (b >> a): Quando uma partícula carregada passa relativamente longe de um átomo, seu campo de força coulombiano pode distorcer sua nuvem eletrônica, excitando-o e, às vezes, até ionizando-o ao ejetar um elétron. Colisões "suaves" são as

interações mais comuns entre partículas carregadas, pois é mais provável que ocorram em distâncias maiores dos átomos, representando cerca de metade da energia transferida para o meio absorvente.

- Colisões "duras" (b ~ a): Quando o parâmetro de impacto (b) é da ordem das dimensões atômicas, é mais provável que a partícula incidente vá interagir principalmente com um único elétron atômico, que será ejetado do átomo com uma energia cinética considerável, sendo chamado de raio delta (δ). Embora as colisões "duras" sejam menos comuns que as suaves, as frações de energia gastas pelas partículas primárias são comparáveis. Além disso, quando ocorre uma colisão "dura" e há ejeção de um elétron de uma camada interna do átomo, são emitidos raios X característicos e/ou elétrons Auger.

- Interações de força coulombiana com o campo nuclear externo (b << a): Quando o parâmetro de impacto de uma partícula carregada é muito menor que o raio atômico, a interação da força coulombiana ocorre principalmente com o núcleo do átomo. Na maioria dessas interações, o elétron é desviado de forma elástica, sem emitir raios X ou excitar o núcleo, perdendo apenas uma pequena quantidade de energia cinética para conservar o momento.

As partículas carregadas percorrem um caminho X até sua energia cinética chegar a zero, nesse percurso ela irá interagir com os átomos do meio, transferindo energia. O valor esperado da taxa de perda de energia por unidade de comprimento de caminho X por uma partícula do tipo Y e energia cinética E, em um meio de número atômico Z, é chamado de *stopping power*, ou poder de freamento. Essa perda de energia por unidade de comprimento pode ser encontrada a partir da equação 2.8 (ATTIX, 1986).

$$S = -\left(\frac{dE}{dx}\right)_{Y,E,Z} \tag{2.8}$$

A unidade do *stopping power* é em MeV/cm ou J/m.

Quando se analisa a energia perdida pela partícula carregada, o poder de freamento pode ser dividido em "poder de freamento por colisão" e "poder de freamento radiativo". Nesse

contexto, o conceito de transferência linear de energia (LET, do inglês *Linear Energy Transfer*), se dá pela simplificação do Poder de Freamento de Colisão Linear. Sendo assim, o LET consiste em uma forma de descrever a distribuição espacial de ionizações e excitações causadas pelos efeitos diretos ou indiretos de diferentes tipos de radiação ao longo de um caminho linear (ATTIX, 1986; TAUHATA *et al*., 2011; TAFRESHI *et al*., 2019).

$$LET = \frac{Energia\ média\ cedida}{Espaço\ percorrido} = \frac{dE}{dx} \tag{2.9}$$

A unidade da transferência linear de energia é dada usualmente em keV/μm.

Para uma mesma quantidade de energia depositada em um tecido, as radiações de alto LET (como partículas alfa e prótons) depositam energia em uma área muito menor e causam mais danos às células do que as radiações de baixo LET (como fótons e elétrons), que possuem um padrão de ionização mais disperso (TAFRESHI *et al*., 2019).

O alcance (*range*) de uma partícula carregada de um determinado tipo e energia, em um determinado meio, é o valor esperado do comprimento de caminho que ela percorre até parar, tendo sua unidade usualmente dada em cm. É ilustrado na Figura 2.6 que as partículas pesadas, como alfa, possuem uma trajetória praticamente em linha reta dentro do material, ao contrário dos elétrons, que apresentam trajetória quase aleatória por conta das dispersões sofridas (ATTIX, 1986; TAUHATA *et al*., 2011).

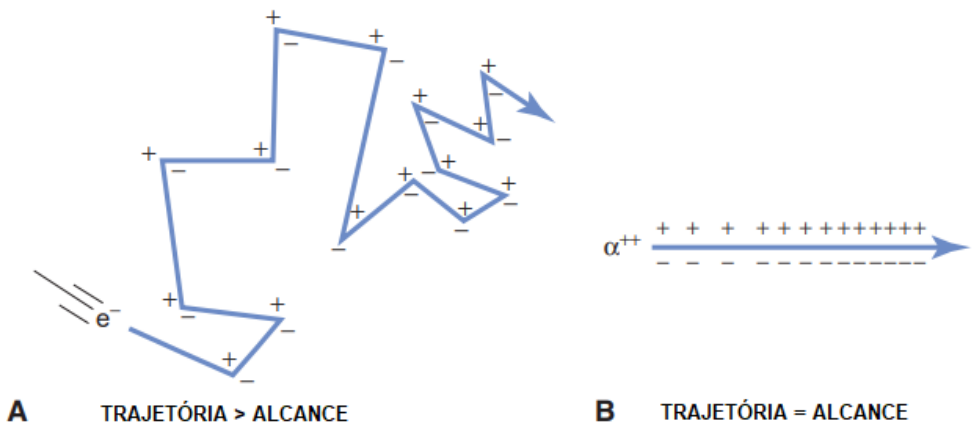


Figura 2.6 - A. O espalhamento de elétrons resulta em um comprimento de trajetória do elétron maior do que seu alcance. B. Partículas carregadas pesadas, como partículas alfa, produzem uma trilha de ionização densa e quase linear, fazendo com que o comprimento da trajetória e o alcance sejam essencialmente iguais (Adaptado de BUSHBERG *et al*., 2011).

Destaca-se, portanto, que as partículas alfa possuem alto LET por causarem ionizações e excitações densas, tendo uma distribuição angular em pequenos ângulos, o que faz com que o desvio total das partículas alfa em relação à direção inicial de incidência seja pequeno. Com isso, à medida que ela desacelera, a seção de choque de interação aumenta perto do fim do percurso, resultando em um LET aumentado, conhecido como o Pico de Bragg, Figura 2.7 (TAFRESHI *et al*., 2019).

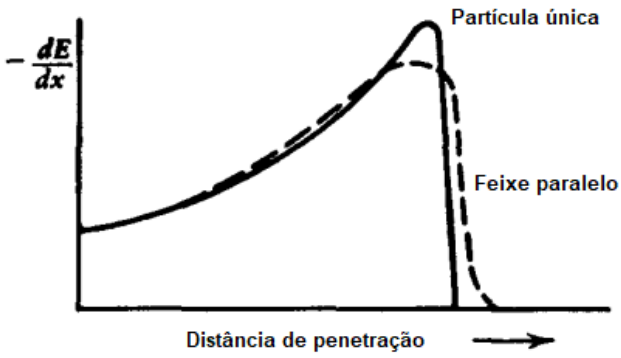


Figura 2.7 - Curva de Bragg para uma única partícula alfa e para um comportamento médio de um feixe paralelo de partículas alfa (Adaptado de KNOLL, 2000).

2.4 Terapia com radionuclídeos emissores de partículas alfa no mCPRC

Uma das técnicas de tratamento na medicina nuclear é a terapia com radionuclídeos direcionados, sendo eficaz para tratar microtumores, pois foca em alvos moleculares específicos do tumor, reduzindo a exposição de órgãos próximos. Essa técnica no tratamento do mCPRC utiliza radiofármacos que se incorporam na matriz óssea, com diferentes radionuclídeos como o Samário-153 e o Estrôncio-89, utilizados para efeito paliativo de dor, e o Lutécio-177, para controle de expansão da doença, embora alguns pacientes possam desenvolver resistência a este último. A terapia alfa direcionada (TAT, do inglês *Targeted Alpha-particle Therapy*) surge como alternativa devido às suas propriedades físicas, alta transferência linear de energia (LET, do inglês *Linear Energy Transfer*) e curto alcance nos tecidos em comparação à terapia com partículas beta, especialmente para o câncer de próstata resistente à castração metastático (mCPRC), com o Ra-223 aprovado para esse tratamento e estudos promissores com o ^{225}Ac-PSMA-617 como alternativa ao ^{177}Lu-PSMA-617. Além disso, há radionuclídeos na terapia alfa direcionada, como o Ac-225 e o Ra-223, que apresentam potencial para aplicação teranóstica (terapia + diagnóstico), pois, além das emissões alfa empregadas no tratamento do tumor, também emitem raios gama com energia suficiente para técnicas de imagem em

medicina nuclear, permitindo acompanhar a distribuição do radiofármaco pelo corpo durante o tratamento (TAFRESHI *et al.*, 2019; PANDIT-TASKAR; LARSON; CARRASQUILLO, 2014; BRULAND *et al*., 2023; SHI *et al*., 2022).

As terapias com radionuclídeos emissores de partículas beta possuem a desvantagem para tratamento de microtumores, pois há possibilidade de irradiar tecidos saudáveis devido ao maior alcance destas nos tecidos, que varia de 0,5 a 12 mm, em comparação com o alcance das partículas alfa, que depositam uma quantidade maior de energia em distância menor, 40 a 90 µm, ocasionando citotoxicidade mais alta para as células tumorais enquanto reduz a dose nos tecidos saudáveis adjacentes (TAFRESHI *et al.*, 2019).

As partículas alfa têm um LET mais alto (100 keV/µm) em comparação com as partículas beta, resultando ionizações mais densas no tecido. Esse alto LET resulta em quebras duplas de DNA que dificultam os processos de reparo. Além disso, o curto alcance das partículas alfa permite alta precisão na destruição das células alvo, reduzindo efeitos sobre as células normais adjacentes. Por esses motivos, a terapia com radionuclídeos emissores de partículas alfa está ganhando destaque no tratamento do mCPRC. Alguns radionuclídeos emitem elétrons Auger, que também possuem alto LET; todavia, as emissões de elétrons Auger possuem alcances restritos à faixa de nanômetros, como ilustrado na Figura 2.8, não apresentando relevância clínica no cenário atual (TAFRESHI *et al.*, 2019; O'DONOGHUE *et al.*, 2022).

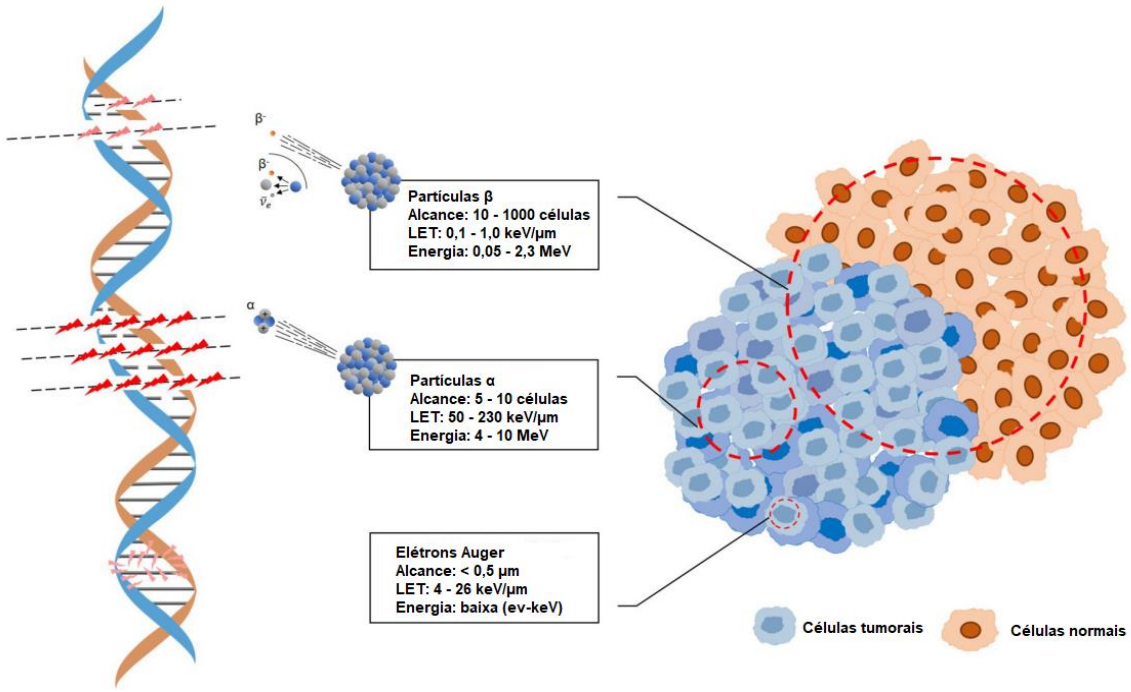


Figura 2.8 - Ilustração de características de partículas alfa, partículas beta e elétrons de Auger (Adaptado de SHI *et al*., 2022).

Diversos fatores devem ser considerados ao escolher um radionuclídeo emissor de partículas alfa para terapia, destacando-se a viabilidade de produção, tempo de meia-vida, custo e a cadeia de decaimento. Para o mCPRC, dentre diversos radionuclídeos alfa-emissores, o At-211, o Ac-225 e o Ra-223 foram investigados em estudos pré-clínicos e clínicos, cujas características físicas são apresentadas na Tabela 2.2 (TAFRESHI *et al*., 2019).

Tabela 2.2 - Características físicas dos radionuclídeos emissores de partículas alfa (TAFRESHI *et al.*, 2019; O'DONOGHUE *et al.*, 2022).

Radionuclídeos	Meia-vida física	Emissões por decaimento
^{225}Ac	10 d	4 α, 2β-
^{211}At	7,2 h	1 α, 1 EC
^{223}Ra	11,4 d	4 α, 2β-

2.4.1 - Características do Rádio-223

O Rádio-223, cujo esquema de decaimento pode ser visualizado na Figura 2.9, possui meia-vida de 11,4 dias decaindo até o isótopo estável Chumbo-207. Nessa cadeia, ele emite quatro partículas alfa, duas emissões beta negativas e raios gama, totalizando uma energia de 28,2 MeV, com 95% da energia proveniente das emissões alfa. Além disso, ele apresenta possibilidade teranóstica pelos raios gama emitidos durante o decaimento, porém essa técnica não é muito utilizada porque a atividade em que costuma ser administrado, em kBq/kg, resulta em imagens com baixa contagem que são ruidosas. Com isso pode-se utilizar a cintilografia óssea com ^{99m}Tc-difosfonato ou ^{18}F-fluoreto como complementação para acompanhamento da terapia com Ra-223 (PANDIT-TASKAR; LARSON; CARRASQUILLO, 2014; O'DONOGHUE *et al.*, 2022).

O Rádio-223 possui a capacidade de mimetizar o cálcio já que ambos pertencem à família dos metais alcalinos terrosos, buscando acumular-se em áreas de formação óssea ativa, exercendo um efeito antitumoral altamente localizado e garantindo a retenção óssea dos isótopos filhos - essa característica fez com que fosse um dos precursores da TAT. Somado a isso, é necessário destacar que para a sua utilização na TAT, o Ra-223 é utilizado em sua forma

natural, sem a necessidade de um ligante transportador, justamente pelas características destacadas anteriormente (TAFRESHI *et al*., 2019).

O Rádio-223 é encontrado naturalmente após o decaimento do Urânio-235, porém ele é produzido principalmente de forma artificial, por meio de um gerador de longa duração de Ac-227/Th-227. Dessa forma, o Rádio-226 é exposto aos nêutrons para produzir o Rádio-227, que decai com uma meia-vida de 42 minutos em Actínio-227. O Ac-227 com meia-vida de 21,8 anos, por sua vez, decai via Tório-227 para o Ra-223 com meia-vida de 18,7 dias. Este caminho de decaimento torna conveniente preparar o Ra-223 a partir de eluições de um gerador contendo Ac-227 (TAFRESHI *et al.*, 2019).

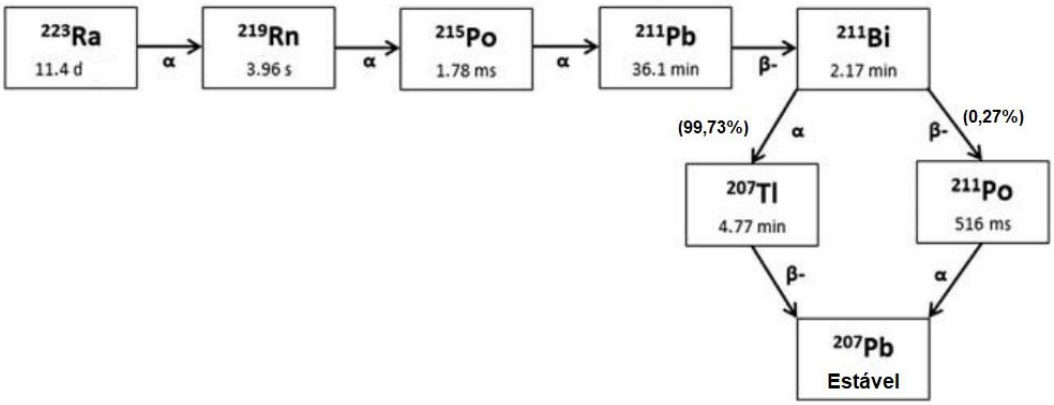


Figura 2.9 - Esquema de decaimento do Rádio-223 (Adaptado de WALE *et al*., 2019).

2.4.2 - Características do Actínio-225

O Actínio-225, cujo esquema de decaimento é apresentado na Figura 2.10, possui uma meia-vida de aproximadamente de 10 dias, seu decaimento resulta na formação de seis radionuclídeos filhos até chegar ao estável Bismuto-209. Através deste processo de decaimento, um único decaimento de Actínio-225 produz um total de quatro emissões de partículas alfa, duas desintegrações beta negativa e emissões de raios gama, totalizando 27,6 MeV de energia alfa. Os decaimentos dos descendentes, Fr-221, com emissão gama de 218 keV, e Bi-213, com emissão gama de 440 keV, fazem com que o Ac-225 apresente uma possibilidade teranóstica por possuir emissões gama com energia suficiente para formação de imagem (KONIAR *et al*., 2023).

O Ac-225 precisa ser ligado a um complexo radiofarmacêutico para poder ser direcionado para as células do câncer de próstata resistente à castração, assim, utiliza-se principalmente o ligante PSMA. A molécula PSMA é uma proteína transmembrana ancorada

na membrana celular das células epiteliais da próstata, sendo altamente expressa e fortemente regulada no câncer de próstata. Existem duas moléculas utilizadas com bons resultados para esse tratamento, a PSMA-617 (DOTA) e a PSMA-I&T (DOTAGA) (KAIREMO *et al*., 2024).

Entretanto o Ac-225 apresenta um desafio, durante o decaimento alfa ocorre a liberação de energia de recuo da ordem de 100 keV do radionuclídeo filho, tendo possibilidade que a ligação entre o radionuclídeo filho e o composto molecular seja desfeita. Dessa forma, os nuclídeos filhos podem se deslocar do local do decaimento do pai, gerando deposição de energia em regiões que não são alvo da terapia. Destaca-se, portanto, a importância do grau de internalização do ligante para ser possível reter os radionuclídeos filhos do Ac-225 na região alvo, aumentando a eficácia terapêutica e minimizando a toxicidade em órgãos que não são alvos. O PSMA-617 possui essa característica, tendo uma boa captação das células tumorais (KAIREMO *et al*., 2024; KONIAR *et al.*, 2023).

