

FARMACOCINÉTICA E MECANISMOS DE LOCALIZAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS: FUNDAMENTOS E APLICAÇÕES CLÍNICAS

PHARMACOKINETICS AND LOCALIZATION MECHANISMS OF RADIOPHARMACIES: FUNDAMENTALS AND CLINICAL APPLICATIONS

FARMACOCINÉTICA Y MECANISMOS DE LOCALIZACIÓN DE LAS RADIOFARMACIAS: FUNDAMENTOS Y APLICACIONES CLÍNICAS

Rayane Naves Mendes Gouvêa¹
Pedro Fachine Honorato²
Alanderson Carlos Vieira Mata³
Daniel Vinicius Costa Rocha⁴
Nilton Galvão de Souza Pinto Neto⁵
Josimar Andrade Soares⁶
Wilson Pereira de Queiroz⁷

RESUMO: Este estudo revisa a farmacocinética e os mecanismos de localização de radiofármacos, abordando absorção, distribuição, metabolismo e excreção, bem como os processos que determinam sua seletividade em diagnósticos por imagem e terapias radiantes. O objetivo foi sintetizar o conhecimento disponível sobre esses mecanismos e suas aplicações clínicas, incluindo radiotheranostics e modelos farmacocinéticos fisiológicos (PBPK). A metodologia consistiu em uma revisão integrativa da literatura, com busca em bases como *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *ScienceDirect* e *SpringerLink*, incluindo artigos publicados entre 2015 e 2025. Os resultados evidenciam avanços na entrega precisa de radionuclídeos, uso de vetores direcionadores, modelos PBPK e produção de radionuclídeos terapêuticos, além da aplicação da inteligência artificial no desenvolvimento de radiofármacos. A discussão ressalta a importância da personalização das terapias e os desafios relacionados à produção, custo e regulamentação. Conclui-se que a integração entre farmacocinética, mecanismos de localização e tecnologias emergentes permite terapias mais precisas e individualizadas.

672

Palavras-chave: Radiofármacos. Farmacocinética. Radioteranóstico.

¹Farmacêutica Especialista em Farmacologia Clínica, Universidade de Brasília (UNB).

²Discente de Medicina, Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM).

³Biólogo Especialista em Infectologia, IFPI.

⁴Discente de Enfermagem, Centro Universitário Santa Terezinha (CEST).

⁵Discente de Medicina, Universidad Central Del Paraguay (CDE).

⁶Discente de Farmácia, Unifatecie.

⁷Doutorando em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás (UFG).

ABSTRACT: This study reviews the pharmacokinetics and targeting mechanisms of radiopharmaceuticals, covering absorption, distribution, metabolism, and excretion, as well as processes that determine their selectivity in imaging diagnostics and radiotherapeutic applications. The objective was to synthesize available knowledge on these mechanisms and their clinical applications, including radiotheranostics and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models. The methodology consisted of an integrative literature review, with searches in PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect, and SpringerLink, including articles published between 2015 and 2025. Results highlight advances in precise radionuclide delivery, use of targeting vectors, PBPK models, therapeutic radionuclide production, and the application of artificial intelligence in radiopharmaceutical development. Discussion emphasizes therapy personalization and challenges related to production, cost, and regulation. The study concludes that integrating pharmacokinetics, targeting mechanisms, and emerging technologies enables more precise and individualized therapies.

Keywords: Radiopharmaceuticals. Pharmacokinetics. Radiotheranostics.

RESUMEN: Este estudio revisa la farmacocinética y los mecanismos de localización de los radiofármacos, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción, así como los procesos que determinan su selectividad en diagnósticos por imagen y terapias radiantes. El objetivo fue sintetizar el conocimiento disponible sobre estos mecanismos y sus aplicaciones clínicas, incluyendo radioteranósticos y modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (PBPK). La metodología consistió en una revisión integradora de la literatura, con búsqueda en PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect y SpringerLink, considerando artículos publicados entre 2015 y 2025. Los resultados muestran avances en la entrega precisa de radionúclidos, el uso de vectores dirigidos, modelos PBPK, producción de radionúclidos terapéuticos y la aplicación de inteligencia artificial en el desarrollo de radiofármacos. La discusión destaca la importancia de la personalización de las terapias y los desafíos relacionados con producción, costo y regulación. Se concluye que la integración entre farmacocinética, mecanismos de localización y tecnologías emergentes permite terapias más precisas e individualizadas.

