



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

**Estudo do uso dos radiofármacos baseados nos radioisótopos ^{68}Ga e ^{18}F e
seus custos em exames PET/CT para o diagnóstico, estadiamento e
acompanhamento de pacientes com câncer de próstata e suas projeções até
2050 no Brasil**

NATALIA FERNANDES FULLE

**Dissertação apresentada como parte
dos requisitos para obtenção do Grau
de Mestre em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear - Reatores**

**Orientadora:
Profa. Dra. Gaianê Sabundjian**

**São Paulo
2024**

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia Associada à Universidade de São Paulo

Estudo do uso dos radiofármacos baseados nos radioisótopos ^{68}Ga e ^{18}F e seus custos em exames PET/CT para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata e suas projeções até 2050 no Brasil

Versão Corrigida

Versão Original disponível no IPEN

NATALIA FERNANDES FULLE

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear - Reatores

#

Profa. Dra. Gaiânê Sabundjian

#

#

São Paulo
2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Natalia Fernandes Fulle

Título: Estudo do uso dos radiofármacos baseados nos radioisótopos ^{68}Ga e ^{18}F e seus custos em exames PET/CT para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata e suas projeções até 2050 no Brasil.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Data: 18 /04/2024

Banca Examinadora

Profa. Dra. Gaiânê Sabundjian

Instituição: IPEN-CNEN/SP

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Patricia Andrea Paladino

Instituição: IFSP

Julgamento: Aprovada

Profa. Dra. Tânia de Paula Brambilla Tchobnian

Instituição: IPEN-CNEN/SP

Julgamento: Aprovada

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José Valdir Fulle e Cinthya Fernandes Fulle.

À minha filha Thalía Fulle de Moura.

AGRADECIMENTOS

Nesses anos dedicados ao mestrado, pude vivenciar muitos momentos e aprendizados que jamais imaginava que pudesse experimentar. Estar em um Instituto tão renomado e dedicado a pesquisa e ensino me fez sentir grata por cada dia que estive presencialmente participando das aulas, reuniões ou seminários. Mesmo em meio à pandemia, a qualidade de ensino e a dedicação dos professores foram excepcionais.

Em especial, agradeço à minha orientadora Dra. Gaiânê Sabundjian, que aceitou trilhar comigo com maestria essa nova jornada. Além de ser uma orientadora dedicada, presente e mentora, é uma mulher incrível, com uma história de vida admirável, que conquistou uma carreira honrada. Agradeço por ter sido como uma mãe, amiga, conselheira e confidente em todos esses anos. Sou grata a Deus por sua vida e por esses anos partilhados ao seu lado.

Agradeço a todos os professores do IPEN pelo ensino ministrado, que possibilitou o meu crescimento profissional, do qual eu jamais vou esquecer. Em especial, agradeço à Professora Dra. Elaine Bortoleti de Araújo por suas aulas, sua experiência e dedicação à radiofarmácia do IPEN, e por seus estudos publicados, que auxiliaram no desenvolvimento deste trabalho. Ao professor Dr. Roberto Vicente, por suas aulas e mentoria durante o PAE, motivando o ensino e demonstrando dedicação e carisma em todas as suas aulas.

Agradeço também aos colegas de turma que trilharam comigo essa caminhada e que foram suporte e apoio em diversos momentos.

Agradeço aos funcionários do Centro de Engenharia do IPEN, que me acolheram com carinho, e pelos momentos de descontração partilhados, que alegraram meus dias no Instituto.

Agradeço aos meus amados pais José Valdir Fulle e Cinthya Fernandes Fulle, que me ensinaram a me dedicar aos estudos desde a infância. Por seu exemplo, amor, apoio e cuidado todos os dias.

Agradeço aos meus queridos irmãos Bruno Fernandes Fulle e Livia Fernandes Fulle pelo apoio e por estarem sempre presentes na minha vida.

Agradeço à minha amada filha Thalía Fulle de Moura, minha maior incentivadora, minha amiga e minha inspiração, a quem dedico esse trabalho.

Agradeço ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares pela oportunidade, pelo incentivo e por todo apoio ao longo desse período.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo suporte financeiro, que possibilitou minha dedicação em tempo integral a esta pesquisa.

Agradeço a Deus por me guiar e guardar!

“Desconheço fato mais encorajador que a habilidade inquestionável do homem para melhorar sua vida através do esforço consciente.”

Henry David Thoreau

RESUMO

FULLE, N. F. *Estudo do uso dos radiofármacos baseados nos radioisótopos ^{68}Ga e ^{18}F e seus custos em exames PET/CT para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata e suas projeções até 2050 no Brasil*. 2024, 191 p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

Este trabalho aborda o uso da tecnologia PET/CT no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata no Brasil por meio de um levantamento da literatura e de dados coletados pelos sistemas de saúde privado e público nos últimos anos. Os exames PET/CT levantados neste estudo foram realizados com o uso dos radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 e ^{68}Ga -PSMA-11. Foram apresentados os históricos dos radioisótopos ^{18}F e ^{68}Ga , incluindo seus métodos de produção em aceleradores de partículas do tipo ciclotron e em geradores. Além disso, foram discutidos os processos de produção de cada radiofármaco. Foram coletados ainda os dados de casos de câncer no Brasil, casos de câncer de próstata, dados de óbitos, óbitos por câncer e por câncer de próstata ao longo dos anos. Por meio desses dados, foram realizadas projeções até 2050 com o objetivo de analisar o cenário dos exames PET/CT e do câncer de próstata no país. Foram comparadas as vantagens e desvantagens de cada radiofármaco e da sua utilização em exames PET/CT para casos de câncer de próstata. Foram apresentados dados de custos dos exames PET/CT e os custos dos equipamentos nos últimos anos e calculadas as projeções desses custos para 2050, com o objetivo de estudar o mercado PET/CT no país. O cenário PET/CT no Brasil apresenta muitas limitações, conforme apresentado ao longo deste trabalho. As projeções realizadas demonstram que os casos de câncer de próstata estão em crescimento, assim como os dados de óbitos decorrentes deste tipo de câncer, firmando a necessidade de investir em métodos de diagnósticos mais eficazes e específicos. Os custos referentes a estes exames ressaltam a necessidade de incorporação do exame PET/CT para casos de câncer de próstata pela rede pública, com a finalidade de atender uma demanda maior da população que não tem acesso a esse tipo de exame pelo seu custo elevado.