O método de produção do Actínio-225 é a partir do decaimento do Tório-229 que possui meia-vida física de 7.340 anos e que se origina do decaimento do Urânio-233 obtido em reator nuclear, porém outras formas de produção em cíclotrons, como a irradiação de radionuclídeos como o Rádio-226 e o Tório-232 com prótons de alta energia, estão sendo viabilizadas (TAFRESHI *et al.*, 2019; SHI *et al*., 2022).

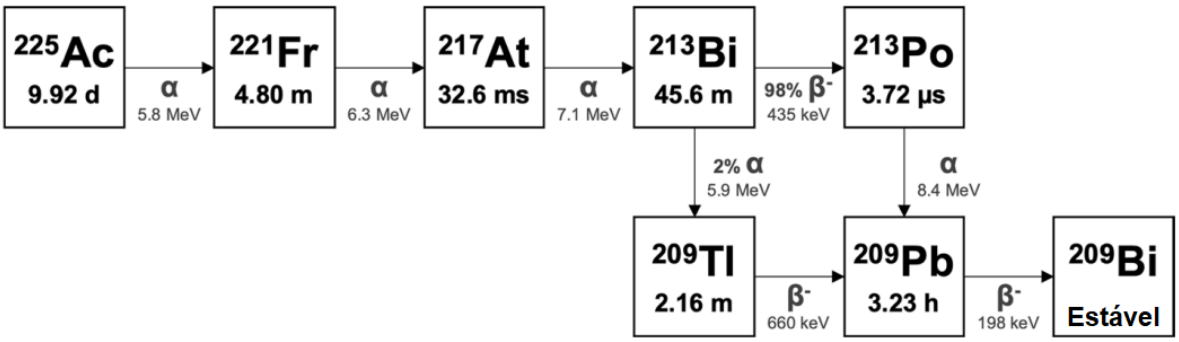


Figura 2.10 - Esquema de decaimento do Actínio-225 (Adaptado de KONIAR *et al*., 2023).

2.4.3 - Características do Astato-211

O Astato-211, cujo esquema de decaimento é apresentado na Figura 2.11, é um radionuclídeo que possui uma meia-vida de 7,2 horas, considerada adequada para tratamentos em medicina nuclear. A emissão de uma partícula alfa está associada a 100% dos decaimentos do At-211, seja diretamente por decaimento alfa para Bi-207 (42%) seguido por decaimento de captura de elétrons para o Pb-207 estável, ou por decaimento de captura de elétrons para

Po-211 (58%) seguido por emissão alfa para o Pb-207 estável, resultando na emissão de partículas alfa de 5,87 ou 7,45 MeV. No decaimento deste radionuclídeo, ocorrem emissões de raios X característicos com energia apropriada para imagens SPECT (77–92 keV), viabilizando seu uso em uma abordagem teranóstica. Essa faixa de energia é suficientemente alta para atravessar o tecido biológico sem atenuação significativa, mas também suficientemente baixa para ser detectada com eficiência pelo sistema de detecção do SPECT (ZALUTSKY; PRUSZYNSKI, 2011; TAFRESHI *et al*., 2019).

Um problema potencial associado à segunda via de decaimento (At-211 → Po-211) é a possibilidade da radioatividade escapar do local de captação por conta do desligamento com o ligante durante essa etapa. No entanto, essa questão é muito menos crítica em comparação com os desafios relacionados aos recuos dos filhos no decaimento do Ac-225, pois o Po-211 possui meia-vida de apenas 520 ms. Isso limita a distância que ele pode migrar antes de emitir sua partícula alfa. Esse fenômeno pode ser reduzido em aglomerados celulares, onde a dose pode ser depositada em células malignas vizinhas (ZALUTSKY; PRUSZYNSKI, 2011; GUÉRARD; GESTIN; BRECHBIEL, 2013).

Esse radionuclídeo também apresenta problemas na disponibilidade e na pureza. O principal método de produção de At-211 é por cíclotron, irradiando bismuto natural, Bi-209, com partículas alfa, visando a reação $^{209}Bi(\alpha,2n)^{211}At$ com a mínima contaminação possível de At-210 (TAFRESHI *et al.*, 2019).

O Astato-211 também é utilizado na TAT, em mCPRC, necessitando de um ligante, sendo principalmente utilizado para verificar a viabilidade do Astato-211 nesse tipo de tratamento o PSMA-617 (ALBERTSSON *et al*., 2023).

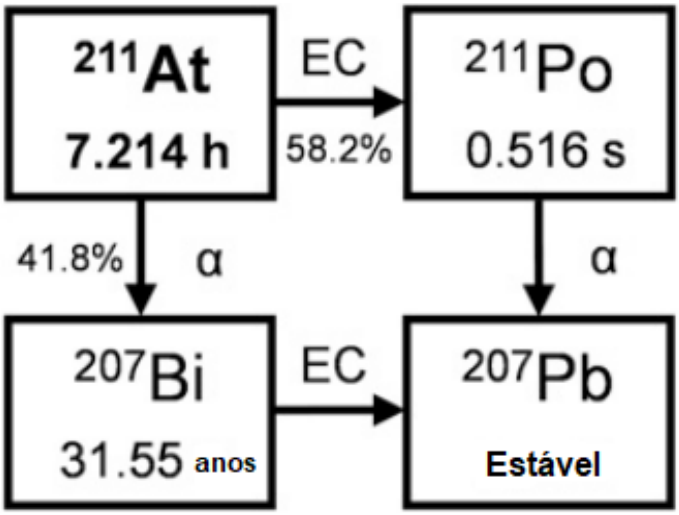


Figura 2.11 - Esquema de decaimento do Astato-211 (Adaptado de RADCHENKO *et al*., 2021).

2.5 Dosimetria interna em terapia com radionuclídeos

É importante avaliar a relação dose-resposta dos tratamentos com radionuclídeos em medicina nuclear. Isso é possível através da dosimetria interna baseada em um sistema desenvolvido pelo comitê de Dose Interna de Radiação Médica (MIRD, do inglês *Medical Internal Radiation Dose*). Esse comitê tem como objetivo fornecer métodos padronizados e modelos matemáticos para calcular as doses de radiação internas a partir de radiofármacos administrados (BOLCH *et al*., 2009).

Nas terapias realizadas com radionuclídeos alfa-emissores é essencial avaliar a distribuição de energia da radiação ionizante em nível subcelular. Dessa forma, a microdosimetria é uma técnica utilizada para medir a distribuição estocástica da energia depositada pela radiação em escala microscópica, sendo importante para avaliação da transferência de energia para volumes muito pequenos, como estruturas celulares e subcelulares (SANTA CRUZ, 2016).

Na microdosimetria, duas grandezas fundamentais atuam como análogos microscópicos e estocásticos da dose absorvida e do LET: a energia específica (z), expressa em Gy, e a energia lineal (y), usualmente expressa em keV/µm. Essas grandezas são calculadas por meio das equações 2.10 e 2.11, respectivamente, fornecendo uma descrição mais detalhada e precisa dos processos de interação da radiação em escalas microscópicas (SANTA CRUZ, 2016).

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \tag{2.10}$$

Onde,

ε é a energia transferida por um ou mais eventos;
m é a massa da matéria.

$$y = \frac{E}{\bar{l}} \tag{2.11}$$

Onde,

E é a energia transferida em um único evento;
$\bar{l}$ é o comprimento médio percorrido pela partícula ao longo do material.

Em 1997, método de dosimetria MIRD foi expandido para o nível celular e pode ser aplicado em escalas de macrodosimetria e de microdosimetria. Dessa maneira, uma das abordagens para a análise de distribuições de energia em níveis celular e subcelular é a utilização dos métodos de cálculo de energia depositada fornecidos pelo MIRD (TANG *et al*., 2020).

Esse método vem sendo utilizado em diversas pesquisas que visam análise de distribuição de energia em nível celular. Entre essas pesquisas, o trabalho de Koniar e colaboradores (2023) utilizou o método de cálculo disponibilizado pelos panfletos do comitê MIRD para calcular distribuições de energia do Ac-225 a nível celular utilizando o código GATE, já o trabalho de Cai e colaboradores (2010) utilizou o método de cálculo MIRD para analisar distribuições de energia do In-111 a nível celular por meio de simulações de Monte Carlo, comparando os resultados com aqueles obtidos por forma analítica previamente calculados pela literatura.

O método MIRD atua sob a suposição de que os radiofármacos estão igualmente distribuídos nos órgãos ou tecidos, e que a radiação é emitida de forma isotrópica do órgão de origem (fonte) para o órgão alvo (TANG *et al*., 2020).

De acordo com o método MIRD a equação necessária para calcular a dose absorvida em uma região alvo $\mathbf{r_k}$ devida à atividade localizada em uma região fonte $\mathbf{r_h}$, pode ser expressa pela equação 2.12 (BOLCH *et al*., 2009).

$$D(r_k \longleftarrow r_h) = \tilde{A}_h \cdot S(r_k \longleftarrow r_h) \tag{2.12}$$

Onde,

$\boldsymbol{D\ (r_k \longleftarrow r_h)}$ é a dose absorvida pelo órgão alvo, com sua unidade em Gy;

$\boldsymbol{\tilde{A}_h}$ é a atividade da fonte integrada no tempo (número total de decaimentos nucleares integrados sobre um intervalo de tempo específico);

$\boldsymbol{S\ (r_k \longleftarrow r_h)}$ é a dose absorvida média depositada na região alvo $\mathbf{r_k}$ por decaimento na região fonte $\mathbf{r_h}$, com sua unidade em Gy $Bq^{-1}\ s^{-1}$, calculada pela equação 2.13:

$$S\ (r_k \longleftarrow r_h) = c \cdot \sum_i \frac{n_i \cdot E_i \cdot \varphi_i(r_k \longleftarrow r_h)}{m_k} \tag{2.13}$$

Sendo,

$\boldsymbol{c}$ uma constante de proporcionalidade;

$\boldsymbol{m_k}$ a massa da região alvo;

$\boldsymbol{n_i}$ e $\boldsymbol{E_i}$ são a frequência e energia de cada tipo de radiação **i**;

$\boldsymbol{\varphi_i(r_k \longleftarrow r_h)}$ é a fração absorvida, fração de energia emitida pela região fonte $\mathbf{r_h}$ e absorvida pela região $\mathbf{r_k}$, para cada tipo de radiação emitida pelo radionuclídeo de interesse.

O sistema MIRD é baseado em uma abordagem com o alcance CSDA (*Continuous Slowing Down Approximation Range*), que é uma aproximação da distância média percorrida por uma partícula carregada à medida que desacelera até parar, utilizando relações analíticas entre alcance e energia. Entretanto, alguns estudos demonstraram que em comparação com o método de Monte Carlo (MC), a abordagem CSDA pode não ser adequada em escalas submicrométricas, pois desconsidera espalhamentos e formação de raios δ. Dessa forma, o método de Monte Carlo corrige essas limitações do método CSDA, especialmente a nível celular (TANG *et al*., 2020).

2.6 Simulações pelo método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é um método estatístico que utiliza números aleatórios como base para realizar a simulação de uma situação específica, com uma modelagem que seja o mais semelhante possível do sistema físico real de interesse e gerando interações dentro deste sistema (AMATO *et al*., 2013).

Os códigos de Monte Carlo oferecem maior flexibilidade do que métodos analíticos para a estimativa da dosimetria, pois podem simular uma ampla variedade de geometrias e configuração de fontes. Para ser possível obter uma estatística de erros razoáveis, é necessário que um grande número de eventos, também chamado de “histórias”, seja simulado, resultando em uma estimativa acurada e confiável dos parâmetros a serem calculados (AMATO *et al*., 2013).

A trajetória de cada partícula é decomposta em sequências que compreendem uma trajetória livre, onde uma colisão é selecionada aleatoriamente a partir de um conjunto de reações possíveis no material, estando as probabilidades atribuídas com as seções de choque do material em questão, assim, o comportamento de partículas reais dentro do sistema físico é previsto a partir dos dados acumulados em um grande número de partículas simuladas (AMATO *et al*., 2013).

O código utilizado nesta pesquisa é o GATE (*Geant4 Application of Tomographic Emission*), uma plataforma de simulação por Monte Carlo de código aberto, desenvolvida pelo OpenGATE Collaboration em 2004, que utiliza o código Geant4 e apresenta uma interface simplificada para o usuário. O GATE incorpora muitas das vantagens do Geant4 no cálculo de dose, incluindo entrada geométrica flexível, fontes e simuladores e uma modelagem dos processos físicos (OPENGATE COLLABORATION, 2024).

A arquitetura básica geral das simulações aplicadas à dosimetria com simulações de Monte Carlo usando o código GATE segue o seguinte modelo (OLIVEIRA-SILVA, 2022):

- Definir a geometria denominada “mundo”: Em primeiro plano, visando o início da simulação, é necessário definir um volume “mundo” onde deve-se incluir todos os volumes envolvidos na simulação e, posteriormente, um volume “filho” dentro do “mundo” que representam as geometrias objetos de estudo. O “mundo” possui propriedades pré-definidas de uma caixa centrada na origem (0,0,0), onde internamente irá ocorrer todos os transportes das partículas, que foram definidas por meio da lista física escolhida.

- Definir a geometria do simulador: Esse processo está relacionado com a definição dos volumes “filhos” dentro do “mundo”.

- Configurar os processos físicos: Após a definição dos volumes, é necessário definir os processos físicos presentes na simulação. Dessa forma, o GATE utiliza as bibliotecas do código GEANT4 para simular diversos processos físicos típicos da interação da radiação com a matéria disponíveis no diretório.

- Definir as fontes: No GATE a definição da fonte está relacionada a um volume onde as partículas (alfa, elétron, pósitron, gama, íon, próton) são emitidas. Dessa forma, o usuário consegue definir a geometria da fonte e suas características (ângulo, energia e posição).

- Definir as saídas: Para as saídas no GATE, existem diversos formatos, mas para cálculo de energia depositada em três dimensões se usa principalmente o formato mhd.

- Inicializar a simulação: Para inicializar a simulação com o GATE pode-se pré-definir um número total de histórias, como também é possível começar com a definição de tempo de estudo.

2.7 Modelos de células animais do câncer de próstata metastático ósseo

Existem diferentes tipos de linhagens celulares de câncer de próstata humano que são utilizados para pesquisa, com cada uma possuindo suas próprias características genéticas, como sensibilidade hormonal, capacidade metastática e antigenicidade. Entre elas, pode-se destacar como as mais utilizadas para pesquisa as linhagens PC3 e LNCaP, se diferenciando pelas características bioquímicas, como a dependência do receptor de andrógenos (AR) e a expressão do antígeno prostático específico (PSA) (TAE; CHANG, 2023).

A linha celular PC3 foi descoberta em 1979, a partir de um paciente que tinha câncer de próstata com metástase óssea, apresentando uma característica altamente metastática, resistente a hormônios, ou seja, não depende de hormônios masculinos para crescer, e negativa para PSA. Além disso, é caracterizada principalmente por traços de carcinoma neuroendócrino ou de pequenas células. Existem diferentes linhagens derivadas da PC3, todavia, todas geram lesões ósseas osteolíticas, o que não reflete completamente as metástases ósseas osteoblásticas típicas do câncer de próstata humano; ainda assim, as células PC3 são amplamente utilizadas em estudos pré-clínicos por sua agressividade e rápido crescimento *in vivo* (TAE; CHANG, 2023).

Dentre as derivadas da linhagem PC3, pode-se destacar a PC3-PIP, que é uma linhagem frequentemente utilizada em pesquisas para estudar o câncer de próstata. Isso porque nessa linhagem há uma alteração genética na original PC3, sendo modificada ou selecionada com o objetivo de expressarem alto nível de PSA, o que é significante para utilização de terapias cujo alvo é a proteína de membrana (ZHANG *et al.*, 2018).

Por outro lado, as células da linhagem LNCaP são sensíveis a hormônios e expressam PSA, semelhante ao fenótipo do câncer de próstata em humanos. Foram criadas subespécies da linhagem LNCaP em camundongos que crescem sem a presença de andrógenos, mas ainda reagem a mudanças nos níveis de andrógenos, sendo classificadas como "independente de andrógenos" e "sensível a andrógenos". Essas subespécies são a LNCaP C4-2 e a LNCaP C4-2B, apresentando capacidade superior de metástase em relação à linhagem celular original LNCaP (TAE; CHANG, 2023; PFITZENMAIER *et al*., 2003).

Nesta pesquisa, as linhagens celulares PC3 e LNCaP C4-2 serão utilizadas como um volume alvo da simulação de Monte Carlo, sendo realizada a construção de um modelo computacional para cada linhagem celular com suas características típicas.

3 METODOLOGIA

3.1 Simulação Monte Carlo

3.1.1 Processos físicos

O código utilizado para as simulações Monte Carlo neste trabalho foi o GATE versão 9.3 e a lista física configurada para as simulações deste trabalho foi a Geant4-DNA devido a sua qualificação em fornecer a possibilidade de transportar elétrons, prótons, átomos de hidrogênio, partículas alfa e alguns íons, interação por interação, em meio de água líquida e em escala nanométrica.

As aplicações da lista física Geant4-DNA abrangem diversas áreas relacionadas à simulação de interações de radiação ionizante em água líquida. Nesses contextos, pode-se utilizar esta lista de física para análises como o MFP (*Mean Free Path*), que calcula a distância livre média de partículas carregadas em uma geometria esférica de água líquida; o cálculo do alcance de partículas em meio aquoso; a análise de microdosimetria, que verifica as distribuições de energia lineal e específica em esferas de água líquida ao longo da trilha de partículas; o cálculo do *Stopping Power* em água líquida; e, por fim, o objetivo desta pesquisa, o cálculo dos valores *S* (alvo ⟵ fonte) em meio aquoso (KYRIAKOU *et al*., 2021).

O GATE utiliza uma base de dados para caracterizar os materiais, suas respectivas densidades e composições. Para os alvos desenvolvidos neste trabalho, a composição de cada estrutura foi definida como G4_WATER, que representa água líquida com densidade de 1 g/cm^3 para cada estrutura.

3.1.2 Incertezas

Os resultados das incertezas dessas medidas são obtidos diretamente pelo GATE através do componente "*SimulationStatisticActor*", que fornece os valores das incertezas pelo mapa volumétrico com as incertezas em cada voxel. As incertezas foram definidas como a média dos valores da incerteza em todos os voxels do volume alvo.

3.2 Validação da simulação

Esta etapa inicial possui o objetivo de validar a simulação, comparando a discrepância relativa (equação 3.1) entre os valores *S* (esfera ⟵ esfera) obtidos neste trabalho com os valores *S* (esfera ⟵ esfera) obtidos no estudo de referência de André e colaboradores (2014). Destaca-se que os valores *S* (esfera ⟵ esfera) do trabalho de André e colaboradores (2014) foram obtidos por gráficos, podendo acarretar pequenas diferenças do valor real da medida e do valor utilizado para comparação. Dessa forma, quatro geometrias esféricas com diferentes raios (10 nm, 50 nm, 100 nm e 1000 nm) foram modeladas e a composição do material configurada como G4_WATER.

$$Discrepância\ Relativa = \left[\frac{\text{Valor } S \text{ (deste Trabalho)}}{\text{Valor } S \text{ (ANDRÉ } et\ al.,2014)} - 1\right] \times 100\ \% \qquad (3.1)$$

A simulação desta etapa foi realizada com fonte de elétrons monoenergéticos de 10 keV, com emissão isotrópica e distribuída homogeneamente na esfera, com um número de histórias igual a 10^5. A comparação será realizada em relação ao valor *S* (esfera ⟵ esfera) obtido a partir da absorção de energia total das emissões no volume de cada esfera.