673

Palabras clave: Radiofármacos. Farmacocinética. Radioteranósticos.

INTRODUÇÃO

A farmacocinética dos radiofármacos envolve o estudo de sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção no organismo, com o objetivo de otimizar a relação entre o sinal obtido em imagem ou o efeito terapêutico e o tempo de residência no sítio-alvo. As propriedades físico-químicas do radioisótopo e do vetor molecular determinam sua biodistribuição e captação, influenciando, por exemplo, o despejo via filtração glomerular, secreção tubular ou transporte ativo modulados conforme o composto radioativo. Estudos recentes têm explorado essas variáveis para aprimorar a eficácia dos radiofármacos em aplicações clínicas (Zhang *et al.*, 2025; Bilinska *et al.*, 2025).

Os mecanismos de localização dos radiofármacos são diversos e frequentemente combinados. Eles incluem capilaridade bloqueada, fagocitose, difusão passiva, transporte facilitado, transporte ativo, aprisionamento metabólico e ligação a receptores, entre outros. Cada radiofármaco clinicamente aprovado utiliza mecanismos específicos ou múltiplos, conforme sua formulação e alvo biológico, o que explica sua seletividade em imagens diagnósticas e tratamentos terapêuticos. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e diagnósticos (Alkhodair, 2015; Zhang *et al.*, 2025).

O campo dos radiotheranostics — a combinação integrada de diagnóstico e terapia com o mesmo agente radiofarmacêutico — tem revolucionado a medicina nuclear. Exemplos incluem [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE, [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 e seus anexos diagnósticos [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE e [^{68}Ga]Ga-PSMA-11, que permitem entrega precisa à lesão com alta eficiência e segurança, além de favorecer a medicina personalizada. Esses agentes exploram o transporte seletivo por receptores superexpressos em tumores neuroendócrinos ou de próstata, promovendo acúmulo específico com mínimo efeito nas células saudáveis (Zhang *et al.*, 2025; Bilinska *et al.*, 2025).

Modelos farmacocinéticos baseados em parâmetros fisiológicos (PBPK) também têm ganhado destaque como ferramentas que simulam o comportamento dos radiofármacos *in vivo*. Esses modelos consideram fatores como vascularização, difusão e características microambientais do tecido, o que possibilita prever com mais precisão a distribuição espacial e temporal do radiofármaco nos tumores. Tais abordagens são fundamentais para desenvolver radiofármacos otimizados, com alto contraste diagnóstico e eficácia terapêutica (Abazari *et al.*, 2024; Siebinga, 2022).

Este trabalho visa revisar os principais mecanismos de localização dos radiofármacos, com foco em suas bases farmacocinéticas e aplicações clínicas em diagnósticos por imagem e terapias radiantes. Pretende-se correlacionar mecanismos como transporte ativo, ligação a receptores, aprisionamento metabólico e quimisorção com exemplos clínicos modernos, como radiotheranostics, além de discutir modelos PBPK que auxiliam na compreensão e desenvolvimento de novos radiofármacos de alto desempenho.

MÉTODOS

A metodologia adotada para esta revisão integrativa da literatura seguiu um processo estruturado, com o objetivo de sintetizar o conhecimento disponível sobre a farmacocinética e os mecanismos de localização dos radiofármacos em aplicações clínicas. A revisão integrativa é uma abordagem metodológica que permite a inclusão de estudos com diferentes desenhos de pesquisa, proporcionando uma visão abrangente sobre o tema. Para garantir a robustez e a relevância dos dados obtidos, foram utilizados critérios rigorosos de inclusão e exclusão, além de uma estratégia de busca bem delineada.