Palavras-chave: exames PET/CT, câncer de próstata, radiofármacos, ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007, ^{68}Ga -PSMA-11.

ABSTRACT

FULLE, N. F. **Study of the use of radiopharmaceuticals based on radioisotopes ^{68}Ga and ^{18}F and their costs in PET/CT exams for the diagnosis, staging and monitoring of patients with prostate cancer and its projections until 2050 in Brazil**, 2024, 191 p. Dissertation (Master's in Nuclear Technology) – Institute for Energy and Nuclear Research – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

This study addresses the use of PET/CT technology in the diagnosis, staging and monitoring of patients with prostate cancer in Brazil through a survey of the literature and data collected by private and public health systems in recent years. The PET/CT exams surveyed in this study were performed using the radiopharmaceuticals ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 and ^{68}Ga -PSMA-11. The histories of the ^{18}F and ^{68}Ga radioisotopes, their means of production in cyclotron-type particle accelerators and generators, as well as each radiopharmaceutical and its means of production, were presented. Data on cancer cases in Brazil, prostate cancer cases, death data, deaths from cancer and prostate cancer over the years were collected. Using this data, projections were made until 2050 with the aim of analyzing the scenario of PET/CT exams and prostate cancer in the country. The advantages and disadvantages of each radiopharmaceutical and their use in PET/CT examinations for prostate cancer cases were compared. Cost data for PET/CT exams and equipment costs in recent years were presented and projections of these costs were calculated for 2050 with the aim of analyzing the PET/CT market in the country. The PET/CT scenario in Brazil faces many limitations as presented throughout this study, but the projections carried out to demonstrate that cases of prostate cancer are on the rise, as well as data on deaths resulting from this type of cancer confirm the need to invest in more effective and specific diagnostic methods. The costs related to these exams highlight the need to incorporate PET/CT exams for prostate cancer into public healthcare in order to meet a greater demand for the population that does not have access to this type of exam due to its high cost.

Key words: PET/CT exams, prostate cancer, radiopharmaceuticals, ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007, ^{68}Ga -PSMA-11.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Bq	Unidade de medida de concentração radioativa (Bequerel)
BPCQ	Boas Práticas de Controle de Qualidade
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CBPF	Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas
CDTN	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i>
Ci	Unidade de medida de atividade (Curie)
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
COVID-19	Coronavírus
CR	Centro de Radiofarmácia
CRCN-NE	Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste
CT	<i>Computed Tomography</i>
cGMP	<i>current Good Manufacturing Practice</i>
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
EVP	Efeito de Volume Parcial
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDG	Fluorodeoxiglicose
FOSP	Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo
GE	<i>General Electric</i>
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAEA	<i>International Atomic Energy Agency</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>

IBA	<i>Ion Beam Applications</i>
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IEN	Instituto de Energia Nuclear
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INCER	Instituto do Cérebro
INCOR	Instituto do Coração
INVESTSP	Agência Paulista de Promoção de Investimentos e Competitividade
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
ITG	<i>Isotope Technologies Garching</i>
ITM	<i>Isotopen Technologien München</i>
IVOC	Instituto Vencer o Câncer
MN	Medicina Nuclear
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography - Computed Tomography</i>
PSA	<i>Prostate-specific Antigen</i>
PSMA	<i>Prostate-specific Membrane Antigen</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RHC	Registros Hospitalares de Câncer
RM	Ressonância Magnética
SBMN	Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
SIA/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SIH/SUS	Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade

SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 – Distribuição dos casos de câncer de próstata no Brasil, segundo ano do diagnóstico e tempo até o primeiro tratamento (% de pacientes)	24
Tabela 2 – Quantidade de PET/CT por estado brasileiro.....	27
Tabela 3 – Tipos de aceleradores, suas partículas aceleradas e energias alcançadas.....	34
Tabela 4 – Isótopos do ^{68}Ga , suas meias-vidas e modo de decaimento	42
Tabela 5 – Métodos de diagnóstico para o câncer de próstata desenvolvidos por década no Brasil	47
Tabela 6 – Durabilidade e quantidade de eluições dos geradores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ comercialmente disponíveis no Brasil e no mundo	61
Tabela 7 – Estimativas do INCA sobre a incidência de novos casos de câncer no Brasil, por ano (valores em mil).....	69
Tabela 8 – Total de casos de câncer diagnosticados e registrados pelo RHC	72
Tabela 9 – Total de casos de câncer no Brasil até 2025 e sua projeção estimada até 2050 (valores em mil).....	76
Tabela 10 – Estimativas do INCA para casos de câncer de próstata no Brasil	78
Tabela 11 – Casos de câncer de próstata diagnosticados no Brasil segundo DATASUS	79
Tabela 12 – Distribuição dos casos de câncer de próstata segundo faixa etária e tempo até o primeiro tratamento no SUS (2013 a 2019).....	83
Tabela 13 – Distribuição dos casos de câncer de próstata sem informação de diagnóstico no SUS, segundo faixa etária (em % de pacientes).....	84
Tabela 14 – Distribuição dos casos de câncer de próstata segundo regiões de residência do Brasil e tempo até o primeiro tratamento no SUS (2013 a 2019 em % de pacientes)	85
Tabela 15 – Distribuição dos casos de câncer de próstata sem informação de diagnóstico no SUS segundo Regiões de residência do Brasil (2013 a 2019 em % de pacientes).....	86
Tabela 16 – Total de casos de câncer de próstata no Brasil até 2025 e sua projeção estimada até 2050	88