3.3 Simulação com células PC3 e LNCaP C4-2

3.3.1 Modelo computacional de célula única

Para as simulações dos modelos computacionais de célula única, foi necessário identificar e selecionar as células alvo no câncer de próstata resistente à castração (mCPRC). As células PC3 e LNCaP C4-2 foram selecionadas para serem o volume alvo de simulação definidas como o volume “filho” dentro do volume “mundo”. Para esta pesquisa foi preciso desenvolver uma geometria esférica de célula única para cada linhagem celular, onde foram modeladas contendo as estruturas críticas, citoplasma e núcleo, que são de interesse na interação com a radiação ionizante. Cada célula foi simulada separadamente.

Os modelos geométricos foram desenvolvidos utilizando a metodologia definida no trabalho de Oliveira-Silva e colaboradores (2024), sendo a geometria das células e dos núcleos aproximadas como esferas concêntricas, centradas na origem do volume cúbico “mundo” (0,0,0). As geometrias do volume “mundo” junto com as duas linhagens celulares em três dimensões (3D) podem ser verificadas na Figura 3.1 e as geometrias individuais das células pode ser vista na Figura 3.2.

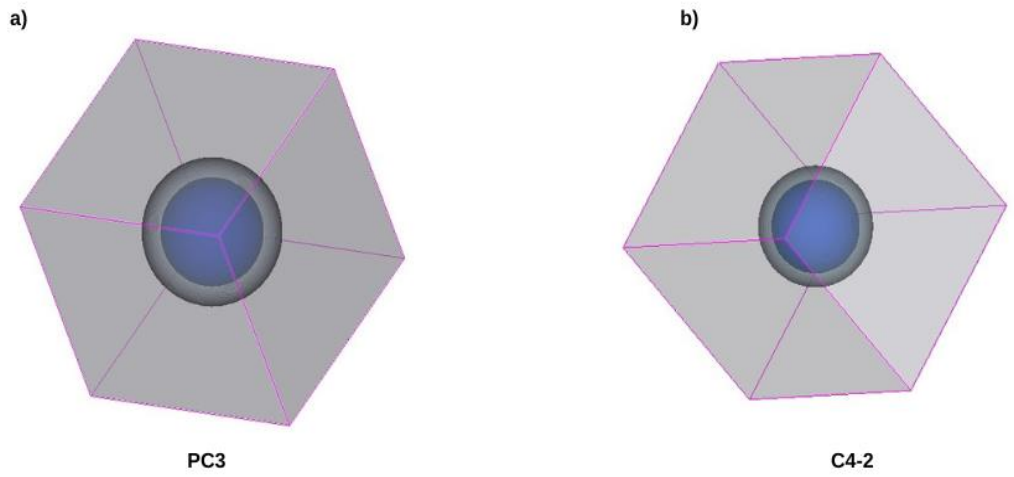


Figura 3.1 - a) Geometria “mundo” com a linhagem celular PC3 em 3D; b) Geometria “mundo” com a linhagem celular LNCaP C4-2 em 3D.

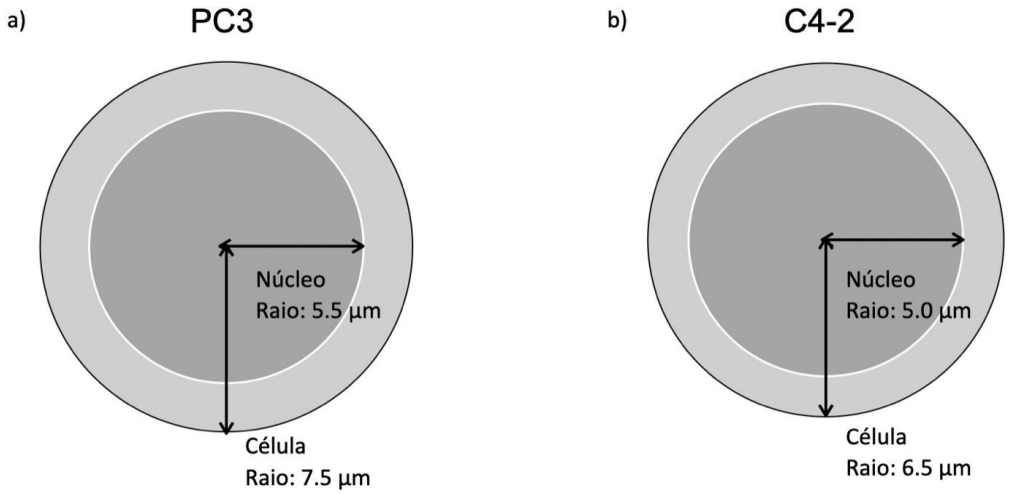


Figura 3.2 - a) Geometria celular PC3; b) Geometria celular LNCaP C4-2.

Os diâmetros das regiões críticas das células foram obtidos através de dados fornecidos pelo estudo de referência de Park e colaboradores (2014). A Tabela 3.1 exibe os dados e os parâmetros utilizados por cada modelagem celular. Os volumes do núcleo e do citoplasma foram calculados pelo software *3D Slicer*.

Destaca-se que o número de voxels do volume cúbico “mundo” é de 256 x 256 x 256, sendo o número máximo de voxels possíveis de construção do próprio GATE. Outra limitação dessa modelagem no GATE é que há possibilidade das estruturas: núcleo e citoplasma, serem correspondentes a um mesmo voxel. Isso pode resultar na sobreposição de dados de energia em um único voxel, representando simultaneamente o volume do núcleo e o do citoplasma.

Tabela 3.1 - Parâmetros das células PC3 e LNCaP C4-2, alvos de simulação.

	Célula PC3	**Célula C4-2**
Voxels	256 x 256 x 256	256 x 256 x 256
Tamanho do Voxel (mm)	0,0001 x 0,0001 x 0,0001	0,0001 x 0,0001 x 0,0001
Raio Núcleo (μm)	5,5	5
Raio Célula (μm)	7,5	6,5
Volume Núcleo (mm^3) - 3D Slicer	6,97E-07	5,23E-07
Volume Citoplasma (mm^3) - 3D Slicer	1,07E-06	6,26E-07

3.3.2 Definição das fontes de Ra-223, Ac-225 e At-211

Em relação às simulações principais deste trabalho foram utilizadas fontes de Ra-223, At-211 e Ac-225. Foi realizada uma simulação individual para cada radionuclídeo presente nos decaimentos do Ra-223, Ac-225 e At-211 até o radionuclídeo estável de cada cadeia de decaimento.

Os radionuclídeos foram definidos em 3 regiões fonte diferentes: no núcleo da célula, no citoplasma da célula e em uma distribuição homogênea pela célula (Figura 3.3). Isso ocorre porque cada tipo de radionuclídeo, devido a suas características químicas ou pelos seus ligantes, será internalizado de forma diferente, logo é preciso simular essa fonte em diferentes regiões da célula.

Pode-se destacar que o Ra-223 nas células do mCPRC apresenta internalização pela célula tanto no núcleo quanto no citoplasma, porém os radionuclídeos que são ligados ao PSMA irão apresentar internalização apenas no citoplasma e na membrana celular, esse caso ocorre com o Ac-225 e o At-211. Além disso, é necessário relembrar que o PSMA não é expresso nas células PC3, só há expressão se as células PC3 forem modificadas para PC3-PIP (MARQUES *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2023).

Para a simulação desta etapa foi utilizado o módulo RDM (*Radioactive Decay Module*) do GATE, que simula todo o decaimento e suas emissões associadas por meio de núcleos radioativos através de α, β−, β+, transição eletrônica e captura de elétrons. Os parâmetros de corte de alcance para gama, elétrons e pósitrons foram definidos como 20 nm e foram escolhidos arbitrariamente como 1/5 do tamanho do voxel (0,1 μm). Somado a isso, foram realizadas cem mil histórias para radionuclídeos emissores de partículas alfa e um milhão de

histórias para radionuclídeos emissores de partículas beta. Essas quantidades foram definidas visando alcançar incertezas abaixo de 5%.

Foram analisadas as contribuições de *self-dose*, que é a energia total emitida da região sendo absorvida na mesma região-fonte, e *cross-dose*, onde a energia total emitida será absorvida em outras regiões da célula. Assim, foi possível encontrar os valores *S* (alvo ⟵ fonte) nas regiões alvo das células PC3 e LNCaP C4-2 para cada radionuclídeo simulado.

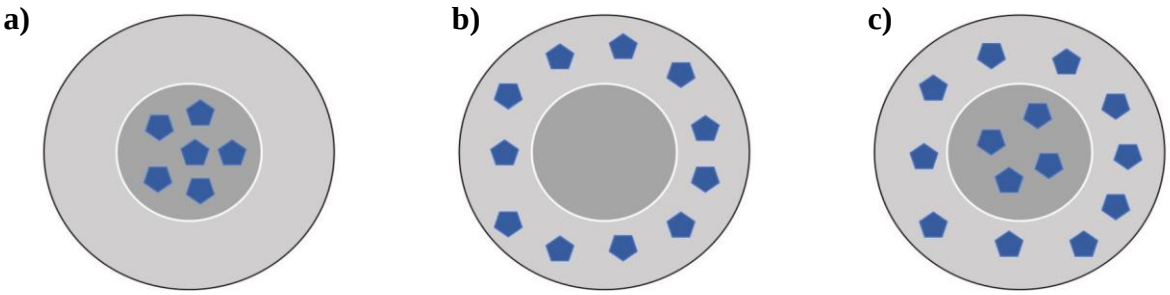


Figura 3.3 - Ilustração da distribuição das fontes nas diferentes regiões-fonte. a) Fonte localizada na região do núcleo; b) Fonte localizada na região do citoplasma; c) Fonte distribuída pela célula.

3.4 Cálculo dos valores *S*

O GATE armazena a energia depositada em uma matriz de três dimensões, com os mesmos parâmetros do volume inicial, através de um mecanismo denominado *DoseActor*. Os dados presentes nos mapas volumétricos são analisados utilizando o software MATLAB, para identificar as energias depositadas referentes a cada região alvo. Com esses resultados foram calculados os valores *S* (alvo ⟵ fonte) para cada alvo simulado. A partir dos mapas volumétricos obtidos pelas simulações de Monte Carlo, o conjunto de valores *S* foi obtido pela equação 3.2:

$$\text{valor } S\ \left(\frac{\text{Gy}}{\text{Bq}\cdot\text{s}}\right) = \frac{E_{dep}\ (\text{MeV})}{NH\cdot Massa\ (\text{g})}\cdot 1{,}6\ \cdot\ 10^{-10} \tag{3.2}$$

Sendo,

***E_{dep}* (MeV)** a energia total depositada na região de interesse em MeV. Compreende a soma da energia de todos os voxels na região de interesse, calculada pela simulação de Monte Carlo;

***Massa* (g)** a massa da região de interesse;

NH o número de histórias da simulação;

1,6 · 10^{-10} o fator de conversão de dose, de MeV/g para J/kg (Gy).

Além disso, o valor *S* total (alvo ⟵ fonte) dos radionuclídeos presentes no decaimento de cada fonte radioativa deste trabalho foi calculado, dado pela soma do valor *S* (alvo ⟵ fonte) de cada radionuclídeo multiplicado pela probabilidade de decaimento de cada radionuclídeo.

3.5 Estimativa da Taxa de Dose Absorvida

A partir dos valores *S* (alvo ⟵ fonte) calculados, foi realizada uma simulação de aplicação prática visando obter as taxas de dose absorvida nas células PC3 e LNCaP C4-2 com a utilização do Ra-223, considerando dados obtidos da literatura (MARQUES *et al*., 2021). A equação 3.3 descreve a taxa de dose absorvida (BOLCH *et al*., 2009).

$$\dot{D}(r_T, t) = A(r_S, t) \cdot S(r_T \longleftarrow r_S, t) \tag{3.3}$$

Onde,

$\boldsymbol{A}\ (\boldsymbol{r_S}, \boldsymbol{t})$ é a atividade dependente do tempo do radiofármaco no tecido fonte $\boldsymbol{r_S}$;

$\boldsymbol{S}(\boldsymbol{r_T} \longleftarrow \boldsymbol{r_S}, \boldsymbol{t})$ representa a taxa média de dose absorvida no tecido alvo $\boldsymbol{r_T}$ no tempo $\boldsymbol{t}$ após a administração, por unidade de atividade presente no tecido fonte $\boldsymbol{r_S}$.

As tabelas 3.2 e 3.3 apresentam os dados obtidos no estudo de Marques e colaboradores (2021) para uma atividade administrada de 18,5 kBq/ml de Rádio-223 que foi adicionada a uma suspensão celular com dois milhões de células por ml e, após 5, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, a radioatividade foi medida em um detector do tipo poço para avaliar a porcentagem de captação das células (Tabela 3.2). Nos estudos de internalização (Tabela 3.3), foi realizada uma lavagem ácida, permitindo a medição separada da radioatividade localizada na superfície celular, citoplasma e núcleo. Os dados sobre a porcentagem de captação e internalização de cada linhagem celular foram obtidos por gráficos do estudo de Marques e colaboradores (2021).

Para calcular as taxas de atividade internalizadas em cada região alvo é preciso calcular a quantidade de atividade por célula do trabalho de Marques e colaboradores (2021) e relacionar com as respectivas porcentagens de captação e em seguida de internalização de cada

região-alvo, resultando no valor da taxa de atividade por célula. Neste estudo, a região-alvo analisada será correspondente à mesma região-fonte. Com esse valor calculado, é possível encontrar a taxa de dose absorvida multiplicando essa taxa de atividade por célula pelos valores *S* (alvo ← fonte) calculados neste trabalho.

Tabela 3.2 - Captação do Ra-223 nas linhagens celulares PC3 e LNCaP (Adaptado de MARQUES *et al*., 2021).

Tempo (min)	Captação célula PC3 (%)	Captação célula LNCaP C4-2 (%)
5	0,9	1
30	1	1,1
60	1,3	1,3
90	1,4	1,35
120	1,6	1,4
150	1,7	1,5
180	1,8	1,55

Tabela 3.3 - Internalização do Ra-223 nas linhagens celulares PC3 e LNCaP nas regiões núcleo, citosol e membrana celular (Adaptado de MARQUES *et al*., 2021).

Tempo (min)	Internalização célula PC3 (%)			Internalização célula LNCaP C4-2 (%)		
	Núcleo	Citosol	Célula Inteira	Núcleo	Citosol	Célula Inteira
5	30	70	100	30	70	100
60	32	68	100	29	71	100
120	26	74	100	29	71	100

4 RESULTADOS

4.1 Validação da simulação

O método utilizado de validação pelo método Monte Carlo utilizando o código GATE foi comparando os valores *S* (esfera ⟵ esfera) experimentais do procedimento 3.2 desta pesquisa com os valores *S* (esfera ⟵ esfera) do trabalho de André e colaboradores (2014). Na Figura 4.1 pode-se verificar o mapa de energia depositada em cada esfera modelada.

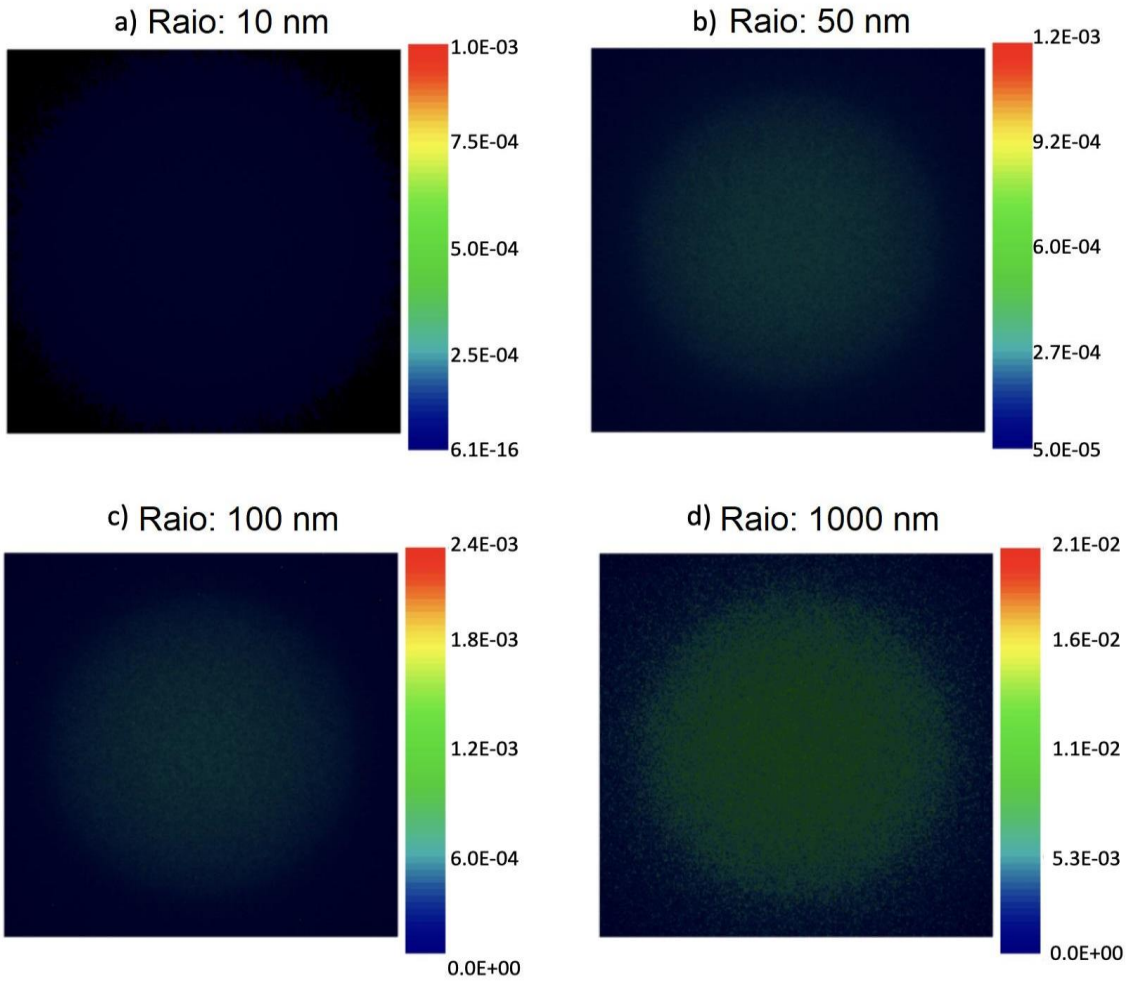


Figura 4.1 - Mapa de energia total depositada nas esferas - escala de cores em MeV. (a) esfera de raio 10 nm, b) esfera de raio 50 nm, c) esfera de raio 100 nm e d) esfera de raio 1000 nm.