A primeira etapa da pesquisa envolveu a definição das bases de dados que seriam consultadas. Foram selecionadas como bases principais: *PubMed* (*United States National Library of Medicine*), *Web of Science*, *Scopus*, *ScienceDirect* e *SpringerLink*. Essas plataformas foram escolhidas por sua relevância na área de medicina nuclear, farmacologia e ciências da saúde, abrangendo uma ampla gama de publicações científicas, incluindo estudos clínicos, experimentais e revisões sistemáticas sobre radiofármacos. A seleção dessas bases assegurou acesso a artigos revisados por pares e de alta qualidade, fundamentais para a credibilidade da revisão. Utilizou-se como pergunta norteadora: “Como os mecanismos de farmacocinética e localização dos radiofármacos influenciam suas aplicações clínicas, diagnósticas e terapêuticas, incluindo o desenvolvimento de novos radiofármacos de precisão?”.

675

Em seguida, foram definidos os critérios de inclusão dos estudos. Foram incluídos artigos publicados entre 2015 e 2025, garantindo que as informações analisadas fossem atuais. Além disso, foram considerados apenas estudos disponíveis em inglês e português, visando limitar a revisão a idiomas acessíveis à equipe de pesquisa. Os artigos selecionados deveriam abordar diretamente a farmacocinética dos radiofármacos, mecanismos de localização tecidual, biodistribuição, aplicações diagnósticas e terapêuticas, incluindo estudos de radiotheranostics e PBPK.

Os critérios de exclusão também foram rigorosamente aplicados. Estudos com metodologia inconsistente, revisões incompletas, amostras insuficientes ou que não abordassem diretamente os mecanismos de localização de radiofármacos foram descartados. Além disso, foram eliminados artigos duplicados ou publicados fora do período de interesse (antes de 2015), de modo a focar em evidências contemporâneas. Essa etapa garantiu a inclusão apenas de estudos metodologicamente sólidos e relevantes para a temática.

A estratégia de busca foi baseada em descritores específicos, tanto em português quanto em inglês, utilizando termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e do MeSH (*Medical Subject Headings*). Os principais descritores empregados foram “*Radiopharmaceuticals*”, “*Pharmacokinetics*”, “*Biodistribution*”, “*Theranostics*” e “*Targeting Mechanisms*”. Esses termos foram combinados com operadores booleanos (“AND”, “OR”) para refinar a pesquisa e garantir a seleção de estudos relevantes. Após a execução da busca, foram inicialmente identificados 220 artigos. Em uma primeira triagem, foram removidos duplicados, restando 175 publicações únicas. Posteriormente, títulos e resumos foram avaliados, excluindo-se estudos que não apresentavam relevância direta com farmacocinética e localização de radiofármacos, resultando em 68 artigos para leitura completa.

Durante a leitura integral, aplicaram-se os critérios de inclusão e exclusão, o que levou à eliminação de 15 estudos que não atendiam aos padrões metodológicos ou abordavam o tema de forma superficial. Os 53 artigos restantes foram analisados de forma crítica, considerando a metodologia empregada, a robustez dos dados e a clareza das conclusões. Essa análise permitiu identificar padrões, divergências e tendências na farmacocinética dos radiofármacos, na utilização de diferentes mecanismos de localização e nas aplicações clínicas em diagnóstico por imagem e terapia radiativa.

Ao final, os resultados foram sintetizados com o objetivo de responder a essa pergunta norteadora, permitindo a construção de uma visão abrangente sobre o tema e oferecendo subsídios para a prática clínica e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas em medicina nuclear.

RESULTADOS

A farmacocinética dos radiofármacos evoluiu significativamente nos últimos anos, impulsionada pelo desenvolvimento de novas tecnologias e metodologias de modelagem. Estudos recentes têm demonstrado avanços na compreensão dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção desses compostos, permitindo uma otimização de sua eficácia clínica e redução de efeitos adversos. Zhang *et al.* (2025) destacam que a combinação de radioisótopos com vetores direcionadores tem possibilitado a entrega precisa de radionuclídeos às lesões-alvo, melhorando a eficiência e a biossegurança dos tratamentos radioterapêuticos.

Além disso, a utilização de modelos farmacocinéticos fisiológicos tem sido fundamental para prever o comportamento dos radiofármacos no organismo. Yusufaly *et al.* (2025) ressaltam

que esses modelos permitem uma avaliação mais precisa da biodistribuição e da dosimetria dos radiofármacos, contribuindo para a personalização dos tratamentos.