Tabela 17 – Mortalidade por todas as neoplasias, homens e mulheres (1979 e 2020).....	90
Tabela 18 – Total de óbitos e de óbitos por câncer no Brasil até 2020 e suas projeções estimadas até 2050	94
Tabela 19 – Mortalidade por câncer de próstata, homens entre 1979 e 2020	96
Tabela 20 – Total de óbitos de câncer de próstata no Brasil até 2020 e sua projeção estimada até 2050	99
Tabela 21 – Comparação dos radionuclídeos ^{68}Ga e ^{18}F	101
Tabela 22 – Vantagens e desvantagens do ^{68}Ga em imagem PET/CT	103
Tabela 23 – Vantagens e desvantagens do ^{18}F em imagem PET/CT.....	104
Tabela 24 – Vantagens e desvantagens do radiofármaco ^{18}F -FDG	105
Tabela 25 – Vantagens e desvantagens do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11	106
Tabela 26 – Vantagens e desvantagens do radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007	107
Tabela 27 – Custos dos exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil (passado)	110
Tabela 28 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por mês/ano no Brasil (todas as regiões).....	113
Tabela 29 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por região do Brasil e por ano	114
Tabela 30 – Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ano/mês, desde janeiro de 2015 até dezembro de 2022.....	116
Tabela 31 – Projeção custos (R\$) dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG.....	120
Tabela 32 – Projeção da quantidade dos exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil realizados/aprovados pelo SUS por ano até 2050	123
Tabela 33 – Projeção do total de valores aprovados pelo SUS de exames PET/CT, ao ano, até 2050	124
Tabela 34 – Custo do exame PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 em 2021 e 2023.....	125
Tabela 35 – Custo do exame PET/CT com ^{18}F - PSMA- 1007.....	126
Tabela 36 – Comparação dos valores dos exames PET/CT no Brasil em 2021.	126
Tabela 37 – Equipamentos de Diagnóstico por Imagem - PET/CT.....	129
Tabela 38 – Quantidade de aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil desde 2001 a 2022	132
Tabela 39 – Aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil desde 2001	135

Tabela 40 – Parâmetros utilizados no caso de referência e nas análises de sensibilidade	185
Tabela 41 – Processo de produção do procedimento PET/CT segundo duração média das etapas profissionais envolvidos e principais itens de custo relacionados.....	185
Tabela 42 – Custos totais do procedimento PET/CT para os cenários de referência e funcionamento pleno, por componente e tipo de custo, considerando as carreiras salariais de Ciência & Tecnologia e de Saúde (em R\$ de 2012). ...	186
Tabela 43 – Custo médio por procedimento PET/CT segundo a variação nos parâmetros, na perspectiva de salários das carreiras de Ciência & Tecnologia e do Ministério da Saúde.	186
Tabela 44 –Taxas padronizadas de mortalidade masculina ¹ por principais cânceres e variação percentual de 1980 a 1995: Brasil e regiões	187
Tabela 45 – Taxas padronizadas de mortalidade feminina ¹ por principais cânceres e variação percentual de 1980 a 1995: Brasil e regiões	188

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 – Tempo entre a data da primeira consulta e a data do diagnóstico do paciente com câncer de próstata em São Paulo (% de pacientes).....	23
Figura 2 – Primeiro ciclotron de 11,43 cm construído pelo físico Ernes Orland Lawrence	34
Figura 3 – Ciclotron localizado no IPEN	35
Figura 4 – Geradores comerciais de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	44
Figura 5 – Imagem obtida por meio da tecnologia PET com ^{18}F -FDG em paciente com metástase do câncer de próstata.	48
Figura 6 – Imagens obtidas em PET, CT e a junção das técnicas PET/CT	49
Figura 7 – PET/CT instalado na Universidade Federal de Minas Gerais	50
Figura 8 – Sintetizadores da IBA, Siemens e GE.....	56
Figura 9 – Distribuição dos Sintetizadores disponíveis no Brasil em 2015	56
Figura 10 – Ilustração do cassete utilizado para produção do ^{18}F -PSMA-1007	58
Figura 11 – modelo de “kit frio” estéril para preparação do ^{68}Ga -PSMA-11	64
Figura 12 – Modelo de cassete de um sistema integrado de eluição.....	65
Figura 13 – Estimativa de casos de câncer no Brasil (valores em mil)	70
Figura 14 – Casos de câncer no Brasil fornecidos pelo INCA (em %)	71
Figura 15 – Comparação do total de casos de câncer registrados pelo RHC com os estimados pelo INCA.....	73
Figura 16 – Estimativa do total de casos de câncer no Brasil até 2025 e sua projeção até 2050	75
Figura 17 – Comparação dos casos de câncer de próstata estimados pelo INCA e os registrados pelo DATASUS.....	80
Figura 18 – Número de casos de câncer de próstata tratados no SUS de 2013 a 2019	81
Figura 19 – Casos de câncer de próstata registrados pelo INCA até 2025 e sua projeção estimada até 2050 no Brasil	87
Figura 20 – Comparação entre o total de óbitos e o total de óbitos por câncer entre 1979 e 2020	91
Figura 21 – Total de óbitos no Brasil até 2020 (INCA) e sua projeção estimada até 2050	92