A Tabela 4.1 apresenta os valores *S* (esfera ⟵ esfera) referentes às esferas de raio 10 nm, 50 nm, 100 nm e 1000 nm obtidos neste trabalho e no trabalho de André e colaboradores (2014). Em relação à esfera de 10 nm, foi verificada uma discrepância relativa de 25,01% em relação ao trabalho de referência, para a esfera de 50 nm foi observado uma discrepância

relativa de 7,47%, já para a esfera de 100 nm uma diferença relativa de 4,94% e, por fim, para a esfera de 1000 nm, uma discrepância relativa de 7,90%. As incertezas das simulações foram menores do que 5% para todas as esferas.

Tabela 4.1 - Comparação dos valores *S* desta pesquisa com a de referência.

Esfera (nm)	**Edep (MeV)**	**Volume (mm^3)**	**Massa (g)**	**Valor *S* Calculado ($Gy\ Bq^{-1}\ s^{-1}$)**	**Valor *S* ANDRÉ *et al.*, 2014 ($Gy\ Bq^{-1}\ s^{-1}$)**	**Discrepância Relativa (%)**
10	1,60E+00	4,19E-15	4,19E-18	6,13E+02	4,90E+02	25,01
50	8,08E+00	5,23E-13	5,23E-16	2,47E+01	2,30E+01	7,47
100	1,65E+01	4,19E-12	4,19E-15	6,30E+00	6,00E+00	4,94
1000	2,54E+02	4,19E-09	4,19E-12	9,71E-02	9,00E-02	7,90

Portanto, pode-se verificar que em relação ao raio 1000 nm, que é a escala mais próxima dos raios referentes aos volumes alvos utilizados neste trabalho, há boa concordância com a literatura disponível para referência, tendo uma diferença relativa menor que 8%, que é um valor menor do que as discrepâncias relativas encontradas na literatura (KONIAR *et al.*, 2023) e podem ser decorrentes das diferentes maneiras de modelagem da simulação. Como os valores *S* (esfera ⟵ esfera) do trabalho de André e colaboradores (2014) foram obtidos via gráfico para fins de comparação, isso pode gerar pequenas diferenças no valor de discrepância relativa.

4.2 Valores *S* para o Ra-223 em relação às células PC3 e LNCaP C4-2

Um conjunto de valores *S* (alvo ⟵ fonte) foram calculados para o Ra-223 e sua cadeia de decaimento: Radônio-219, Polônio-215, Chumbo-211, Bismuto-211, Tálio-207 e Polônio-211, em relação às células PC3 e LNCaP C4-2. Sendo simuladas 3 regiões-fonte (núcleo, citoplasma e célula inteira) e analisado o valor *S* nas 3 regiões-alvo (núcleo, citoplasma e célula inteira) para cada radionuclídeo presente nos decaimentos do Ra-223 e para cada linhagem celular. Como o Ra-223 apresenta captação tanto no núcleo, quanto no citoplasma, a análise das regiões de origem da fonte possuem a mesma relevância.

4.2.1 Valores *S* para o Ra-223 para as células PC3

Nas tabelas 4.2, 4.3 e 4.4 estão em destaque os valores *S* (alvo ⟵ fonte) do decaimento do Ra-223, na célula PC3, nas regiões-alvo do núcleo, citoplasma e na célula inteira. As incertezas obtidas através da simulação pelo código GATE foram menores que 5% para todas as regiões-fonte deste trabalho.

Em relação à célula PC3, quando a fonte de Ra-223 estava localizada na região do núcleo, o valor *S* (núcleo ⟵ núcleo) do Ra-223 na região do núcleo (1,05E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 73,75% menor do que o valor *S* total (núcleo ⟵ núcleo) da região núcleo (4,00E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Quando a região-fonte era o citoplasma, o valor *S* (citoplasma ⟵ citoplasma) do Ra-223 na região do citoplasma (5,91E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 73,96% menor do que o valor *S* total (citoplasma ⟵ citoplasma) na região do citoplasma (2,27E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}) e quando a fonte estava distribuída pela célula, o valor *S* (célula inteira ⟵ célula inteira) do Ra-223 na região célula inteira (5,35E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 73,25% menor do que o valor *S* total (célula inteira ⟵ célula inteira) na região célula inteira (2,00E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}).

Esses resultados são importantes para avaliar a migração dos descendentes do Ra-233, pois os radionuclídeos filhos podem ser deslocados para regiões fora da região-alvo devido ao efeito de recuo causado pela emissão da partícula alfa.

Os valores *S* (núcleo ⟵ fonte) são mais baixos, para a região-alvo núcleo, quando o radionuclídeo está localizado no citoplasma da célula e são mais altos quando é localizado no núcleo. Isso é relevante, pois o Ra-223 apresenta internalização no núcleo e no citoplasma e avaliar essa distribuição de energia no núcleo é importante pela presença do DNA da célula, que é um dos alvos principais na terapia de uma célula cancerígena.

Tabela 4.2 - Valores *S* do decaimento do Ra-223 com a fonte na região do núcleo da célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ra-223	1,05E-01	3,26E-02	6,11E-02
Rn-219	9,81E-02	2,80E-02	5,56E-02
Po-215	9,64E-02	2,60E-02	5,38E-02
Pb-211	4,06E-04	1,42E-04	2,46E-04
Bi-211	9,97E-02	2,86E-02	5,66E-02
Tl-207	3,41E-04	1,28E-04	2,12E-04
Po-211	9,79E-02	2,59E-02	5,43E-02
Total	4,00E-01	1,16E-01	2,28E-01

Tabela 4.3 - Valores *S* do decaimento do Ra-223 com a fonte na região do citoplasma da célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ra-223	3,30E-02	5,91E-02	4,88E-02
Rn-219	2,79E-02	5,57E-02	4,48E-02
Po-215	2,61E-02	5,51E-02	4,37E-02
Pb-211	1,42E-04	2,16E-04	1,87E-04
Bi-211	2,84E-02	5,67E-02	4,55E-02
Tl-207	1,28E-04	1,79E-04	1,59E-04
Po-211	2,58E-02	5,59E-02	4,40E-02
Total	1,16E-01	2,27E-01	1,83E-01

Tabela 4.4 - Valores *S* do decaimento do Ra-223 com a fonte distribuída pela célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ra-223	6,12E-02	4,85E-02	5,35E-02
Rn-219	5,58E-02	4,46E-02	4,90E-02
Po-215	5,39E-02	4,38E-02	4,78E-02
Pb-211	2,47E-04	1,87E-04	2,11E-04
Bi-211	5,65E-02	4,53E-02	4,97E-02
Tl-207	2,11E-04	1,59E-04	1,80E-04
Po-211	5,40E-02	4,42E-02	4,81E-02
Total	2,28E-01	1,83E-01	2,00E-01

4.2.2 Valores *S* para o Ra-223 em relação às células LNCaP C4-2

As tabelas a seguir, 4.5, 4.6 e 4.7, estão expostos os valores *S* (alvo ⟵ fonte) do Ra-223 em relação às células LNCaP C4-2, em suas respectivas regiões-alvo.

Para a linhagem celular LNCaP C4-2, quando a região-fonte era o núcleo, o valor *S* (núcleo ⟵ núcleo) do Ra-223 na região do núcleo (1,30E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 73,70% menor do que o valor *S* total (núcleo ⟵ núcleo) na região do núcleo (4,96E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Já para o caso em que a região-fonte era o citoplasma, o valor *S* (citoplasma ⟵ citoplasma) do Ra-223 na região do citoplasma (8,44E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 74% menor do que o valor *S* total (citoplasma ⟵ citoplasma) na região do citoplasma (3,30E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Quando a fonte estava distribuída pela célula, o valor *S* (célula inteira ⟵ célula inteira) do Ra-223 na região célula inteira (7,28E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 73,52% menor do que o valor *S* total (célula inteira ⟵ célula inteira) na região célula inteira (2,75E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}).

Tabela 4.5 - Valores *S* do decaimento do Ra-223 com a fonte na região do núcleo da célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ra-223	1,30E-01	4,21E-02	8,18E-02
Rn-219	1,21E-01	3,62E-02	7,46E-02
Po-215	1,20E-01	3,37E-02	7,31E-02
Pb-211	4,97E-04	1,88E-04	3,29E-04
Bi-211	1,24E-01	3,70E-02	7,66E-02
Tl-207	4,11E-04	1,68E-04	2,79E-04
Po-211	1,22E-01	3,35E-02	7,38E-02
Total	4,96E-01	1,49E-01	3,07E-01

Tabela 4.6 - Valores *S* do decaimento do Ra-223 com a fonte na região do citoplasma da célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ra-223	4,20E-02	8,44E-02	6,51E-02
Rn-219	3,61E-02	8,12E-02	6,07E-02
Po-215	3,37E-02	8,15E-02	5,97E-02
Pb-211	1,86E-04	2,99E-04	2,48E-04
Bi-211	3,69E-02	8,26E-02	6,18E-02
Tl-207	1,67E-04	2,44E-04	2,09E-04
Po-211	3,33E-02	8,30E-02	6,04E-02
Total	1,49E-01	3,30E-01	2,48E-01

Tabela 4.7 - Valores *S* do decaimento do Ra-223 com a fonte distribuída pela célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ra-223	8,21E-02	6,51E-02	7,28E-02
Rn-219	7,52E-02	6,05E-02	6,72E-02
Po-215	7,35E-02	5,96E-02	6,59E-02
Pb-211	3,29E-04	2,48E-04	2,85E-04
Bi-211	7,69E-02	6,19E-02	6,87E-02
Tl-207	2,80E-04	2,09E-04	2,41E-04
Po-211	7,40E-02	6,04E-02	6,65E-02
Total	3,09E-01	2,48E-01	2,75E-01

4.3 Valores *S* para o Ac-225 em relação às células PC3 e LNCaP C4-2

Da mesma maneira que as simulações foram realizadas para o Ra-223, foi feita para o Ac-225, sendo um conjunto de valores *S* (alvo ⟵ fonte) calculados para o Ac-225 e sua cadeia de decaimento: Frâncio-221, Astato-217, Bismuto-213, Polônio-213, Telúrio-209 e Chumbo-209, para às células PC3 e LNCaP C4-2. Foram simuladas 3 regiões-fonte (núcleo, citoplasma e célula inteira) e obtidas as frações de energias depositadas nas 3 regiões-alvo (núcleo, citoplasma e célula inteira) para cada radionuclídeo presente nos decaimentos do Ac-225 e para cada linhagem celular. O Ac-225 ligado à molécula de PSMA, principal conjunto utilizado para mCPRC, apresenta captação no citoplasma e na membrana celular da célula.

4.3.1 Valores *S* para o Ac-225 em relação às células PC3

Nas tabelas 4.8, 4.9 e 4.10 são expostos os valores *S* (alvo ⟵ fonte) do decaimento do Ac-225, para célula PC3, nas regiões-alvo do núcleo, citoplasma e na célula inteira. Mais uma vez, as incertezas obtidas através da simulação pelo código GATE foram menores que 5% para todas as regiões-fonte deste trabalho.

Em relação à célula PC3, quando a fonte de Ac-225 estava localizada na região do núcleo, o valor *S* (núcleo ⟵ núcleo) do Ac-225 na região do núcleo (1,03E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 74,06% menor do que o valor *S* total (núcleo ⟵ núcleo) da região núcleo (3,97E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Quando a região-fonte era o citoplasma, o valor *S* (citoplasma ⟵ citoplasma) do Ac-225 na região do citoplasma (5,79E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 74,27% menor do que o valor *S* total (citoplasma ⟵ citoplasma) na região do citoplasma (2,25E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Por outro lado, quando a fonte estava distribuída pela célula, o valor *S* (célula inteira ⟵ célula inteira) do Ac-225 na região célula inteira (5,25E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 73,35% menor do que o valor *S* total (célula inteira ⟵ célula inteira) na região célula inteira (1,97E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}).

Esses resultados, particularmente para radiofármacos que são associados ao PSMA, são essenciais para determinar a diferença entre os valores *S* (alvo ⟵ fonte) para cada radionuclídeo e os valores *S* totais (alvo ⟵ fonte), a fim de avaliar os efeitos de recuo. Embora as células PC3 não expressem PSMA, os cálculos de valores *S* (alvo ⟵ fonte) são significativos quando as células PC3 são transformadas para expressar PSMA, resultando nas células PC3/PIP.

Somado a isso, os valores *S* (citoplasma ⟵ fonte) são mais baixos, para a região-alvo citoplasma, quando o radionuclídeo está localizado no núcleo da célula e são mais altos quando

é internalizado apenas no citoplasma. Isso é relevante porque o Ac-225 ligado ao PSMA apresenta internalização tanto no citoplasma quanto na membrana celular e avaliar essa distribuição de energia no citoplasma é importante, pois, de acordo com Prise e colaboradores (2005), a apoptose pode ser influenciada por danos na organela mitocôndria.

Tabela 4.8 - Valores *S* do decaimento do Ac-225 com a fonte na região do núcleo da célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ac-225	1,03E-01	3,19E-02	6,00E-02
Fr-221	9,97E-02	2,96E-02	5,72E-02
At-217	9,72E-02	2,70E-02	5,46E-02
Bi-213	2,65E-03	8,08E-04	1,54E-03
Po-213	9,53E-02	2,35E-02	5,18E-02
Tl-209	2,37E-04	9,04E-05	1,48E-04
Pb-209	4,59E-04	1,70E-04	2,84E-04
Total	3,97E-01	1,12E-01	2,24E-01

Tabela 4.9 - Valores *S* do decaimento do Ac-225 com a fonte na região do citoplasma da célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ac-225	3,21E-02	5,79E-02	4,78E-02
Fr-221	2,96E-02	5,63E-02	4,58E-02
At-217	2,71E-02	5,53E-02	4,42E-02
Bi-213	7,94E-04	1,47E-03	1,20E-03
Po-213	2,33E-02	5,48E-02	4,24E-02
Tl-209	9,06E-04	1,26E-04	4,33E-04
Pb-209	1,71E-04	2,42E-04	2,14E-04
Total	1,13E-01	2,25E-01	1,81E-01

Tabela 4.10 - Valores *S* do decaimento do Ac-225 com a fonte distribuída pela célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ac-225	6,00E-02	4,75E-02	5,25E-02
Fr-221	5,69E-02	4,58E-02	5,02E-02
At-217	5,46E-02	4,41E-02	4,82E-02
Bi-213	1,51E-03	1,20E-03	1,32E-03
Po-213	5,17E-02	4,23E-02	4,60E-02
Tl-209	1,49E-04	1,12E-04	1,27E-04
Pb-209	2,83E-04	2,13E-04	2,41E-04
Total	2,24E-01	1,80E-01	1,97E-01

4.3.2 Valores *S* para o Ac-225 em relação às células LNCaP C4-2

Nas tabelas 4.11, 4.12 e 4.13 estão apresentados os valores *S* (alvo ⟵ fonte) do decaimento do Ac-225, para célula C4-2, nas regiões-alvo do núcleo, citoplasma e na célula inteira. As incertezas dessas simulações se mantiveram abaixo de 5%.

Para célula LNCaP C4-2, quando a fonte de Ac-225 estava localizada na região do núcleo, o valor *S* (núcleo ⟵ núcleo) do Ac-225 na região do núcleo (1,26E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 74,34% menor do que o valor *S* total (núcleo ⟵ núcleo) da região núcleo (4,91E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Quando a região-fonte era o citoplasma, o valor *S* (citoplasma ⟵ citoplasma) do Ac-225 na região do citoplasma (8,39E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 74,64% menor do que o valor *S* total (citoplasma ⟵ citoplasma) na região do citoplasma (3,30E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Por outro lado, quando a fonte estava distribuída pela célula, o valor *S* (célula inteira ⟵ célula inteira) do Ac-225 na região célula inteira (6,92E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 74,21% menor do que o valor *S* total (célula inteira ⟵ célula inteira) na região célula inteira (2,69E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}).

Tabela 4.11 - Valores *S* do decaimento do Ac-225 com a fonte na região do núcleo da célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ac-225	1,26E-01	3,65E-02	7,72E-02
Fr-221	1,23E-01	3,82E-02	7,70E-02
At-217	1,21E-01	3,49E-02	7,41E-02
Bi-213	3,22E-03	1,03E-03	2,03E-03
Po-213	1,19E-01	3,05E-02	7,09E-02
Tl-209	2,89E-04	1,19E-04	1,96E-04
Pb-209	5,58E-04	2,25E-04	3,77E-04
Total	4,91E-01	1,41E-01	3,00E-01

Tabela 4.12 - Valores *S* do decaimento do Ac-225 com a fonte na região do citoplasma da célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ac-225	3,74E-02	8,39E-02	6,27E-02
Fr-221	3,83E-02	8,18E-02	6,20E-02
At-217	3,44E-02	8,11E-02	5,98E-02
Bi-213	1,04E-03	2,10E-03	1,62E-03
Po-213	3,05E-02	8,21E-02	5,86E-02
Tl-209	1,18E-04	1,70E-04	1,46E-04
Pb-209	2,24E-04	3,28E-04	2,81E-04
Total	1,41E-01	3,30E-01	2,44E-01

Tabela 4.13 - Valores *S* do decaimento do Ac-225 com a fonte distribuída pela célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
Ac-225	7,77E-02	6,21E-02	6,92E-02
Fr-221	7,72E-02	6,21E-02	6,90E-02
At-217	7,37E-02	6,02E-02	6,63E-02
Bi-213	2,05E-03	1,61E-03	1,81E-03
Po-213	7,06E-02	5,86E-02	6,40E-02
Tl-209	1,95E-04	1,47E-04	1,69E-04
Pb-209	3,75E-04	2,81E-04	3,24E-04
Total	3,00E-01	2,44E-01	2,69E-01

4.4 Valores *S* para o At-211 em relação às células PC3 e LNCaP C4-2

O Astato-211 teve as mesmas configurações para simulação, sendo calculado um conjunto de valores *S* (alvo ⟵ fonte) para sua cadeia de decaimento: Po-211, Bi-207, em relação às células PC3 e LNCaP C4-2. Foram simuladas 3 regiões-fonte (núcleo, citoplasma e célula inteira) e analisado o valor *S* nas 3 regiões-alvo (núcleo, citoplasma e célula inteira) para cada radionuclídeo presente nos decaimentos do At-211 e para cada linhagem celular. No tratamento do mCPRC, o At-211 também possui sua utilização ligado à molécula de PSMA, apresentando uma captação no citoplasma e na membrana da célula.

4.4.1 Valores *S* para o At-211 em relação às células PC3

Nas tabelas 4.14, 4.15 e 4.16 estão os valores *S* (alvo ⟵ fonte) do decaimento do At-211, para célula PC3, nas regiões-alvo do núcleo, citoplasma e na célula inteira. As incertezas dessas simulações também se mantiveram abaixo de 5%.