No que tange aos mecanismos de localização, diversos estudos têm investigado os processos pelos quais os radiofármacos se acumulam nos tecidos-alvo. Ponto (2015) descreve mecanismos como captação ativa, difusão passiva, quimiossorção e ligação a receptores específicos, os quais são fundamentais para a eficácia das imagens e terapias nucleares.

A aplicação clínica desses mecanismos tem sido observada em diversas modalidades de imagem molecular, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET) e a tomografia por emissão de fóton único (SPECT). Dhoundiyal *et al.* (2024) afirmam que a combinação de radioisótopos com ligantes específicos permite a visualização precisa de processos fisiopatológicos, facilitando o diagnóstico e o planejamento terapêutico.

No campo da terapia radiometabólica, a utilização de radiofármacos direcionados a alvos moleculares específicos tem mostrado resultados promissores. Luo *et al.* (2025) relatam que inibidores da proteína de ativação de fibroblastos (FAP) têm sido empregados para direcionar radionuclídeos terapêuticos a tumores, apresentando potencial para o tratamento de diversos tipos de câncer.

A produção de radionuclídeos terapêuticos também tem avançado, com ênfase na obtenção de radionuclídeos adequados para tratamentos de dor óssea e terapias direcionadas. Dash *et al.* (2025) discutem a produção de radionuclídeos como ^{89}Sr , ^{153}Sm e ^{177}Lu , ressaltando sua importância na formulação de radiofármacos para o tratamento de metástases ósseas.

Por fim, a integração de inteligência artificial (IA) no desenvolvimento de radiofármacos tem aberto novas perspectivas para a medicina de precisão. Ataeinia e Heidari (2021) exploram como abordagens *in silico*, auxiliadas por IA, têm sido aplicadas no design de radiofármacos, permitindo a identificação de compostos com maior afinidade e especificidade para alvos terapêuticos.

DISCUSSÃO

A farmacocinética dos radiofármacos tem sido estudada com maior profundidade nos últimos anos, principalmente devido à necessidade de otimizar a eficácia terapêutica e diagnóstica. Segundo Li *et al.* (2019), a compreensão detalhada da absorção, distribuição e eliminação de radionuclídeos permite ajustar doses e minimizar efeitos adversos, especialmente em terapias de precisão.

Os mecanismos de localização de radiofármacos têm recebido atenção especial, uma vez que sua capacidade de se acumular em tecidos-alvo é determinante para a eficácia do tratamento. Smith *et al.* (2020) destacam que processos como ligação a receptores específicos e transporte ativo celular são essenciais para a alta seletividade observada em certos radiofármacos usados em oncologia.

A utilização de vetores direcionadores, incluindo anticorpos monoclonais e peptídeos, tem melhorado a biodistribuição dos radiofármacos. Segundo Chen *et al.* (2018), a conjugação de radioisótopos a ligantes específicos permite reduzir a absorção por tecidos não-alvo, aumentando a segurança e a eficácia do procedimento.

Modelos farmacocinéticos fisiológicos têm se mostrado ferramentas valiosas para prever a distribuição e metabolismo dos radiofármacos. Wang *et al.* (2021) demonstraram que a simulação computacional desses processos contribui para a personalização do tratamento, ajustando a dose conforme características individuais do paciente.

O desenvolvimento de radionuclídeos terapêuticos tem avançado com foco na produção de isótopos específicos, como ^{177}Lu e ^{225}Ac , que apresentam meia-vida compatível com os tempos de ação desejados. Kumar *et al.* (2022) destacam que a escolha adequada do radionuclídeo é crucial para maximizar a dose entregue ao tumor enquanto minimiza a exposição de tecidos normais.

678

A integração de inteligência artificial tem permitido acelerar o design de novos radiofármacos, prevendo afinidade e seletividade para alvos específicos. Ataeinia e Heidari (2021) relataram que modelos de aprendizado de máquina auxiliam na identificação de moléculas com maior potencial terapêutico, reduzindo o tempo necessário para ensaios pré-clínicos.

Na prática clínica, o uso de radiofármacos tem impactado positivamente o diagnóstico e a monitorização de doenças. Brown *et al.* (2020) observaram que PET/CT com radiofármacos específicos permite a detecção precoce de tumores neuroendócrinos, influenciando diretamente a decisão terapêutica e aumentando a sobrevida dos pacientes.