Figura 22 – Total de óbitos por câncer no Brasil até 2020 (INCA) e sua projeção estimada até 2050.....	93
Figura 23 – Comparação entre o total de óbitos de homens e o total de óbitos por câncer de próstata no Brasil de 1979 até 2020.....	97
Figura 24 – Total de óbitos de câncer de próstata no Brasil até 2020 e sua projeção estimada até 2050.....	98
Figura 25 – Imagens obtidas em PET/CT com o uso do ⁶⁸ Ga-PSMA-11 e do ¹⁸ F-PSMA-1007.....	108
Figura 26 – Custos (R\$) dos exames PET/CT com o ¹⁸ F-FDG.....	111
Figura 27 – Quantidade de exames PET realizados pelo SUS nos últimos anos.....	112
Figura 28 – Porcentagem de exames PET realizados no SUS, por faixa etária no sexo masculino.....	112
Figura 29 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por ano no Brasil (todas as regiões).....	114
Figura 30 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por região do Brasil e por ano.....	115
Figura 31 – Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ao ano, de 2015 até 2022.....	118
Figura 32 – Projeção custos (R\$) dos exames PET/CT com o ¹⁸ F-FDG.....	120
Figura 33 – Projeção da quantidade dos exames PET/CT com ¹⁸ F-FDG no Brasil realizados/aprovados pelo SUS por ano até 2050.....	122
Figura 34 – Projeção do total dos valores aprovados pelo SUS de exames PET/CT, ao ano, até 2050.....	124
Figura 35 – Razão entre pacientes de câncer tratados no SUS em 2018 e aparelhos de PET/CT disponíveis do SUS, por UF.....	128
Figura 36 – Habitantes por equipamento PET/CT no Brasil em um raio de 100 km.....	132
Figura 37 – Número de aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil de 2001 até 2022.....	133
Figura 38 – Quantidade de aparelhos PET/CT no Brasil até 2022 e projetados até 2050.....	134

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Objetivo	28
1.2	Motivação do trabalho	28
1.3	Organização da dissertação	28
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	30
2.1	Aspectos gerais da administração e produção de radiofármacos	30
2.1.1	Tipos de preparações radiofarmacêuticas	31
2.2	Histórico do flúor-18 e dos aceleradores, radiofármacos e produção.....	32
2.2.1	Histórico do radiofármaco ^{18}F -FDG.....	35
2.2.2	Histórico do radiofármaco Na^{18}F	37
2.2.3	Histórico do radiofármaco Fluorometilcolina	37
2.2.4	Histórico do radiofármaco PSMA marcado com ^{18}F	38
2.2.5	Produção dos radiofármacos ^{18}F no Brasil.....	39
2.3	Histórico do Gálio-68, radiofármacos e geradores	41
2.3.1	Histórico dos radiofármacos do ^{68}Ga	42
2.3.2	Histórico do PSMA marcado com ^{68}Ga	43
2.3.3	Histórico do gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	43
2.4	Histórico dos métodos de diagnóstico de câncer de próstata por década no Brasil	45
2.5	Histórico do PET/CT	47
3	MATERIAS E MÉTODOS.....	51
3.1	Medicina nuclear no Brasil.....	51
3.2	Casos de câncer no Brasil	52
3.2.1	Câncer de próstata	52
3.3	Processo de produção do radionuclídeo ^{18}F e dos radiofármacos ^{18}F -FDG e ^{18}F -PSMA-1007	54
3.3.1	Produção do ^{18}F em acelerador de partículas e ciclotron	54
3.3.2	Produção do radiofármaco ^{18}F -FDG	55
3.3.3	Produção ^{18}F -PSMA-1007	57
3.4	Processo de produção do radionuclídeo ^{68}Ga e do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11	59
3.4.1	Produção do ^{68}Ga em geradores	59
3.4.2	Produção do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11	63

3.5	Etapas do trabalho	66
4	RESULTADOS.....	68
4.1	Histórico das estimativas do total de casos de câncer no Brasil	68
4.1.1	Projeção do total de casos de câncer até 2050	75
4.1.2	Casos estimados de câncer de próstata no Brasil	77
4.1.3	Projeção de casos de câncer de próstata até 2050	87
4.2	Casos do total de óbito e óbitos por câncer	89
4.2.1	Projeção do total de óbito e óbitos por câncer no Brasil até 2050.....	92
4.2.2	Casos de óbito por câncer de próstata no Brasil.....	95
4.2.3	Projeção de casos de óbitos por câncer de próstata até 2050.....	97
4.3	Comparação entre os radionuclídeos ¹⁸ F e ⁶⁸ Ga em exames PET e as suas vantagens e desvantagens.....	100
4.4	Comparação entre os radiofármacos ¹⁸ F-FDG e ⁶⁸ Ga-PSMA-11	104
4.4.1	Vantagens e Desvantagens do ¹⁸ F-FDG e ⁶⁸ Ga-PSMA-11	104
4.4.2	Comparação entre os radiofármacos ¹⁸ F-PSMA-1007 e ⁶⁸ Ga-PSMA-11.....	106
4.4.3	Comparação entre os radiofármacos ¹⁸ F-PSMA-1007 e o ¹⁸ F-FDG.....	109
4.5	Cálculo de custos dos exames PET/CT com os radiofármacos: ¹⁸ F-FDG, ⁶⁸ Ga-PSMA-11 e ¹⁸ F-PSMA-1007	109
4.5.1	Valores dos exames PET/CT com o radiofármaco ¹⁸ F-FDG	109
4.5.2	Projeção dos custos dos exames PET/CT com o ¹⁸ F-FDG	119
4.5.3	Valores do custo do exame PET/CT com o radiofármaco ⁶⁸ Ga-PSMA-11	125
4.5.4	Valores do custo do exame PET/CT com o radiofármaco ¹⁸ F-PSMA-1007	125
4.5.5	Comparação dos valores dos exames PET/CT com o ¹⁸ F-FDG, o ¹⁸ F-PSMA-1007 e o ⁶⁸ Ga-PSMA-11.....	126
4.6	Custos e quantidades dos equipamentos	126
4.6.1	Custos do equipamento de PET/CT no Brasil.....	127
4.6.2	Projeção da quantidade de equipamentos PET/CT no Brasil até 2050.....	133
5	CONCLUSÕES	136
5.1	Trabalhos futuros.....	137
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138
	ANEXO 1 – LEI DOS 60 DIAS	158
	ANEXO 2 – EMENDA CONSTITUCIONAL Nº 49, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2006	160
	ANEXO 3 – DECRETO Nº 3.496, DE 1º DE JUNHO DE 2000.....	162
	ANEXO 4 – REGISTROS HOSPITALARES DE CÂNCER (RHC)	164