Para célula PC3, quando a fonte de At-211 estava localizada na região do núcleo, o valor *S* (núcleo ⟵ núcleo) do At-211 na região do núcleo (4,43E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 56,47% menor do que o valor *S* total (núcleo ⟵ núcleo) da região núcleo (1,02E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Quando a região-fonte era o citoplasma, o valor *S* (citoplasma ⟵ citoplasma) do At-211 na região do citoplasma (2,50E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 56,90% menor do que o valor *S* total (citoplasma ⟵ citoplasma) na região do citoplasma (5,80E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Por outro lado, quando a fonte estava distribuída pela célula, o valor *S* (célula inteira ⟵ célula inteira) do At-211 na região célula inteira (2,23E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 56% menor do que o valor *S* total (célula inteira ⟵ célula inteira) na região célula inteira (5,06E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}).

Os valores *S* (citoplasma ⟵ fonte) são mais baixos, para a região-alvo citoplasma, quando o radionuclídeo está localizado no núcleo da célula e são mais altos quando é localizado apenas no citoplasma. O At-211 ligado ao PSMA apresenta internalização tanto no citoplasma quanto na membrana celular e uma avaliação na distribuição de energia no citoplasma é relevante devido aos possíveis danos à mitocôndria.

Tabela 4.14 - Valores *S* do decaimento do At-211 com a fonte na região do núcleo da célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
At-211	4,43E-02	1,32E-02	2,55E-02
Po-211	9,79E-02	2,59E-02	5,43E-02
Bi-207	2,03E-03	1,30E-04	8,80E-04
Total	1,02E-01	2,83E-02	5,74E-02

Tabela 4.15 - Valores *S* do decaimento do At-211 com a fonte na região do citoplasma da célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
At-211	1,32E-02	2,50E-02	2,03E-02
Po-211	2,58E-02	5,59E-02	4,40E-02
Bi-207	1,29E-04	1,22E-03	7,91E-04
Total	2,83E-02	5,80E-02	4,63E-02

Tabela 4.16 - Valores *S* do decaimento do At-211 com a fonte distribuída pela célula PC3.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
At-211	2,54E-02	2,03E-02	2,23E-02
Po-211	5,40E-02	4,42E-02	4,81E-02
Bi-207	8,81E-04	7,92E-04	8,27E-04
Total	5,72E-02	4,64E-02	5,06E-02

4.4.2 Valores *S* para o At-211 em relação às células LNCaP C4-2

Nas tabelas seguintes, 4.17, 4.18 e 4.19, os valores *S* (alvo ⟵ fonte) do decaimento do At-211, para célula LNCaP C4-2, nas regiões-alvo do núcleo, citoplasma e na célula inteira são descritos, com todas as simulações de região-fonte tendo uma incerteza inferior a 5%.

Analisando em relação as células LNCaP C4-2, quando a fonte de At-211 estava localizada na região do núcleo, o valor *S* (núcleo ⟵ núcleo) do At-211 na região do núcleo (5,49E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 56,73% menor do que o valor *S* total (núcleo ⟵ núcleo) da região núcleo (1,27E-01 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Quando a região-fonte era o citoplasma, o valor *S* (citoplasma ⟵ citoplasma) do At-211 na região do citoplasma (3,60E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 57,66% menor do que o valor *S* total (citoplasma ⟵ citoplasma) na região do citoplasma (8,51E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}). Por outro lado, quando a fonte estava distribuída pela célula, o valor *S*

(célula inteira ⟵ célula inteira) do At-211 na região célula inteira (3,06E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}) foi 56,24% menor do que o valor *S* total (célula inteira ⟵ célula inteira) na região célula inteira (6,98E-02 Gy Bq^{-1} s^{-1}).

Tabela 4.17 - Valores *S* do decaimento do At-211 com a fonte na região do núcleo da célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
At-211	5,49E-02	1,71E-02	3,43E-02
Po-211	1,22E-01	3,36E-02	7,38E-02
Bi-207	2,67E-03	2,23E-04	1,34E-03
Total	1,27E-01	3,67E-02	7,78E-02

Tabela 4.18 - Valores *S* do decaimento do At-211 com a fonte na região do citoplasma da célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
At-211	1,71E-02	3,60E-02	2,74E-02
Po-211	3,33E-02	8,30E-02	6,04E-02
Bi-207	2,23E-04	1,97E-03	1,18E-03
Total	3,66E-02	8,51E-02	6,30E-02

Tabela 4.19 - Valores *S* do decaimento do At-211 com a fonte distribuída pela célula C4-2.

Radionuclídeo	**Valor *S* (Gy Bq^{-1} s^{-1})**		
	Núcleo	**Citoplasma**	**Célula Inteira**
At-211	3,43E-02	2,75E-02	3,06E-02
Po-211	7,40E-02	6,04E-02	6,65E-02
Bi-207	1,34E-03	1,18E-03	1,25E-03
Total	7,79E-02	6,31E-02	6,98E-02

4.5 Estimativa de Dose Absorvida para o Ra-223 em célula única

A partir dos valores *S* (alvo ⟵ fonte) obtidos através das simulações Monte Carlo e com o conhecimento da atividade captada e internalizada pelas células, é possível estimar a taxa de dose absorvida em uma célula através da equação 3.3. Dessa maneira, utilizando os dados de Marques e colaboradores (2021), foram calculadas as taxas de dose nas regiões-alvo, que são no mesmo local da região-fonte com distribuição homogênea, das células PC3 e LNCaP. As tabelas a seguir mostram os valores calculados para as taxas de dose nas regiões: núcleo, citoplasma e célula inteira das células PC3 (4.20) e LNCaP (4.21).

Tabela 4.20 - Estimativa de Taxas de Dose nas regiões-alvo da célula PC3.

Tempo (min)	Taxa de Dose Núcleo (Gy/s)	Taxa de Dose Citoplasma (Gy/s)	Taxa de Dose Célula Inteira (Gy/s)
5	9,99E-06	1,32E-05	1,67E-05
60	1,54E-05	1,86E-05	2,59E-05
120	1,54E-05	2,49E-05	2,96E-05

Tabela 4.21 - Estimativa de Taxas de Dose nas regiões-alvo da célula LNCaP.

Tempo (min)	Taxa de Dose Núcleo (Gy/s)	Taxa de Dose Citoplasma (Gy/s)	Taxa de Dose Célula Inteira (Gy/s)
5	1,38E-05	2,14E-05	2,54E-05
60	1,73E-05	2,82E-05	3,31E-05
120	1,86E-05	3,03E-05	3,56E-05

Com esses resultados, é possível plotar um gráfico que demonstra a variação da taxa de dose conforme o tempo de captação do Ra-223 aumenta. A Figura 4.2 é referente à variação da taxa de dose para as células PC3 e a Figura 4.3 em relação às células LNCaP.

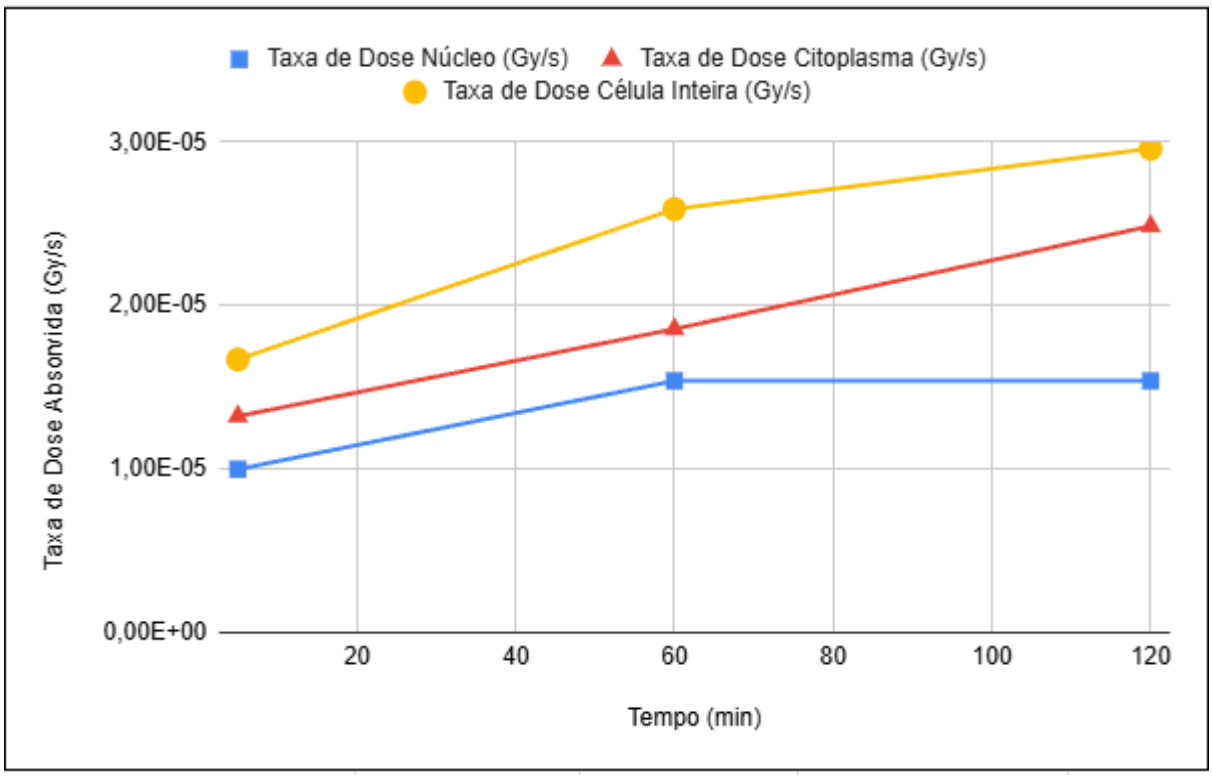


Figura 4.2 - Gráfico com a estimativa da Taxa de Dose Absorvida no núcleo, citoplasma e célula inteira para célula PC3. Amarelo: Taxa de dose na região célula inteira da célula PC3; Vermelho: Taxa de dose no citoplasma da célula PC3; Azul: Taxa de dose no núcleo da célula PC3.

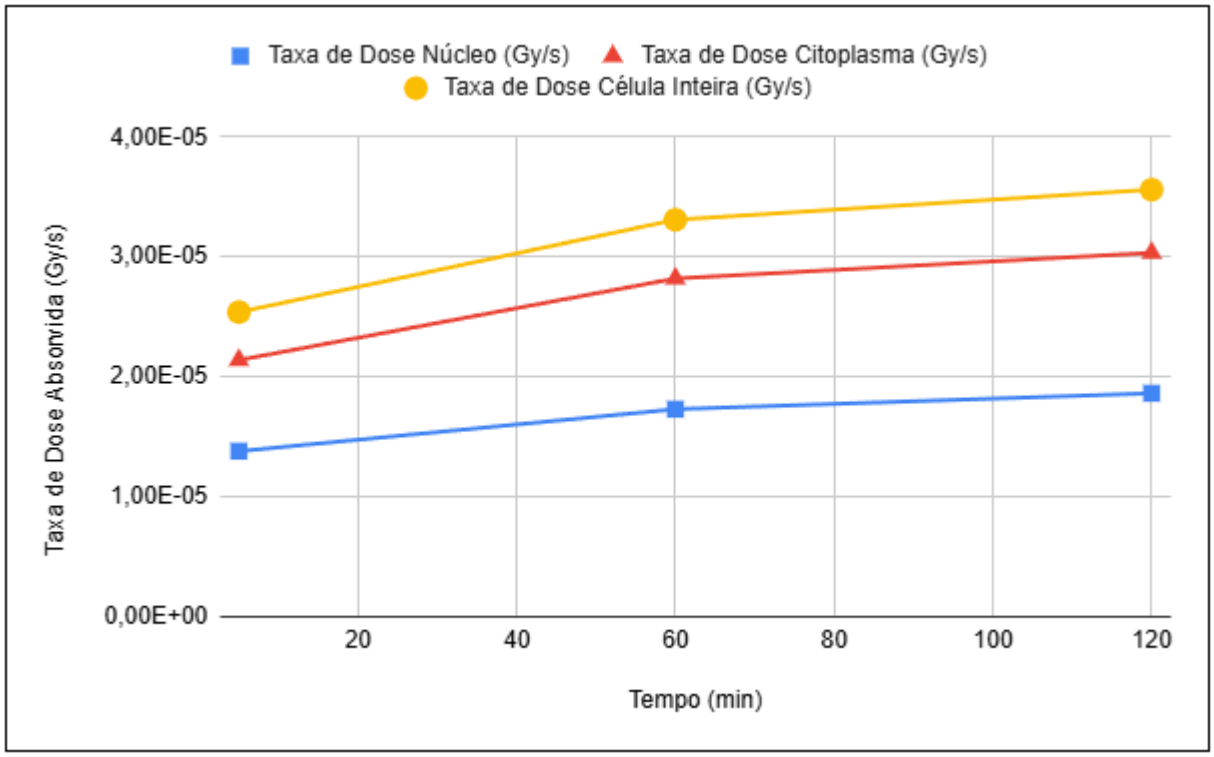


Figura 4.3 - Gráfico com a estimativa da Taxa de Dose Absorvida no núcleo, citoplasma e célula inteira para célula LNCaP. Amarelo: Taxa de dose na região célula inteira da célula LNCaP; Vermelho: Taxa de dose no citoplasma da célula LNCaP; Azul: Taxa de dose no núcleo da célula LNCaP.

Esses resultados demonstram que as células LNCaP possuem maior absorção de atividades nas regiões-alvo do que as células PC3. Além disso, percebe-se que conforme o tempo de captação aumenta, a taxa de dose tende a aumentar em todas as células e regiões-alvo, a única exceção é para a região do núcleo da célula PC3 aos 120 minutos, onde a taxa de dose mantém o valor em relação aos 60 minutos. Todavia, essa manutenção da taxa de dose na região-alvo núcleo significou um aumento de 33,9% na taxa de dose na região do citoplasma aos 120 minutos, indicando uma maior captação na região do citoplasma aos 120 minutos.

Essa estimativa é um auxílio para compreender a distribuição de dose nas células de câncer de próstata. Com isso, é possível verificar que a região do citoplasma, possui uma taxa de dose maior que a região do núcleo. É possível dizer que isso ocorre devido a uma maior quantidade de radionuclídeo que é internalizada nessa região. Entretanto, não podemos quantificar o dano biológico envolvido nessas interações com os valores obtidos (PRISE *et al.*, 2005).

5 CONCLUSÕES

A simulação pelo método de Monte Carlo com o código GATE é uma alternativa viável para realizar pesquisas que necessitam da utilização de recursos caros e de difícil acesso.

Em um primeiro momento foi necessário validar a simulação desta pesquisa (código GATE e lista física Geant4-DNA) com um estudo de referência. Dessa forma, foram criados volumes de geometrias esféricas para validar a metodologia deste trabalho e, através de uma comparação do valor *S* (esfera ⟵ esfera) com a literatura, foram encontrados resultados satisfatórios com discrepâncias relativas entre 4,94% e 25%.

Realizando uma análise sobre o valor *S* (alvo ⟵ fonte) em relação ao tipo de linhagem celular verificou-se que a célula da linhagem LNCaP C4-2 apresentou maior valor *S* total (alvo ⟵ fonte) para todos os três radionuclídeos desta pesquisa. Isso ocorre, pois as células C4-2 são menores, possuindo volume e, consequentemente, massa menores do que as células PC3. Esses resultados demonstram que a modelagem da geometria celular semelhante ao modelo real é essencial para resultados precisos em relação à deposição de energia a nível celular.

Verificou-se que quando os radionuclídeos estão homogeneamente distribuídos no núcleo (fonte) ou no citoplasma (fonte), para todas as regiões-alvo, os valores *S* totais (alvo ⟵ fonte), que incluem todos os radionuclídeos da cadeia de decaimento, são maiores do que os valores *S* (alvo ⟵ fonte) individuais de cada radionuclídeo (em média 75% para o Ac-225 e Ra-223 e 50% para o At-211). Esses resultados, especialmente para radiofármacos marcados com PSMA, são essenciais para determinar a diferença entre os valores *S* (alvo ⟵ fonte) da contribuição de cada radionuclídeo e os valores *S* totais (alvo ⟵ fonte), a fim de avaliar os efeitos do recuo e de perda de ligação química do radionuclídeo com o ligante. Embora as células PC3 não expressem PSMA, os cálculos dos valores *S* são significativos quando as células PC3 são transformadas para expressar PSMA, resultando em células PC3/PIP. Além disso, os cálculos dos valores *S* (alvo ⟵ núcleo), assumindo que os radionuclídeos estão distribuídos homogeneamente no núcleo, são importantes para o Rádio-223 devido à sua absorção no núcleo, e para avaliar o efeito da migração dos produtos de decaimento, considerando a redistribuição do radiofármaco dentro do corpo. De acordo com Tafreshi e colaboradores (2019), estão sendo desenvolvidos estudos que empregam nanopartículas multifuncionais e em camadas que mostram potencial para entregar e manter o Ac-225 e seus radionuclídeos descendentes no local-alvo, reduzindo as toxicidades fora do alvo

causadas por produtos descendentes que se dispersam durante a cadeia de decaimento do Ac-225.

Em relação aos radionuclídeos, percebe-se que os valores *S* totais (alvo ⟵ fonte) do Ac-225 e do Ra-223 possuem valores próximos e são maiores do que o At-211. Tal situação ocorre porque as energias totais emitidas pelos decaimentos do Ac-225 (27,6 MeV) e do Ra-223 (28,2 MeV) são maiores do que a energia total emitida no decaimento do At-211 (6,8 MeV). Com isso, é plausível dizer que as terapias baseadas em Ac-225 e Ra-223 são mais efetivas do que as do At-211 quanto ao volume-alvo. Entretanto, outros fatores devem ser considerados, como a meia-vida biológica, a estabilidade da molécula transportadora, a migração dos produtos de decaimento, as rotas de eliminação e a captação em diferentes órgãos.

Mesmo que a energia total emitida pelo decaimento do At-211 seja significativamente menor, seu esquema de decaimento pode oferecer uma vantagem significativa ao evitar a redistribuição dos radionuclídeos-filho, como pode ocorrer com os produtos de decaimento do Ac-225 e do Ra-223 (CHAKRAVARTY *et al*., 2023). No trabalho de Ooe e colaboradores (2019), há demonstração de algumas atividades de Rn-219 exaladas por pacientes tratados com Ra-223, indicando uma possível redistribuição dos produtos de decaimento do Ra-223.

A contribuição de *self-dose* nos decaimentos do Ra-223, At-211 e Ac-225 foi mais relevante do que a *cross-dose*, onde foram obtidos os maiores valores *S* (alvo ⟵ fonte) nas regiões-alvo onde a fonte estava localizada. Todavia, quando a fonte estava distribuída pela célula, os maiores valores *S* totais (alvo ⟵ célula inteira) encontrados foram na região do núcleo, isso se dá devido ao fato de o volume do núcleo ser menor em relação ao volume do citoplasma das células, consequentemente, os valores *S* totais (alvo ⟵ célula inteira) foram maiores para essa região-alvo núcleo.