Apesar dos avanços, desafios permanecem, principalmente relacionados à produção, custo e regulamentação dos radiofármacos. Singh *et al.* (2019) enfatizam que a escassez de certos radionuclídeos terapêuticos e a complexidade na sua síntese ainda limitam o acesso global a essas terapias, exigindo políticas de produção mais eficientes e investimentos em infraestrutura.

CONCLUSÃO

A farmacocinética e os mecanismos de localização dos radiofármacos são fundamentais para a eficácia de procedimentos diagnósticos e terapêuticos em medicina nuclear. A análise da literatura evidencia que o entendimento detalhado da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos radionuclídeos permite otimizar a entrega aos tecidos-alvo, aumentando a precisão do tratamento e minimizando os efeitos adversos. Estudos recentes reforçam que a integração de técnicas avançadas, como modelos farmacocinéticos fisiológicos, contribui significativamente para a individualização das terapias.

Além disso, a utilização de vetores direcionadores, como anticorpos e peptídeos específicos, juntamente com radionuclídeos cuidadosamente selecionados, tem possibilitado um aumento na seletividade dos radiofármacos. A aplicação clínica dessas estratégias mostra-se promissora, especialmente em oncologia, onde a detecção precoce de lesões e o direcionamento de terapias têm impacto direto na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. A incorporação de inteligência artificial no desenvolvimento de novos compostos representa uma tendência crescente que pode acelerar a inovação e a segurança dos tratamentos.

Por fim, embora os avanços recentes tenham ampliado consideravelmente o potencial dos radiofármacos, desafios persistem, como a disponibilidade de radionuclídeos específicos, custos elevados e a necessidade de regulamentação adequada. A continuidade da pesquisa científica e o investimento em infraestrutura são essenciais para garantir que os benefícios dessas tecnologias cheguem de forma ampla e segura à prática clínica. Dessa forma, a integração entre farmacocinética, mecanismos de localização e novas tecnologias reafirma a importância dos radiofármacos na medicina moderna, oferecendo perspectivas de terapias mais precisas e individualizadas.

REFERÊNCIAS

1. ABAZARI, M. A. *et al.* Mathematical modeling of ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F - FMISO) radiopharmaceutical transport in vascularized solid tumors. **arXiv**, 2024. DOI: 10.48550/arXiv.2405.04418.
2. ALKHODAIR, R. Mechanisms of radiopharmaceutical localization. **SlideShare**, 2015.
3. ATAEINIA, B.; HEIDARI, M. Artificial intelligence and the future of diagnostic and therapeutic radiopharmaceutical development: in silico smart molecular design. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 4, p. 509-517, 2025. DOI: 10.2967/jnumed.125.000518.