ANEXO 5 - ANÁLISE DOS CUSTOS DO PROCEDIMENTO PET-TC COM 18F-FDG NA PERSPECTIVA DO SUS PROVEDOR: ESTUDO EM UMA UNIDADE PÚBLICA DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, BRASIL – 2012	185
ANEXO 6 – TAXAS DE MORTALIDADE	187
ANEXO 7 – REGULAMENTAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS.....	189

1 INTRODUÇÃO

Uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo é o câncer, considerado um problema global de saúde pública que vem gerando um elevado ônus econômico e psicossocial (CAO et al., 2021). O número de novos casos de câncer está diretamente relacionado ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), conforme a *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Em países de baixo e médio IDH, como o Brasil, este aumento é ainda mais exacerbado, conforme evidenciam os estudos de projeções para os próximos anos (SARACCI e WILD, 2015; SUNG et al., 2021a).

Em 2018, foram estimados aproximadamente 18,1 milhões de casos de câncer no mundo e um total de 9.555.027 de óbitos decorrentes do câncer, sendo 5.385.640 correspondentes ao sexo masculino e 4.169.387 ao sexo feminino (KHAZAEI et al., 2019).

O *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) fornece estimativas do número de novos casos de câncer no mundo. No ano de 2020, o número estimado de casos foi de 19,3 milhões, sendo que o número de óbitos foi de aproximadamente 10 milhões de pessoas, no mundo (CAO et al., 2021).

Devido à pandemia do coronavírus (COVID-19), o acesso aos serviços de saúde foi reduzido, principalmente com o fechamento de muitos desses serviços. Isso afetou o número de diagnósticos e tratamentos de câncer no ano de 2020, levando a um aumento no número de casos diagnosticados em estágios avançados nos anos subsequentes e, conseqüentemente, resultando também em um aumento da taxa de mortalidade (SUNG et al., 2021a).

Por esse motivo, foi realizado um novo estudo em 2020, em que foram estimados para 2040 cerca de 28,4 milhões de novos casos de câncer. Isso representa um aumento de 47% de casos em comparação a 2020. Já para países de baixo e médio IDH, esse aumento seria equivalente a 96% em relação ao ano de 2020 (SUNG et al., 2021a).

Segundo um estudo realizado nos Estados Unidos, estimou-se que, para 2021, haveria 1.898.160 novos casos de câncer. O número de óbitos decorrentes do câncer previsto para esse ano é de 608.570 casos. Esse valor equivale a cerca de 1.600 mortes por dia devido a essa doença. Nesse país, os tipos de câncer mais fatais para os homens são o de pulmão, próstata e colorretal; e para as mulheres são o de pulmão, mama e colorretal (SUNG et al., 2021b).

No Brasil, as estimativas de casos de câncer são realizadas pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), desde o ano de 1995, por meio de uma metodologia equivalente à utilizada para as estimativas mundiais pela IARC, da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para isso, têm como principais fontes de informação: os registros de câncer e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), a fim de realizar essas estimativas no país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Para o triênio de 2023 a 2025 no Brasil, a estimativa é de 704 mil novos casos de câncer, sendo os casos de câncer de pele não melanoma os mais incidentes, com 220 mil novos casos, seguido pelos cânceres de mama, com 74 mil; próstata, com 72 mil; cólon e reto, com 46 mil; pulmão, com 32 mil e estômago com 21 mil novos casos. Para o sexo masculino, os tipos de câncer mais incidentes são: pele não melanoma, com 102 mil casos novos; próstata, com 72 mil; cólon e reto, com 22 mil; pulmão, com 18 mil; estômago, com 13 mil; e cavidade oral, com 11 mil. Para o sexo feminino, os mais incidentes são: os cânceres de pele não melanoma, com 118 mil; mama, com 74 mil; cólon e reto, com 24 mil; colo do útero, com 17 mil; pulmão, com 15 mil; e tireoide, com 14 mil novos casos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Diversos fatores colaboram para o aumento da incidência de novos casos de câncer, como crescimento e envelhecimento populacional, tabagismo, alcoolismo, exposição ao sol, consumo de alimentos e produtos industrializados, sedentarismo, entre outros (STEWART e WILD, 2014).

Sabe-se que o diagnóstico precoce aumenta as chances de cura e possibilita um tratamento menos agressivo para o paciente, além de diminuir os gastos do governo, segundo os princípios e diretrizes da política nacional de atenção integral à saúde do homem (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Pelo fato de o tratamento de câncer ser de alto custo, a maioria dos pacientes procura o Sistema Único de Saúde (SUS).