O valor *S* (alvo ⟵ fonte) é um parâmetro universal para avaliar a dose absorvida de um radionuclídeo e, consequentemente, sua eficácia terapêutica. Este estudo, definiu valores *S* (alvo ⟵ fonte) em célula única para radionuclídeos presentes no decaimento do Ac-225, Ra-223 e At-211 para linhagens celulares utilizadas em estudos pré-clínicos de mCPRC. Dessa maneira, destaca-se que, os resultados desta pesquisa podem ser utilizados para novos estudos e, principalmente, como base para compreender a distribuição da dose em nível celular, podendo gerar apoio à compreensão dos mecanismos de ação desses radionuclídeos em uma escala macro de tratamento ao paciente de mCPRC.

Além disso, este trabalho mostrou a importância da compreensão da internalização celular de cada radiofármaco para entender a eficácia terapêutica de cada um. Dessa forma, é essencial desenvolver estudos que definam os processos de captação e internalização desses

radionuclídeos para, com a aplicação dos resultados deste trabalho, verificar a capacidade terapêutica dos mesmos.

Existem algumas limitações na metodologia utilizada nesta pesquisa. Na simulação utilizando o código GATE, um voxel pode conter informações de duas estruturas diferentes, o que pode levar à pequenas perdas de informações em cada estrutura no momento da leitura dos dados gerados pela simulação. Nesse caso, as informações desse voxel serão atribuídas a apenas uma das estruturas, sem discriminação entre ambas. Somado a isso, este trabalho utiliza alguns dados provenientes da literatura que, em alguns casos, estão disponíveis apenas em formato gráfico e sem incertezas associadas. Isso pode gerar pequenos erros na interpretação dos dados reais devido à dificuldade na coleta precisa dessas informações e, além de resultar em incertezas mais elevadas neste estudo.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Devido ao curto alcance das partículas alfa, estudos que visam compreender a distribuição de dose nível celular, com célula única ou aglomerados de células são essenciais para ajudar a desenvolver um tratamento mais específico nas terapias com radionuclídeos direcionados, onde atualmente a atividade administrada na terapia com Ra-223 só é ponderada em relação ao peso do paciente (PANDIT-TASKAR; LARSON; CARRASQUILLO, 2014).

Dessa forma, também se torna necessário estudos em relação à captação e internalização dos radionuclídeos alvos para TRT pelas células, visto que um dos meios para calcular a taxa de dose absorvida em nível celular necessita desses parâmetros.

Somado a isso, existem outros radionuclídeos promissores para TAT. Entre eles, pode-se destacar o Térbio-149, que já foi investigado para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração metastático (mCPRC) usando o ligante PSMA-617; o Tório-227, que também possui estudos pré-clínicos em células do câncer de próstata usando ligante de PSMA-TTC, com resultados de efeito antitumoral significativo; ainda o Chumbo-212 vem sendo estudado para aplicações da TAT utilizando o ligante PSMA (EYCHENNE *et al*., 2021).

Este trabalho utilizou modelagem de esferas concêntricas, que é uma aproximação das geometrias de células cancerígenas reais. No entanto, as linhagens celulares de câncer apresentam formas variadas (esféricas, elipsoides, irregulares), gerando diferentes valores S (alvo ← fonte) para cada geometria (TANG *et al*., 2020). Nesse cenário, existe a possibilidade de utilizar geometrias celulares reais obtidas por métodos de imagem, como o microscópio a laser confocal, utilizado no trabalho de Tang e colaboradores (2020). Além disso, é viável avaliar a distribuição real do radiofármaco nas células, que pode ser não-uniforme.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERTSSON, P. *et al*. **Astatine-211 based radionuclide therapy: Current clinical trial landscape**. Front. Med. 2023.

ALQAHTANI, F. F. **SPECT/CT and PET/CT, related radiopharmaceuticals, and areas of application and comparison**. Saudi Pharmaceutical Journal. 2023.

ANDRÉ, T. *et al*. **Comparison of Geant4-DNA simulation of S-values with other Monte Carlo codes**. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research. 2014.

ATTIX, F. H. **Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry**. 1 ed. WILEY-VCH, 1986.

BAUMAN, G. *et al*. **Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer**. Clinical Oncology. Volume 24. 2012.

BOLCH, W. E. *et al*. **MIRD Pamphlet No. 21: A Generalized Schema for Radiopharmaceutical Dosimetry—Standardization of Nomenclature**. Journal of Nuclear Medicine. 2009.

BRAVO, B. S. *et al*. **Câncer de Próstata: Revisão de Literatura**. Brazilian Journal of Health Review. Vol. 5, n. 1, p. 567–577. 2022.

BRULAND, Ø. S. *et al*. **Targeted alpha particle therapy in oncology**. Front. Med. 2023.

BUSHBERG, J. T. *et al*. **The Essential Physics of Medical Imaging**. 3. ed. Lippincott Williams e Wilkins. 2011.

CAI, Z. *et al*. **Cellular Dosimetry of In-111 Using Monte Carlo N-Particle Computer Code: Comparison with Analytic Methods and Correlation with In Vitro Cytotoxicity**. Journal of Nuclear Medicine. 2010.

CHAKRAVARTY, R. *et al*. **Astatine-211 for PSMA-targeted α-radiation therapy of micrometastatic prostate cancer: a sustainable approach towards precision oncology**. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2023.

CRIȘAN, G. *et al*. **Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade**. International Journal of Molecular Sciences. 2022.

DAMIÃO, R. *et al*. **Câncer de próstata**. Revista HUPE. 2015.

DAVIES, A. *et al*. **Biological Evolution of Castration-resistant Prostate Cancer**. Eur Urol Focus. 2019.

DE MARZO, A. M. *et al*. **Inflammation in prostate carcinogenesis**. Nat Rev Cancer. 2007.

DOUGLASS, M.; BEZAK, E.; PENFOLD, S. **Development of a randomized 3D cell model for Monte Carlo microdosimetry simulations**. Med Phys. 2012.

DUNN, M. W.; KAZER, M. W. **Prostate Cancer Overview**. Seminars in Oncology Nursing. Volume 27. 2011.

EPSTEIN, J. I. *et al*. **The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System**. Am J Surg Pathol. 2016.

EYCHENNE, R. *et al*. **Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The "Hopeful Eight"**. Pharmaceutics. 2021.

FONSECA, P. *et al*. **Estudo do poder de frenamento de partículas alfa na matéria (Stopping power study of alpha particles in matter)**. Revista Brasileira de Ensino de Física. 2011.

FOURNIER, C. *et al*. **The Fate of a Normal Human Cell Traversed by a Single Charged Particle**. Scientific Reports. 2012.

GUÉRARD, F.; GESTIN JEAN-FRANÇOIS; BRECHBIEL, M. W. **Production of [211At]-Astatinated Radiopharmaceuticals and Applications in Targeted α-Particle Therapy**. Cancer Biotherapy And Radiopharmaceuticals.Volume 28. 2013.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES. **Novembro Azul: IPEN/CNEN anuncia marco histórico para tratamento de câncer de próstata**. 2020. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=38&campo=15087>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - MINISTÉRIO DA SAÚDE. **CÂNCER DE PRÓSTATA**. Publicado em 2022, Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>.

KNOLL, G. F. **Radiation Detection and Measurement**. 3. ed. John Wiley & Sons. 2000.

KONIAR, H. *et al*. **A GATE simulation study for dosimetry in cancer cell and micrometastasis from the 225Ac decay chain**. EJNMMI Phys. 2023.

KRAMER-MAREK, G., CAPALA, J. **The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer**. Tumor Biol. 2012.

KYRIAKOU, I. *et al*. **Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level**. Cancers. 2021.

MARQUES, I. A. *et al*. **Kinetics of radium-223 and its effects on survival, proliferation and DNA damage in lymph-node and bone metastatic prostate cancer cell lines**. International Journal Of Radiation Biology. Vol. 97. 2021.

MARQUES, I. A. F. **Rádio-223 no tratamento do carcinoma da próstata metastático**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica). Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2016.

NETTINA, S. M. **Prática de enfermagem**. 10. ed. Editora Guanabara Koogan Ltda. 2017.

NOGUEIRA, L. *et al.* **Câncer de Próstata Resistente à Castração: Definição e Tratamento Inicial**. Revista Urominas. 2016.

O'DONOGHUE, J. *et al*. **Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapy**. Journal of Nuclear Medicine. 2022.

OLIVEIRA-SILVA, C. C. **Estimativa de dose absorvida e avaliação da influência da densidade mineral óssea no tratamento de metástases ósseas de câncer de próstata com o radiofármaco dicloreto de Rádio**. Dissertação (Doutorado em Engenharia Nuclear). COPPE - Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2022.

OLIVEIRA-SILVA, C. C., MAILLARD S, M., VASCONCELLOS, S. L. **Modelagem Computacional Tridimensional de Célula Única e Multicelular utilizando Python para aplicações em microdosimetria e simulação Monte Carlo com a plataforma GATE**. Revista Brasileira de Física Médica. 2024.

OOE, K. *et al*. **Quantitative measurement of 219Rn radioactivity in exhaled breath from patients with bone metastasis of castration-resistant prostate cancer treated with 223RaCl2.** EJNMMI physics. 2019.

OPENGATE COLLABORATION. **Introduction**. 2024. Disponível em: <https://opengate.readthedocs.io/en/latest/introduction.html>.

PANDIT-TASKAR, N.; LARSON, S. M.; CARRASQUILLO, J. A. **Bone-Seeking Radiopharmaceuticals for Treatment of Osseous Metastases, Part 1: Alpha Therapy with 223Ra-Dichloride**. The Journal Of Nuclear Medicine. Vol. 55. 2014.

PARIDA, G. K. *et al*. **Efficacy and Safety of Actinium-225 Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy in Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Metanalysis.** Med Princ Pract. 2023.

PARK, S. *et al*. **Morphological Differences between Circulating Tumor Cells from Prostate Cancer Patients and Cultured Prostate Cancer Cells**. PLoS ONE. 2014.

PFITZENMAIER, J. *et al*. **Characterization of C4-2 Prostate Cancer Bone Metastases and Their Response to Castration**. Journal Of Bone And Mineral Research. Volume 18. 2003.

POZZO, L. *et al*. **Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Brazil: a Real-World Investigation Using INCA Database**. INCA. Revista Brasileira de Cancerologia. 2023.

PRISE, K. M. *et al*. **New insights on cell death from radiation exposure**. Lancet Oncol. 2005.

RADCHENKO, V. *et al*. **Production and Supply of α-Particle–Emitting Radionuclides for Targeted α-Therapy**. J Nucl Med. 2021.

SANTA CRUZ, G. A. **Microdosimetry: Principles and applications**. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy. 2016.

SARRIS, A. B. *et al*. **Câncer de próstata: uma breve revisão atualizada**. Visão Acadêmica. Volume 19. 2018.

SCHEINBERG, D. A.; MCDEVITT, M. R. **Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications**. Curr Radiopharm. 2011.

SHI, M. *et al*. **Alpha-peptide receptor radionuclide therapy using actinium-225 labeled somatostatin receptor agonists and antagonists**. Front. Med. 2022.

SHUPP, A. B. *et al*. **Cancer Metastases to Bone: Concepts, Mechanisms, and Interactions with Bone Osteoblasts**. Cancers (Basel). 2018.

TAE, J.H.; CHANG, I.H. **Animal models of bone metastatic prostate cancer**. Investig Clin Urol. 2023.

TANG, W. *et al*. **Cellular S-value evaluation based on real human cell models using the GATE MC package**. Applied Radiation and Isotopes, Volume 168. 2020.

TAUHATA, L. *et al*. **Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos**. 9° revisão. Instituto de Radioproteção e Dosimetria - Comissão Nacional De Energia Nuclear, 2013.

TONON, T. C. A.; SCHOFFEN, J. P. F. **Câncer de Próstata: Uma Revisão da Literatura**. Revista Saúde e Pesquisa. Volume 2, n. 3, p. 403-410. 2009.

WALE, D. J. *et al*. **Nuclear Medicine Therapy With ^{223}Radium-dichloride for Osseous Metastases in Prostate Carcinoma**. American Journal of Clinical Oncology. Volume 42. 2019.

ZALUTSKY, M. R.; PRUSZYNSKI, M. **Astatine-211: Production and Availability**. Curr Radiopharm. 2011.

ZAMBRA, F. M. B. **Influência dos genes CCR2 e CCR5 em hiperplasia e câncer de próstata**. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular). Faculdade Federal do Rio Grande do Sul. 2012.

ZHANG, H. K. *et al*. **Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted Photoacoustic Imaging of Prostate Cancer In Vivo**. J Biophotonics. 2018.

ZHAO, Y. *et al*. **PSMA-617 inhibits proliferation and potentiates the 177Lu-PSMA-617-induced death of human prostate cancer cells**. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2023.

ANEXO A

A.1 - Distribuições de energia depositada obtidas por simulações do decaimento do Ra-223 na célula PC3 no GATE.

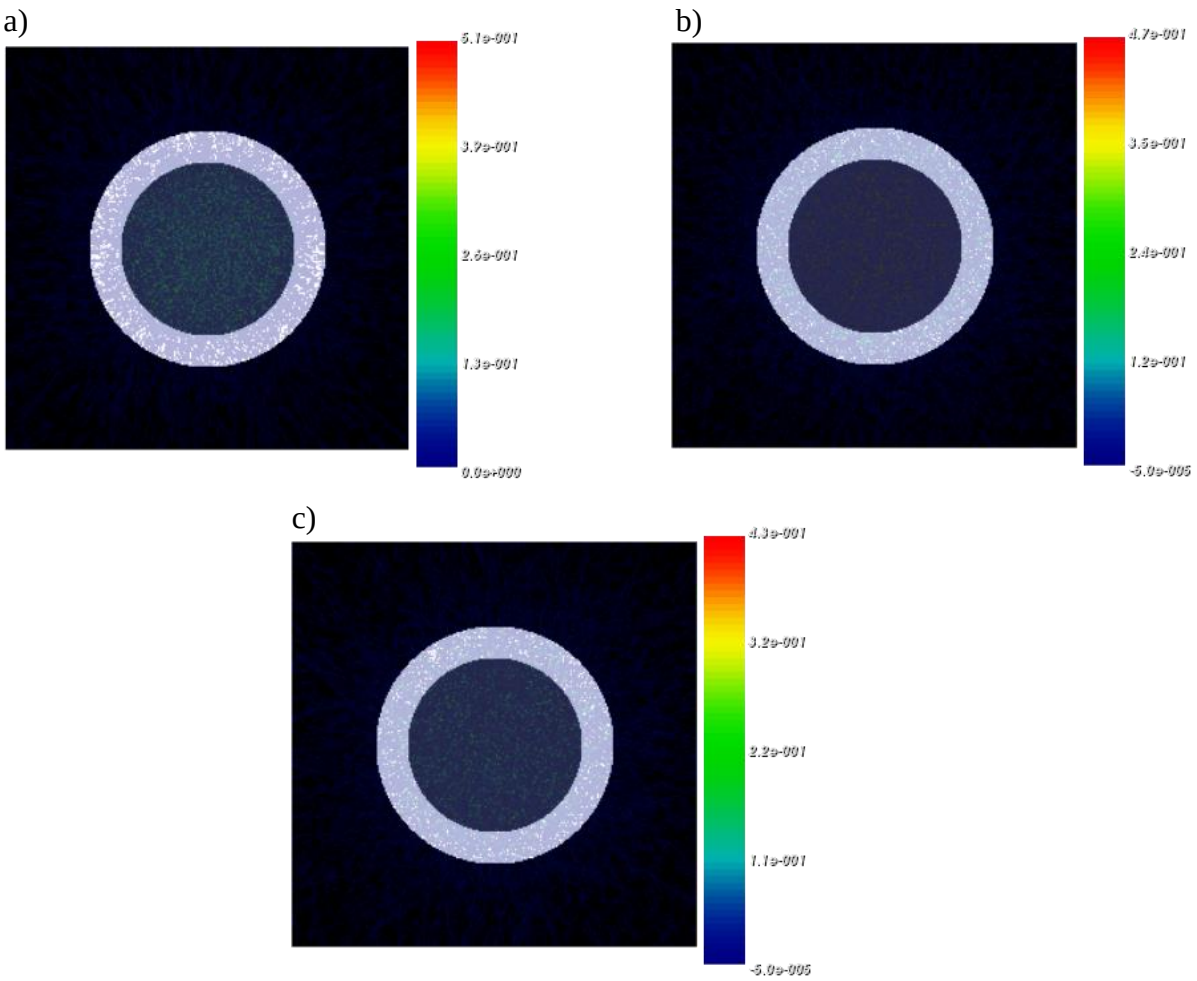


Figura A.1.1 - Simulações Ra-223 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Ra-223 na região do núcleo da célula; b) Ra-223 na região do citoplasma da célula; c) Ra-223 distribuído pela célula.