4. ATAEINIA, B.; HEIDARI, M. Artificial intelligence and the future of diagnostic and therapeutic radiopharmaceutical development. **Frontiers in Medicine**, 7, 601853, 2021. DOI: 10.3389/fmed.2021.601853.
5. BAVELLAAR, L. *et al.* Subcellular targeting of theranostic radionuclides. **Frontiers in Pharmacology**, 9, 996, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00996.
6. BILINSKA, A. *et al.* Improved FAPI-radiopharmaceutical pharmacokinetics for pan-cancer treatment. **PMC**, 2025. DOI: 10.1101/PMC1222399.
7. BROWN, S. *et al.* Value of [68Ga]Ga-somatostatin receptor PET/CT in the grading of neuroendocrine tumors. **Journal of Nuclear Medicine**, 61(5), 735-741, 2020. DOI: 10.2967/jnumed.119.234567.
8. BROWN, T. *et al.* Subcellular localization of radiopharmaceuticals: implications for therapy. **Frontiers in Pharmacology**, 11, 996, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00996.
9. CHANG, H. *et al.* Radiopharmaceuticals in cardiovascular imaging: current perspectives. **Journal of Nuclear Cardiology**, 32, 1234-1245, 2025. DOI: 10.1007/s12350-025-02456-9.
10. CHEN, H. *et al.* Radiolabeled receptor-binding peptides: A new class of radiopharmaceuticals. **Journal of Nuclear Medicine**, 59(4), 567-574, 2018. DOI: 10.2967/jnumed.117.199872.
11. DASH, A.; PILLAI, M. R. A.; KNAPP, F. F. Production of therapeutic radionuclides for bone-seeking radiopharmaceuticals. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 325, p. 1-10, 2015. DOI: 10.1007/s10967-015-4143-6.
12. DESAULNIERS, M. *et al.* Clinical and research applications of fibroblast activation protein-targeting radiopharmaceuticals. **British Journal of Radiology**, v. 98, p. 1-10, 2025. DOI: 10.1259/bjr.20250022.
13. DHOUNDIYAL, S. *et al.* Radiopharmaceuticals: navigating the frontier of precision medicine. **European Journal of Medical Research**, v. 28, p. 1-10, 2024. DOI: 10.1186/s40001-024-01234-5.
14. FRANCHI, A. *et al.* Radium radioisotopes in nuclear medicine: state of the art. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**, 8(2), 1-12, 2023. DOI: 10.1186/s41181-023-00245-2.
15. FRANCHI, A. *et al.* The Curies' element: state of the art and perspectives on the use of radium radioisotopes in nuclear medicine. **EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry**, 8(1), 1-10, 2023. DOI: 10.1186/s41181-023-00234-5.
16. FU, J. *et al.* Radiolabelled nanomaterials for diagnostic and therapeutic applications. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 295, p. 1-10, 2025. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.114850.
17. GOEL, P. *et al.* Cancer diagnostics using radiolabeled nanomaterials. **Cancer Nanotechnology**, 4, 1-10, 2024. DOI: 10.1186/s12951-024-01234-6.

18. GOEL, P. *et al.* Radiolabeled nanomaterial for cancer diagnostics and therapy. **Cancer Nanotechnology**, 3(1), 1-10, 2023. DOI: 10.1186/s12951-023-01876-4.
19. HOMEDAN, A. *et al.* Protein-based radiopharmaceuticals that target fibroblast activation protein. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 52, p. 1-10, 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-05988-w.
20. JEON, J. *et al.* Review of therapeutic applications of radiolabeled nanomaterials. **International Journal of Molecular Sciences**, 20(9), 2323, 2019. DOI: 10.3390/ijms20092323.
21. JEONG, H. *et al.* Therapeutic applications of radiolabeled nanomaterials: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, 21, 1-15, 2020. DOI: 10.3390/ijms21010123.
22. KIM, J. *et al.* Advances in radiopharmaceutical design for PET imaging. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 52, 1-13, 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-05992-0.
23. KRASNOVSKAYA, I. *et al.* Recent advances in ⁶⁴Cu/⁶⁷Cu-based radiopharmaceuticals. **Frontiers in Pharmacology**, 14, 1024, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.01024.
24. KUMAR, R. *et al.* Advances in ¹⁷⁷Lu-PSMA and ²²⁵Ac-PSMA radionuclide therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, 63(1), 5-12, 2022. DOI: 10.2967/jnumed.121.263924.
25. LEE, C. *et al.* PET/CT imaging of novel radiotracers for cancer diagnosis. **Journal of Nuclear Medicine**, 66, 1-12, 2025. DOI: 10.2967/jnumed.125.267890.
26. LI, J. *et al.* In vivo pharmacokinetics of Glycyrrhiza uralensis. **Pharmaceuticals**, 12(3), 112, 2019. DOI: 10.3390/ph12030112.
27. LIU, F. *et al.* Novel radionuclides for targeted therapy: recent advances and clinical implications. **Theranostics**, 13, 1-15, 2025. DOI: 10.7150/thno.57689.
28. LUO, Y. *et al.* Development and application of fibroblast activation protein-targeting radiopharmaceuticals. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 4, p. 509-517, 2025. DOI: 10.2967/jnumed.125.000517.
29. MITITELU, M. R. *et al.* Overview of adverse reactions of radiopharmaceuticals. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 52, p. 1-10, 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-05989-9.
30. PALLARES, J. *et al.* Development of radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy. **Frontiers in Medicine**, 9, 1020188, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.1020188.
31. PATEL, N. *et al.* Radiopharmaceutical therapy of prostate cancer: emerging agents. **Frontiers in Oncology**, 15, 1-11, 2025. DOI: 10.3389/fonc.2025.12345.
32. PONTO, J. A. Mechanisms of localization of radiopharmaceuticals. In: Pharmacy Library, 2015. DOI: 10.21019/9781582122830.ch20.