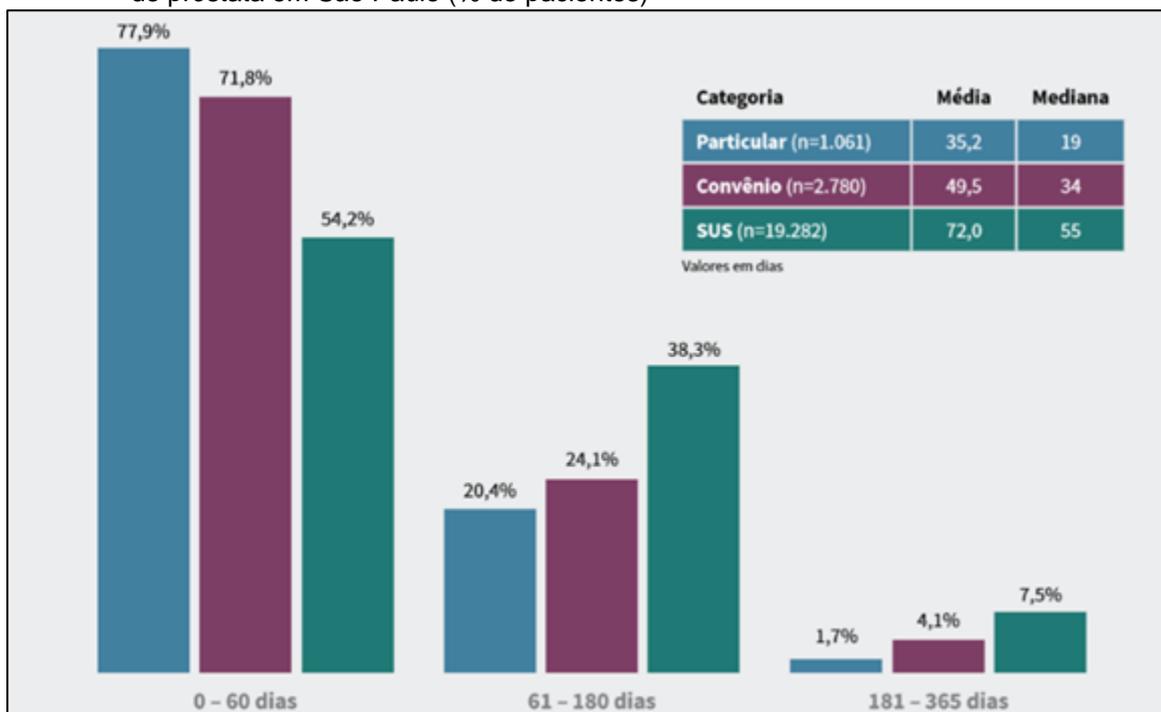
O paciente diagnosticado também é afetado pelo sistema de saúde no qual está inserido. Sabe-se que algumas regiões do Brasil, como o Sul e o Sudeste, estão mais equipadas para o diagnóstico e o tratamento de cânceres, principalmente com relação aos serviços oferecidos pelo SUS, quando comparado com a rede privada de saúde no país (CÂNCER NO BRASIL, 2019).

Segundo um levantamento realizado em junho de 2021, 22,6% da população brasileira possuía um plano de assistência médica da rede privada, enquanto 77,4% dependiam do SUS. Ou seja, para uma população estimada em 213,3 milhões, apenas 48,1 milhões faziam parte da rede privada de saúde. Enquanto a maior parte da população conta exclusivamente com o SUS para assistência médica e hospitalar, aqueles que fazem parte da rede privada podem contar também com o SUS para acessar serviços de saúde, já que a aquisição de um plano de saúde da rede privada não impede o beneficiário utilizá-lo (VIEIRA et al., 2023).

Este trabalho é focado no estudo de casos de câncer de próstata, por ser a quinta neoplasia mais recorrente no mundo e a segunda mais incidente em homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021a). Segundo ALVES et al. (2019), o câncer de próstata é responsável pela morte de 28,6% da população masculina diagnosticada com neoplasias malignas no Brasil. Dados recentes do INCA indicam que no Brasil, um homem morre a cada 38 minutos devido a este tipo de câncer.

Segundo o Registro Hospitalar de Câncer da Fundação Oncocentro do Estado de São Paulo (FOSP), na rede pública, o tempo médio entre a primeira consulta e a data de diagnóstico para o câncer de próstata é, em média, 55 dias. Além disso, cerca de 38% dos pacientes demoram entre 2 e 6 meses para receberem o diagnóstico (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2018). Para os pacientes com planos de saúde privados, a média de tempo é de 34 dias entre a primeira consulta e o diagnóstico, conforme apresentado na Figura 1 (CÂNCER NO BRASIL, 2019).

Figura 1 – Tempo entre a data da primeira consulta e a data do diagnóstico do paciente com câncer de próstata em São Paulo (% de pacientes)



Fonte: FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2018.

No Brasil, desde 23/05/2013 está em vigor a Lei nº 12.732/12 (ANEXO 1). Conhecida como “Lei dos 60 dias”, estabelece o prazo de 60 dias para o início do tratamento oncológico no SUS, após o paciente receber o diagnóstico de câncer. Um levantamento de dados dos casos de câncer de próstata feito pelo Radar do Câncer, criado pelo Instituto Oncoguia, calculou a média desse intervalo de tempo, entre o período de 2013 e 2020, concluindo que 57% dos pacientes receberam tratamento em um período acima do limite estabelecido (RADAR DO CÂNCER, 2020).

Na Tabela 1, são apresentados os intervalos de tempo entre o diagnóstico de câncer de próstata e o início do tratamento no Brasil, de 2013 até 2019. Observa-se que a maior porcentagem de pacientes recebe tratamento em um intervalo superior ao período de 60 dias.