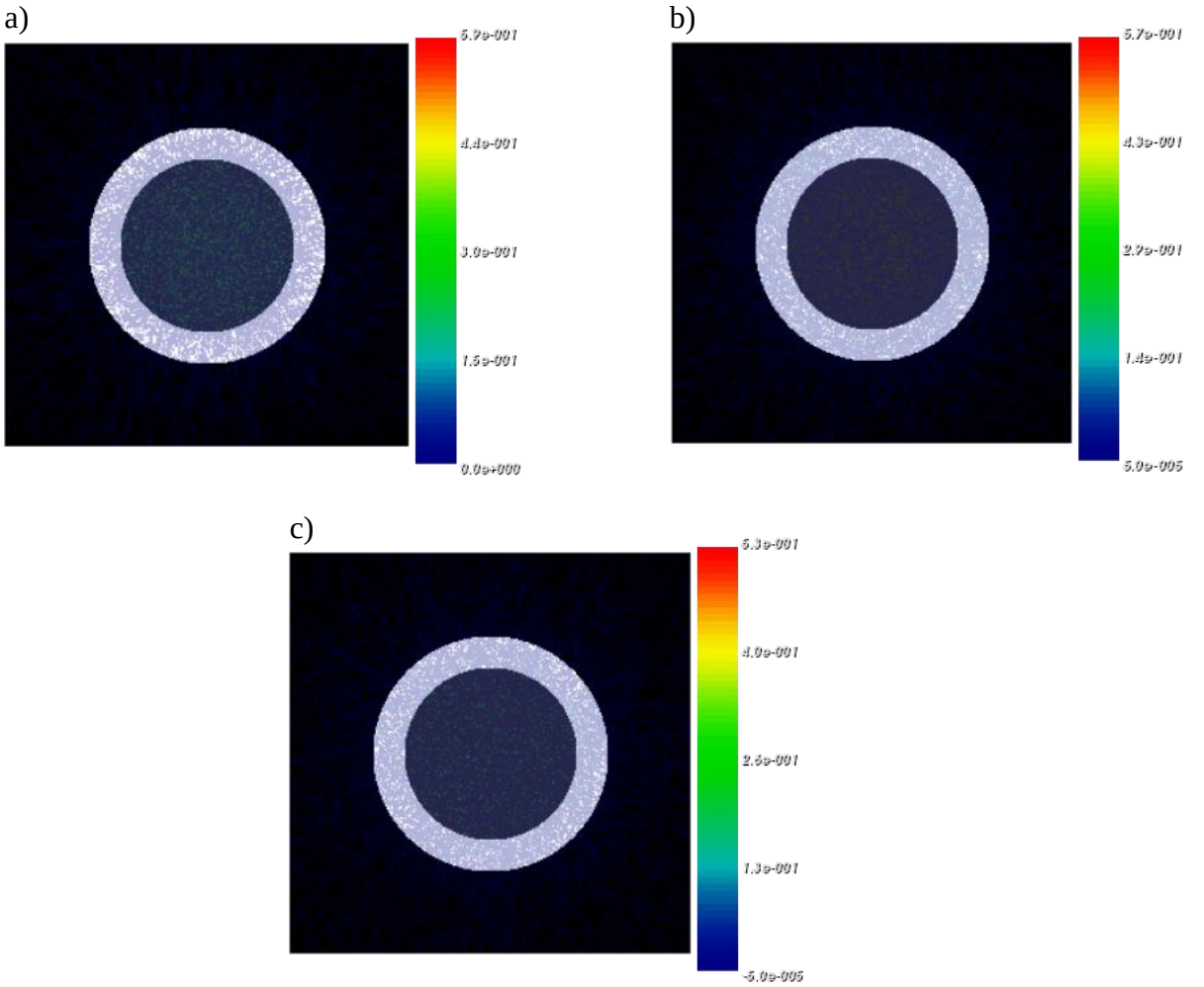
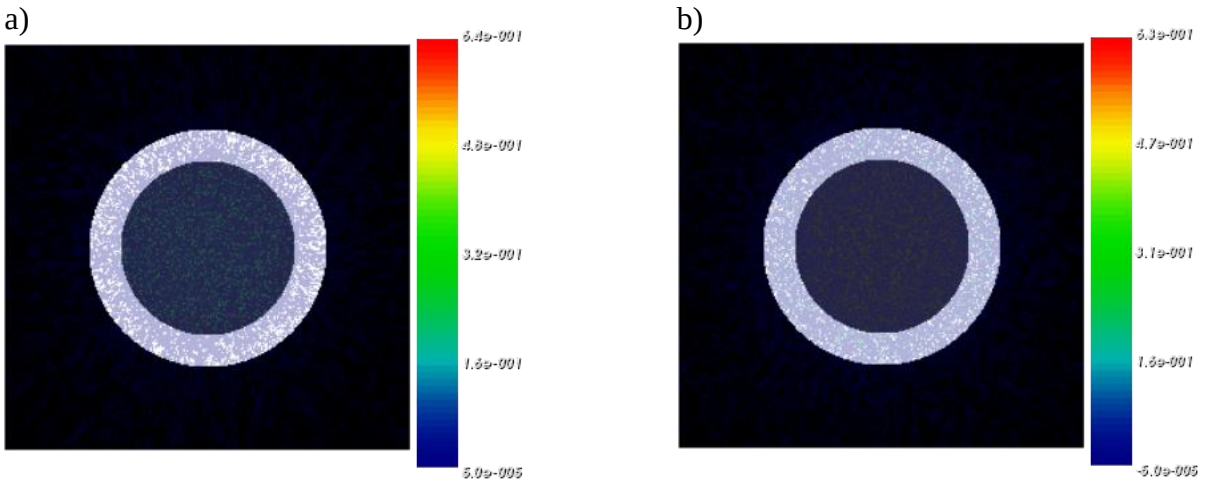


Figura A.1.2 - Simulações Rn-219 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Rn-219 na região do núcleo da célula; b) Rn-219 na região do citoplasma da célula; c) Rn-219 distribuído pela célula.



c)

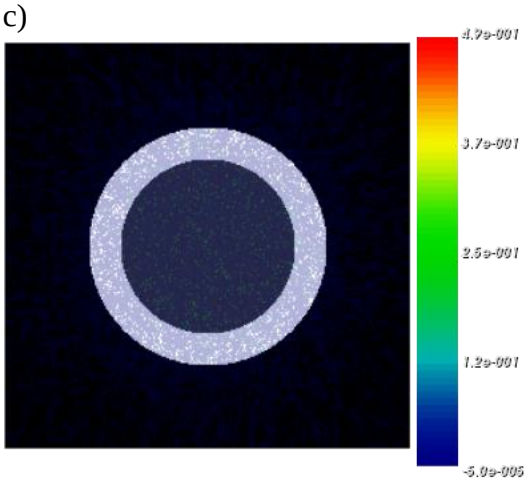
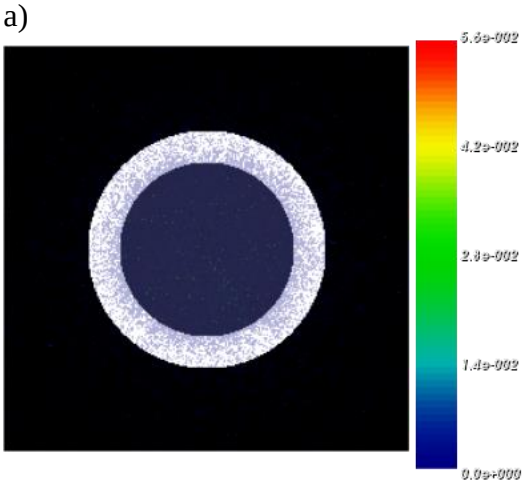
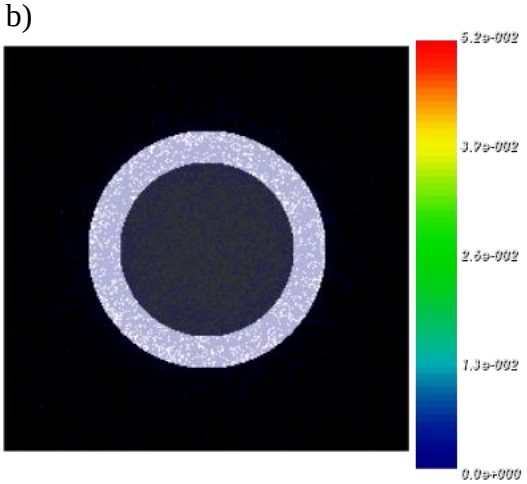


Figura A.1.3 - Simulações Po-215 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Po-215 na região do núcleo da célula; b) Po-215 na região do citoplasma da célula; c) Po-215 distribuído pela célula.

a)



b)



c)

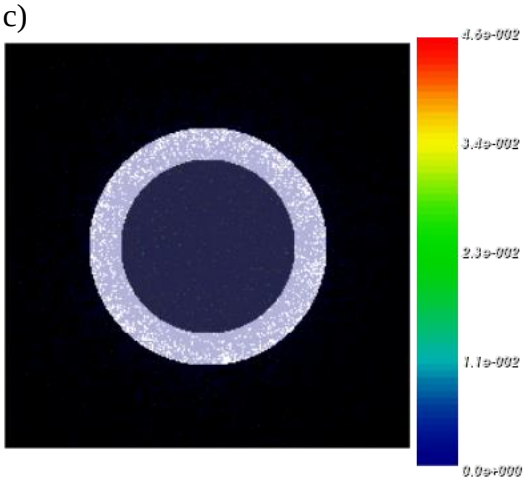
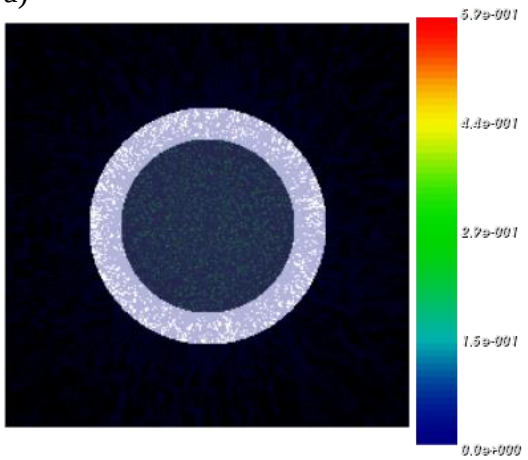
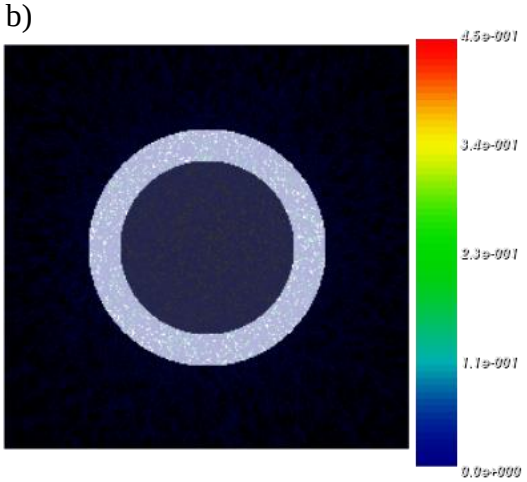


Figura A.1.4 - Simulações Pb-211 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Pb-211 na região do núcleo da célula; b) Pb-211 na região do citoplasma da célula; c) Pb-211 distribuído pela célula.

a)



b)



c)

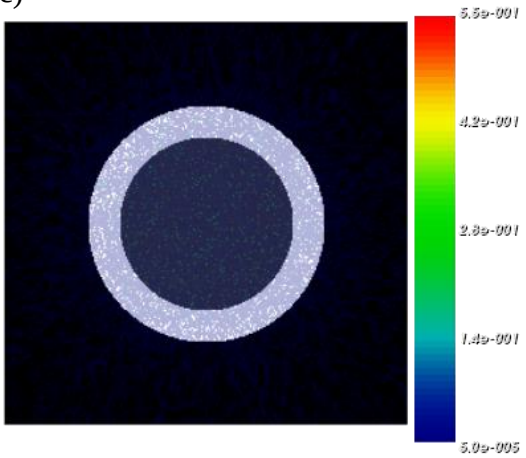
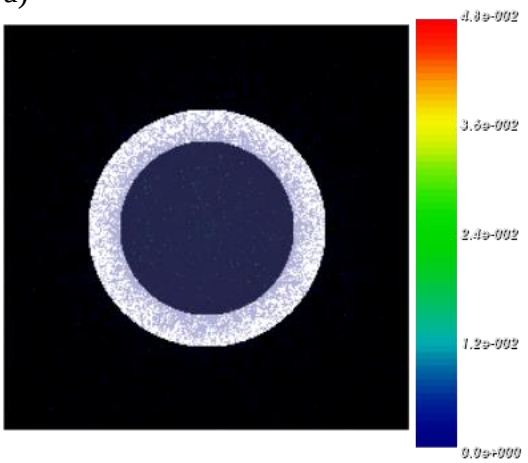
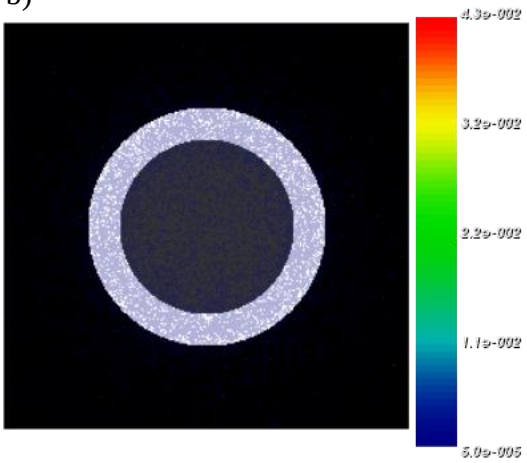


Figura A.1.5 - Simulações Bi-211 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Bi-211 na região do núcleo da célula; b) Bi-211 na região do citoplasma da célula; c) Bi-211 distribuído pela célula.

a)



b)



c)

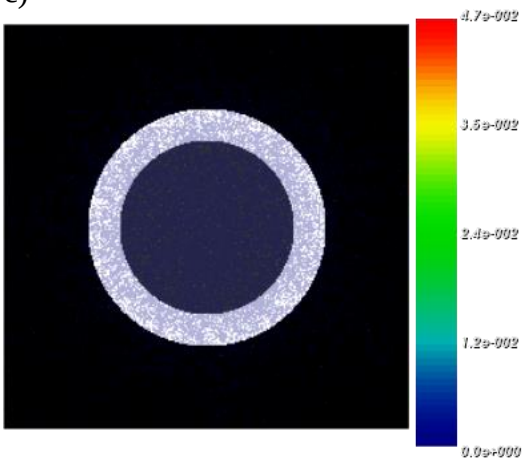
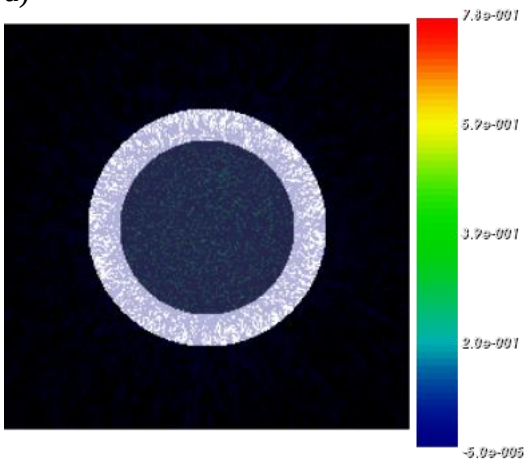
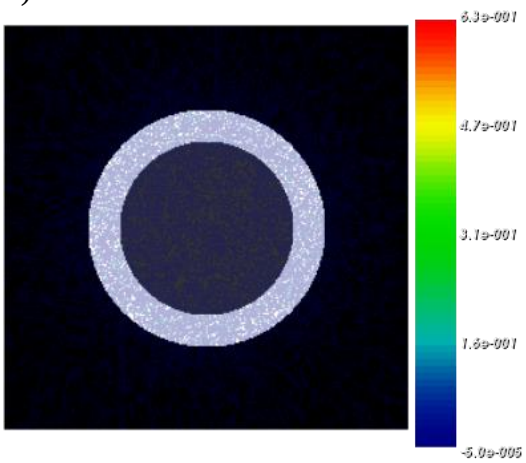


Figura A.1.6 - Simulações Tl-207 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Tl-207 na região do núcleo da célula; b) Tl-207 na região do citoplasma da célula; c) Tl-207 distribuído pela célula.

a)



b)



c)

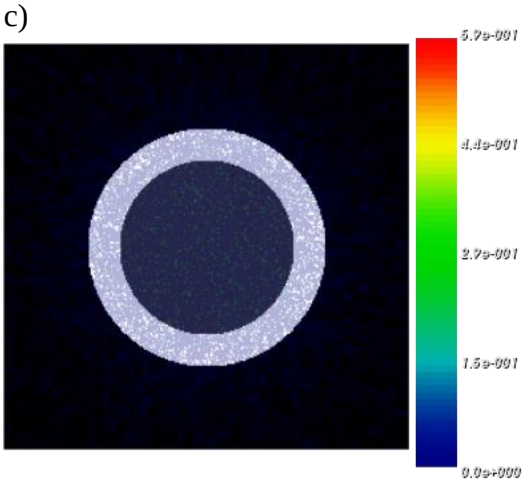


Figura A.1.7 - Simulações Po-211 na célula PC3 - escala de cor em MeV. a) Po-211 na região do núcleo da célula; b) Po-211 na região do citoplasma da célula; c) Po-211 distribuído pela célula.

A.2 - Distribuições de energia depositada obtidas por simulações do decaimento do Ra-223 na célula LNCaP C4-2 no GATE.

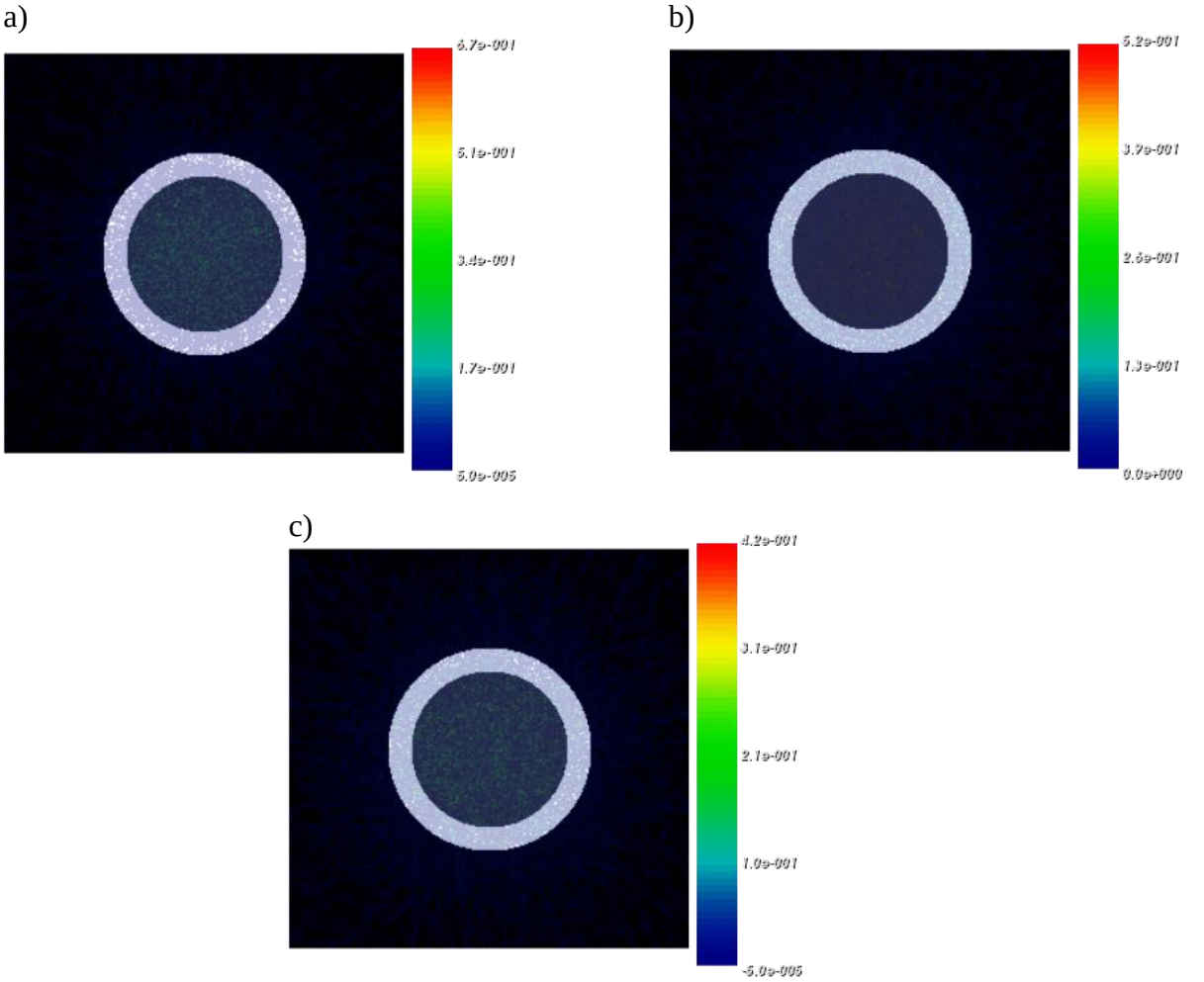
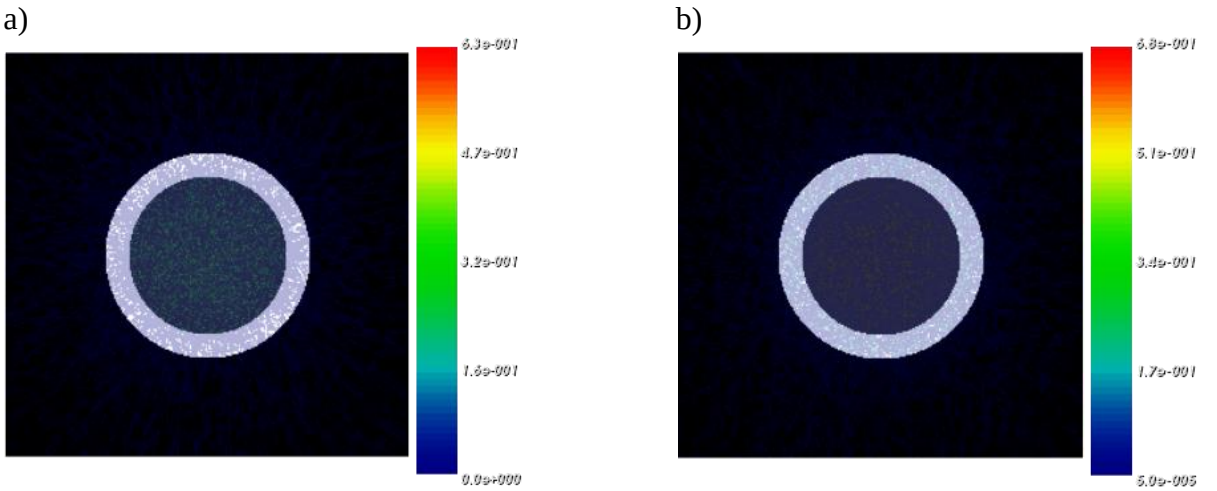