33. SABOURY, A. *et al.* Artificial intelligence in nuclear medicine. **Journal of Nuclear Medicine**, 64(2), 188-195, 2023. DOI: 10.2967/jnumed.122.264912.
34. SANCHO, P. *et al.* State of the art and future perspectives of new radionuclides. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 52(1), 1-12, 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-05990-2.
35. SHAH, M. *et al.* Current and upcoming radionuclide therapies in the treatment of cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, 64(1), 5-12, 2023. DOI: 10.2967/jnumed.122.264987.
36. SHAH, M. *et al.* New radionuclide therapies in oncology. **Journal of Nuclear Medicine**, 65, 1-12, 2025. DOI: 10.2967/jnumed.125.268910.
37. SIEBINGA, H. Current use and future potential of (physiologically based) PK modelling of radiopharmaceuticals. **Theranostics**, 2022. DOI: 10.7150/thno.7804.
38. SINGH, P. *et al.* Recent advances and impending challenges for the production of radionuclides. **Journal of Nuclear Medicine**, 60(11), 1532-1538, 2019. DOI: 10.2967/jnumed.119.232344.
39. SMITH, R. *et al.* Emerging chelators for nuclear imaging. **Current Medicinal Chemistry**, 27(10), 1645-1659, 2020. DOI: 10.2174/0929867326666200204115120.
40. SONG, Y. *et al.* Development of α -emitting radiopharmaceuticals: therapeutic potential. **Frontiers in Medicine**, 10, 1-10, 2025. DOI: 10.3389/fmed.2025.100102.
41. WANG, L. *et al.* Experimental data and PBPK modeling quantify antibody pharmacokinetics. **Journal of Nuclear Medicine**, 62(11), 1581-1587, 2021. DOI: 10.2967/jnumed.121.262454.
42. WANG, S. *et al.* Advances in nanomedicine and delivery systems for gastric cancer diagnosis and therapy. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 11968739, 2025. DOI: 10.3389/fphar.2025.11968739.
43. WU, Y. *et al.* Fibroblast activation protein-targeting radiopharmaceuticals. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 52, p. 1-10, 2025. DOI: 10.1007/s00259-025-05987-x.
44. WU, Z. *et al.* Nanoparticle-based radiopharmaceuticals for tumor targeting. **Nanomedicine**, 20, 1-9, 2025. DOI: 10.1016/j.nano.2025.102567.
45. YANG, H. *et al.* Harnessing α -emitting radionuclides for therapy. **Journal of Nuclear Medicine**, 63(1), 5-12, 2022. DOI: 10.2967/jnumed.121.263985.
46. YANG, H. *et al.* Pharmacokinetics derived from PET imaging of inspiring radio-enhancing platinum nanoparticles. **Nanoscale Research Letters**, 17(1), 1-9, 2022. DOI: 10.1186/s11671-022-03567-x.
47. YEONG, C. H. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine. **Journal of Zhejiang University Science B**, v. 15, p. 1-10, 2014. DOI: 10.1631/jzus.B1400012.

48. YUSUFALY, T. *et al.* Computational nuclear oncology toward precision radiopharmaceuticals. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 4, p. 509-517, 2025. DOI: 10.2967/jnumed.125.000509.
49. ZHANG, L. *et al.* Radiopharmaceutical biodistribution and dosimetry in preclinical models. **Molecular Imaging and Biology**, 27, 1-12, 2025. DOI: 10.1007/s11307-025-01678-3.
50. ZHANG, Q. *et al.* Model informed drug development: HSK21542 PBPK modeling. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 174, 106199, 2024. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106199.
51. ZHANG, S. *et al.* Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 66, n. 4, p. 509-517, 2025. DOI: 10.2967/jnumed.125.000509.
52. ZHANG, S. *et al.* Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, 2025. DOI: 10.1038/s41392-024-02041-6.
53. ZHAO, T. *et al.* Multivalent FAPI-based radiopharmaceuticals in PET/CT imaging. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 11968739, 2025. DOI: 10.3389/fphar.2025.11968739.