Esses dados foram coletados pelo SUS, por meio da ferramenta “Painel Oncologia”, com o intuito de monitorar o intervalo de tempo entre o diagnóstico de pacientes oncológicos e o início do tratamento. São utilizados dados obtidos pelos Sistemas de Informação do SUS, que são: o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS), Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de câncer de próstata no Brasil, segundo ano do diagnóstico e tempo até o primeiro tratamento (% de pacientes)

Ano	0-30 dias (%)	31-60 dias (%)	Mais de 60 dias (%)	Sem informação de tratamento (%)	Total (%)
2013	16,6	13,4	70,0	0,00	100
2014	15,3	13,5	71,2	0,00	100
2015	15	14,0	71,0	0,00	100
2016	15,5	14,3	70,2	0,00	100
2017	16,9	14,4	68,7	0,00	100
2018	25,4	10,8	48,7	15,1	100
2019	30,1	9,5	22,8	37,6	100

Fonte: PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020.

O Ministério da Saúde do Brasil, atualmente, não recomenda programas nacionais para rastrear o câncer de próstata no país, ou seja, a realização periódica de exames em assintomáticos. Segundo o Ministério e o INCA, o rastreamento pode aumentar o diagnóstico de câncer, sem reduzir a mortalidade, podendo causar riscos à saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2023). Existe a orientação para a realização de exames como o de toque retal e a contagem do Antígeno Prostático Específico (em inglês, *Prostate-specific Antigen – PSA*), devendo ser discutido individualmente com cada paciente.

As diretrizes médicas, segundo a Sociedade Brasileira de Urologia em 2018, recomendam que homens a partir dos 50 anos iniciem um acompanhamento com o urologista. No caso de apresentarem algum fator de risco¹, recomenda-se o início das consultas aos 45 anos de idade (PESQUISA DO INSTITUTO ONCOLOGIA, 2015).

O método de diagnóstico feito por meio da análise do nível de PSA é realizado com amostras de sangue (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018). O PSA é produzido tanto pela célula epitelial saudável da próstata, quanto pela célula neoplásica. Embora seu nível esteja aumentado em casos de câncer

¹ **Fatores de risco:** a) Idade: o câncer de próstata aumenta rapidamente sua incidência após os 50 anos de idade; b) Raça: é mais frequente em homens afrodescendentes e c) Histórico familiar: ter um parente de primeiro grau diagnosticado, o que duplica as chances de desenvolver o câncer de próstata.

prostático, falta um consenso em torno dos valores de referência para a detecção do câncer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Segundo o INCA, alguns pacientes podem ter um tumor maligno e bastante agressivo mesmo com um nível de PSA considerado normal para a maioria dos homens, que seria abaixo de 4 ng/ml (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021a). Outra desvantagem em utilizar o PSA como método de diagnóstico ocorre devido a possibilidade de seu nível estar elevado em outras ocorrências benignas. Cerca de 20 a 30% dos exames resultam em falsos positivos, o que pode acarretar biópsias desnecessárias (HILLIER et al., 2009).

Nos últimos anos, o *Prostate-specific Membrane Antigen*, conhecido internacionalmente pela sigla PSMA, tem tido destaque por ser um método de diagnóstico por imagem, eficiente na detecção do câncer de próstata. O PSMA é uma glicoproteína² da superfície celular superexpressa em neoplasias da próstata e apresenta baixos níveis nos órgãos saudáveis como cérebro, rins, intestino delgado e glândula salivar (AFSHAR-OROMIEH et al., 2014).

Por este motivo, começaram a ser utilizados alguns radioisótopos que possuem afinidade de ligação ao PSMA, possibilitando o seu uso por meio da técnica de imagem chamada de Tomografia por Emissão de Pósitrons (em inglês, *Positron Emission Tomography* – PET). Para obter uma imagem com a técnica PET, primeiramente é administrado ao paciente, por via intravenosa, uma substância que seja metabolicamente ativa e que carregue um isótopo emissor de pósitrons, agindo como um traçador, que após alguns minutos se aloja na área do corpo onde tem afinidade (OLIVEIRA et al., 2006). Este procedimento será mais bem explicado ao longo deste trabalho.

A técnica PET pode ser combinada com a Tomografia Computadorizada (em inglês, *Computed Tomography* – CT). Um exame PET/CT tem a vantagem de combinar informações anatômicas da tomografia computadorizada com as informações metabólicas fornecidas pelas imagens do PET, o que contribui para um planejamento mais adequado para o paciente. Este aparelho tem um potencial

² **Glicoproteína:** é uma molécula composta de uma proteína e pelo menos um carboidrato, com diferentes funções como: componentes celulares estruturais, enzimas e hormônios.

de utilização na oncologia em diversos tipos de tumores, como o de próstata, que é o foco deste estudo (ROBILOTTA, 2006).

Segundo a OMS, no ano de 2015 foram pagos pelo SUS cerca de 296 exames por mês de PET/CT no país. Atualmente, a perspectiva da realização de exames por ano de PET/CT é de 120 mil, entre a rede pública e privada. Um estudo de 2022 analisou a distribuição geográfica de aparelhos PET/CT no Brasil, indicando que atualmente o país possui 119 aparelhos PET/CT para atender cerca de 212 milhões de habitantes. Isso equivale a uma média de 1,8 milhões de habitantes para um equipamento disponível, sendo que em países de alta renda, o número de equipamentos PET/CT ideal é de um aparelho para cada 500 mil habitantes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016; COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2020b; CIABATTARI e SOUZA, 2022).

O uso da tecnologia PET/CT no Brasil em 2016 contava com aproximadamente 135 equipamentos, distribuídos entre a rede pública e privada, o que correspondia a 23% dos serviços de medicina nuclear realizados no país. A maior concentração desses equipamentos estava na região Sudeste, com 50%, seguida pelas regiões Nordeste com 15%, Centro-Oeste com 9%, Norte com apenas 5%, e 11% distribuídos pelo restante do país, conforme dados da Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN). Na Tabela 2, são apresentadas as quantidades de equipamentos PET/CT em cada estado, durante o ano de 2016 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016). Dados mais recentes de PET/CT no Brasil são apresentados na Seção 4.7.1 deste trabalho, que aborda os custos desse equipamento no país.