Figura A.2.1 - Simulações Ra-223 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Ra-223 na região do núcleo da célula; b) Ra-223 na região do citoplasma da célula; c) Ra-223 distribuído pela célula.



c)

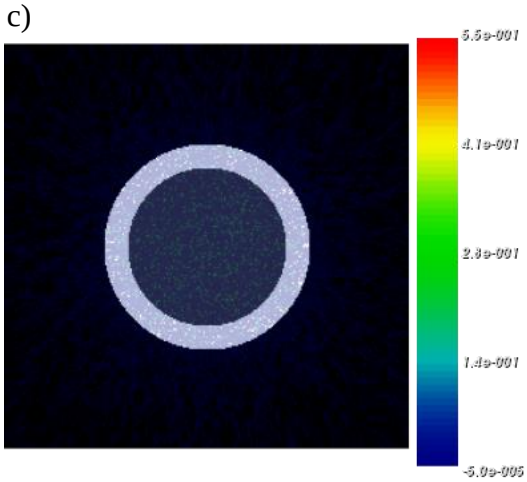
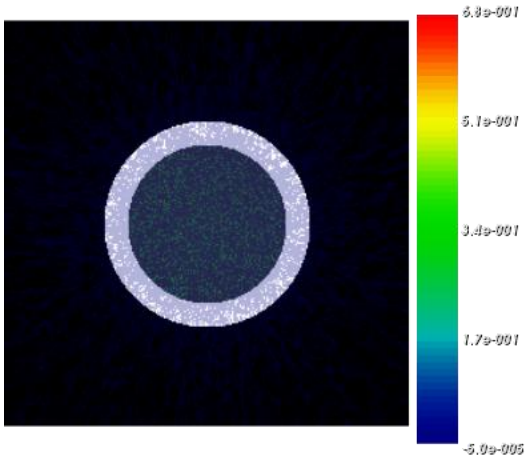
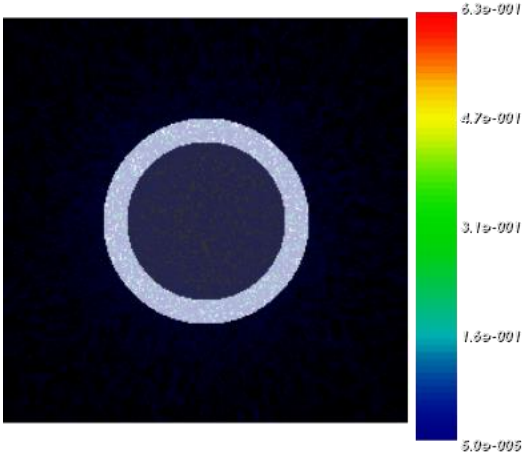


Figura A.2.2 - Simulações Rn-219 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Rn-219 na região do núcleo da célula; b) Rn-219 na região do citoplasma da célula; c) Rn-219 distribuído pela célula.

a)



b)



c)

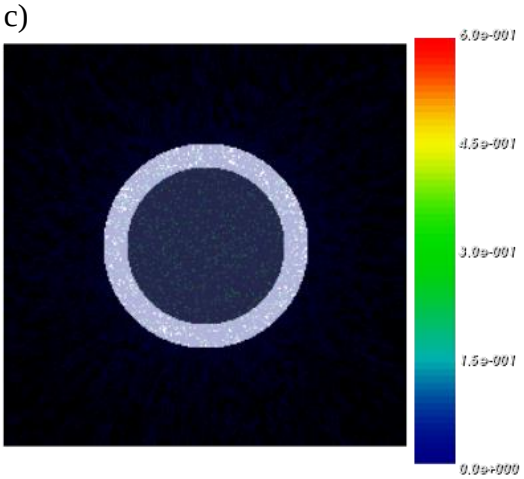


Figura A.2.3 - Simulações Po-215 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Po-215 na região do núcleo da célula; b) Po-215 na região do citoplasma da célula; c) Po-215 distribuído pela célula.

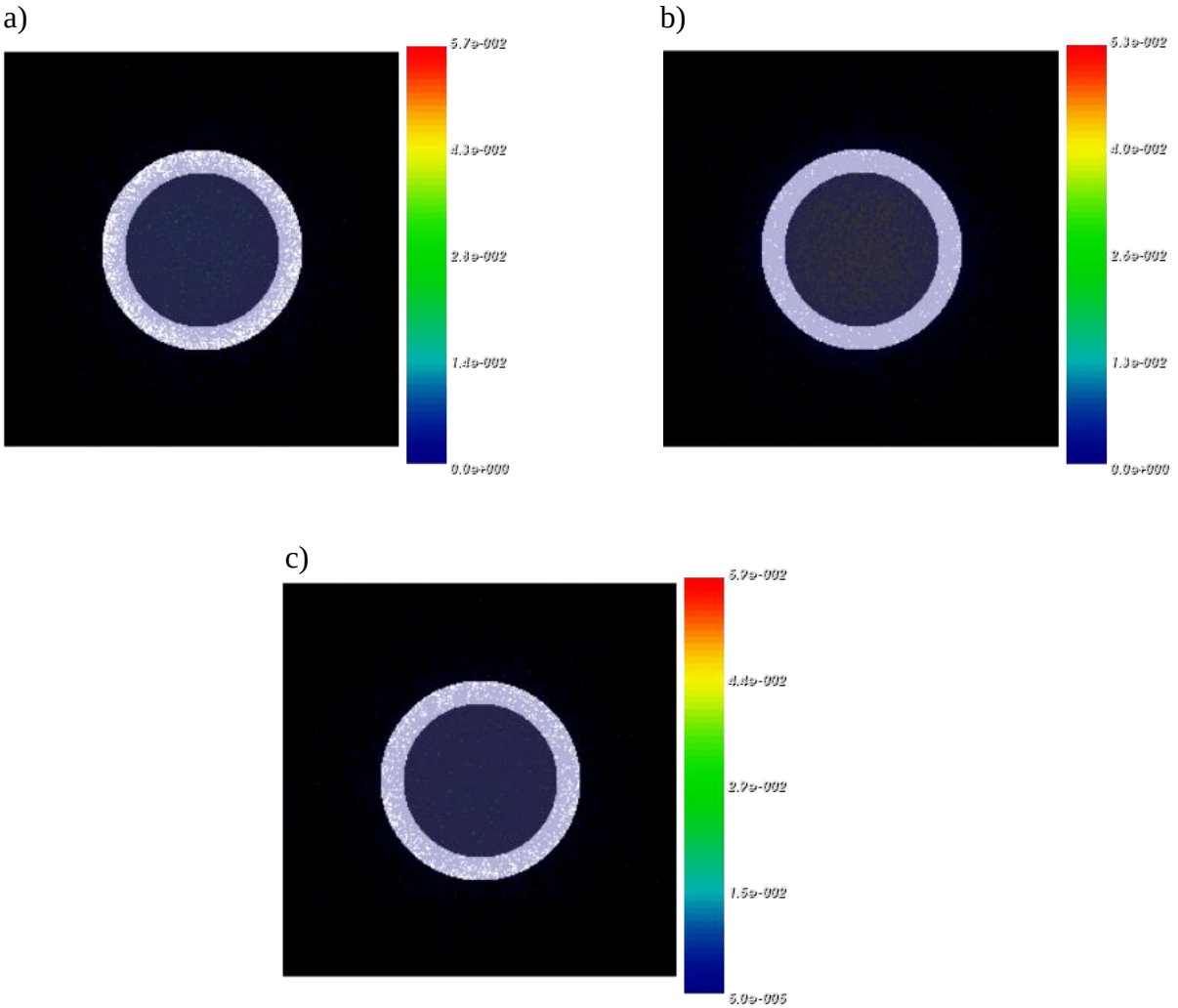
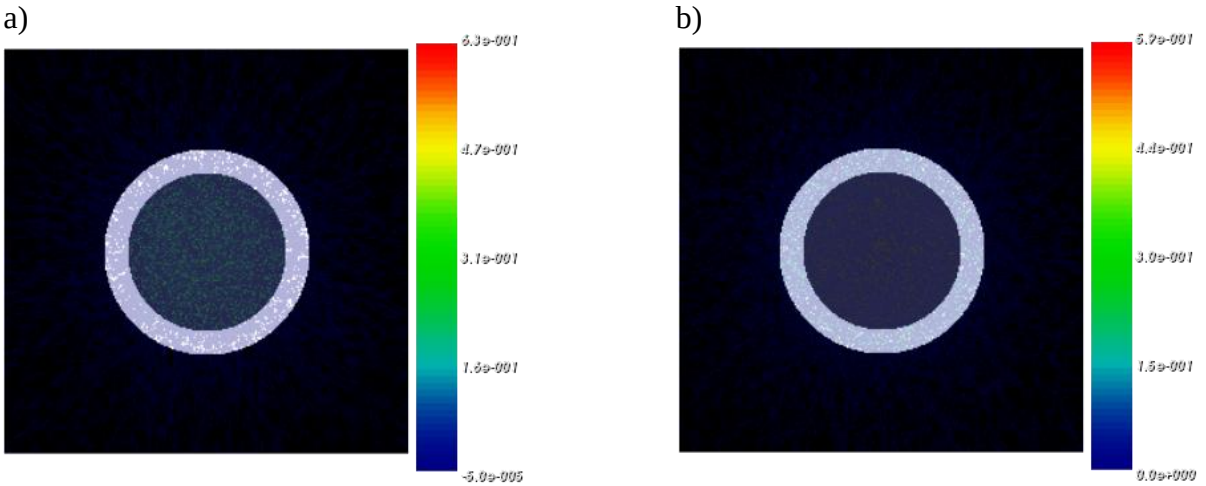


Figura A.2.4 - Simulações Pb-211 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Pb-211 na região do núcleo da célula; b) Pb-211 na região do citoplasma da célula; c) Pb-211 distribuído pela célula.



c)

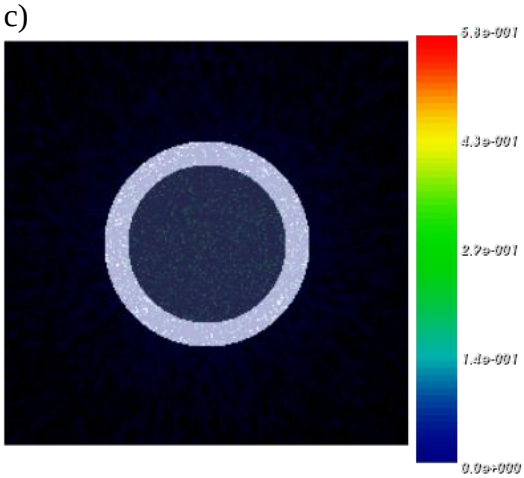
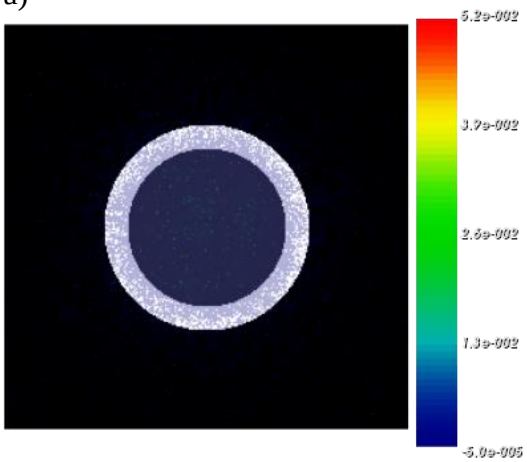
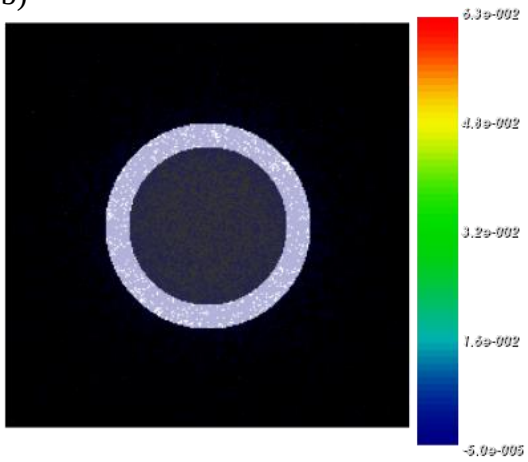


Figura A.2.5 - Simulações Bi-211 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Bi-211 na região do núcleo da célula; b) Bi-211 na região do citoplasma da célula; c) Bi-211 distribuído pela célula.

a)



b)



c)

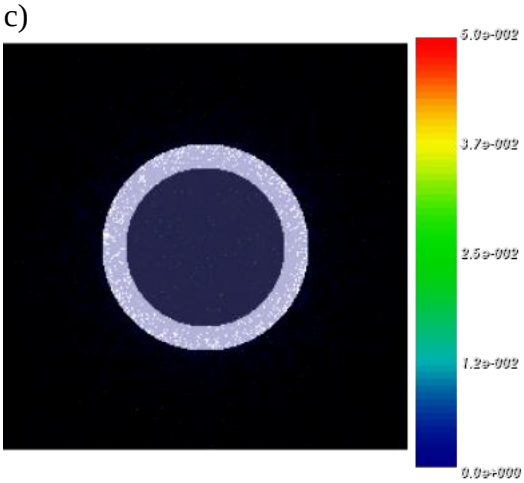


Figura A.2.6 - Simulações Tl-207 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Tl-207 na região do núcleo da célula; b) Tl-207 na região do citoplasma da célula; c) Tl-207 distribuído pela célula.

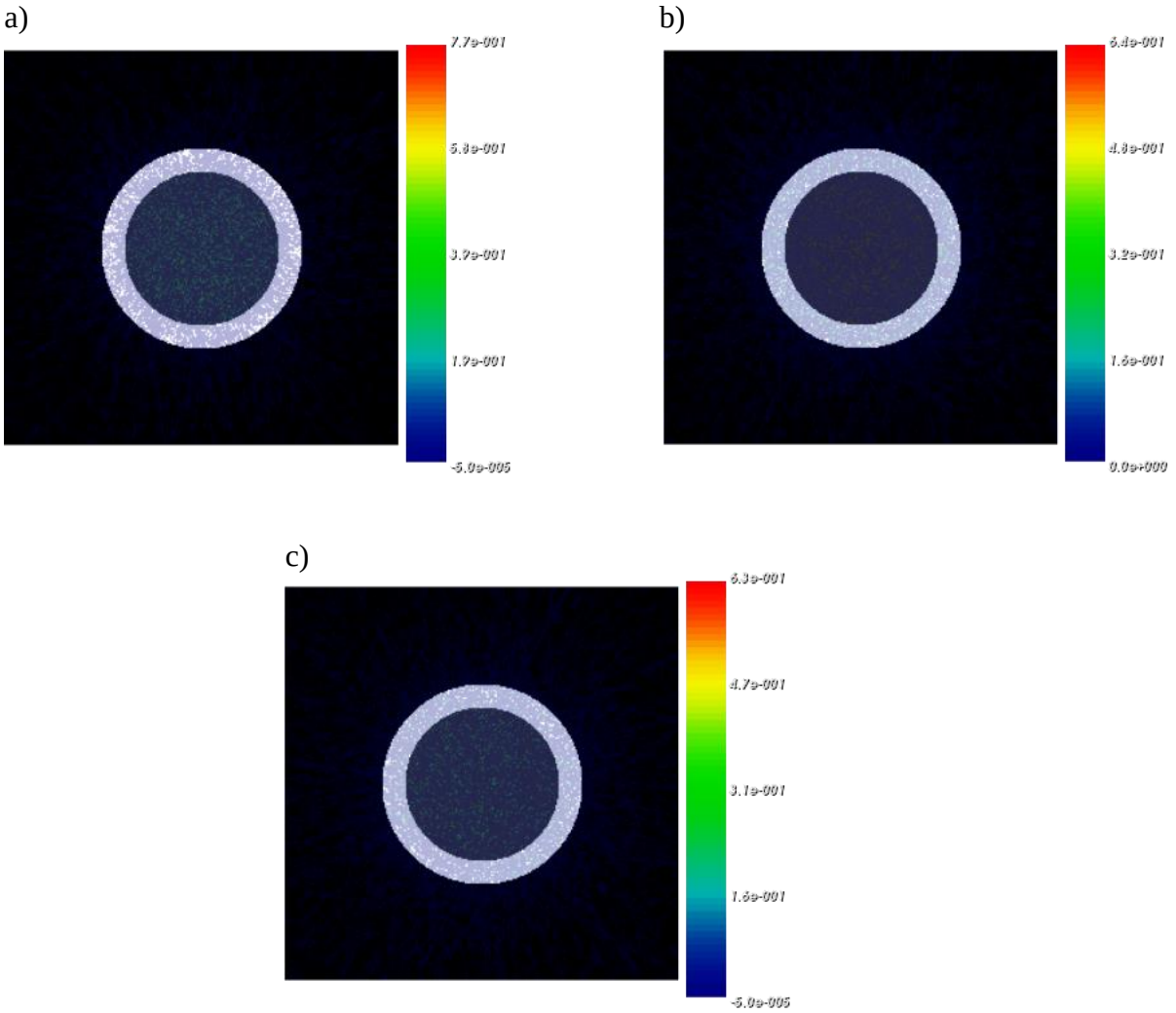


Figura A.2.7 - Simulações Po-211 na célula LNCaP C4-2 - escala de cor em MeV. a) Po-211 na região do núcleo da célula; b) Po-211 na região do citoplasma da célula; c) Po-211 distribuído pela célula.