Quanto à utilização de radioisótopos que são viáveis para ligação ao PSMA e para uso na técnica PET, os mais utilizados são: o Flúor-18 (^{18}F) e o Gálio-68 (^{68}Ga), de acordo com os diversos estudos publicados nos últimos anos abordando as vantagens e desvantagens de cada um no diagnóstico do câncer de próstata (JADVAR, 2015).

Tabela 2 – Quantidade de PET/CT por estado brasileiro

Estado brasileiro (UF)	Quantidades
AL	1
AM	2
BA	9
CE	4
DF	5
ES	2
GO	6
MA	3
MG	10
MS	3
MT	2
PA	3
PB	2
PE	5
PI	1
PR	4
RJ	13
RN	2
RO	1
RS	10
SC	4
SE	1
SP	42
TOTAL	135

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016.

No Brasil, o radiofármaco mais utilizado na técnica PET é o ^{18}F marcado com a fluordeoxiglicose (^{18}F -FDG), principalmente na área da oncologia para detecção, localização e estadiamento de tumores, diferenciação de tumores benignos e malignos, e para detectar metástases e recidivas decorrentes do câncer, inclusive para o de próstata (ROBILOTTA, 2006).

Esse trabalho é focado nos radioisótopos: ^{18}F e ^{68}Ga e nos radiofármacos ^{18}F -FDG e ^{68}Ga -PSMA-11, que são os mais utilizados na rotina da medicina nuclear em exames PET/CT, no Brasil e no mundo. O radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007, recentemente desenvolvido e que vem gerando interesse para produção e comercialização no Brasil, é abordado devido ao seu potencial como método de diagnóstico em PET.

Pelos estudos apresentados sobre o aumento dos casos de câncer de próstata no Brasil e no mundo, viu-se a importância do estudo dos radiofármacos utilizados para o diagnóstico deste tipo de câncer e que são abordados neste trabalho.

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho é investigar a utilização dos radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007 no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata por meio de exames PET/CT, bem como analisar as vantagens e desvantagens desses radiofármacos e sua viabilidade econômica no Brasil até o ano de 2050.

1.2 Motivação do trabalho

A motivação deste trabalho surgiu devido ao aumento da ocorrência de casos de câncer de próstata projetados pelo INCA para 2040. Para este horizonte, será necessário avaliar a viabilidade econômica e de produção, bem como as vantagens e desvantagens dos radioisótopos produzidos a partir do ^{68}Ga e do ^{18}F . Esses radioisótopos já vêm sendo utilizados para marcação de radiofármacos no diagnóstico do câncer de próstata, com o uso da técnica PET. Assim, este trabalho contribuirá de forma significativa no diagnóstico do câncer de próstata de forma eficaz, visando possibilitar um tratamento precoce e aumentar as chances de cura.

1.3 Organização da dissertação

Esta dissertação foi organizada e escrita de acordo com o Guia para Elaboração de Dissertações e Teses, instrumento oficial do Programa de Pós-graduação de Tecnologia Nuclear do IPEN/USP (IGAMI e VIEIRA, 2017).

No capítulo 1, é apresentada a introdução do trabalho, o objetivo e a organização geral desta dissertação.

No capítulo 2, é descrito o desenvolvimento do trabalho, apresentando a revisão bibliográfica relacionada aos aceleradores de partículas; ao histórico do ^{18}F , seus radiofármacos e produção no Brasil; ao histórico do ^{68}Ga , seus geradores e seus radiofármacos; e ao histórico do PET/CT.

No capítulo 3, são apresentados os materiais e métodos por meio de um resumo sobre o câncer de próstata e métodos de produção dos radionuclídeos: ^{18}F e ^{68}Ga ; e dos radiofármacos: ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA1007 e ^{68}Ga -PSMA-11. Também são apresentados os custos dos equipamentos que produzem os radionuclídeos, como gerador de ^{68}Ga , do ciclotron, do PET e, também, dos radiofármacos. São descritas, ainda, as etapas de desenvolvimento deste trabalho.

No capítulo 4, encontram-se os resultados da pesquisa.

No capítulo 5, estão as conclusões e trabalhos futuros.

Ao final, são fornecidas as referências bibliográficas utilizadas neste trabalho.

O ANEXO 1 apresenta a “Lei dos 60 dias”.

O ANEXO 2 apresenta a Emenda Constitucional Nº 49, de 8 de fevereiro de 2006.

O ANEXO 3 apresenta o Decreto nº 3.496, de 1º de junho de 2000.

O ANEXO 4 apresenta os dados do INCA, referentes aos casos diagnosticados de câncer no Brasil, no período de 2000 até 2020, por meio do sistema de Registros Hospitalares de Câncer (RHC).

O ANEXO 5 apresenta o trabalho: “Análise dos custos do procedimento PET-CT com ¹⁸F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil – 2012”.

O ANEXO 6 apresenta as Taxas de Mortalidade masculina e feminina por principais cânceres e a variação percentual de 1980 a 1995, no Brasil e em suas regiões.

O ANEXO 7 apresenta a Regulamentação dos Radiofármacos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste item do trabalho são apresentados os aspectos gerais da administração e produção de radiofármacos e os históricos: (a) do ^{18}F , dos aceleradores de partículas, de seus radiofármacos e sua produção no Brasil, (b) do ^{68}Ga , dos seus geradores e seus radiofármacos e (c) do PET/CT. Neste trabalho, destaca-se a importância dos radiofármacos mais frequentemente utilizados para o diagnóstico do câncer de próstata, que é o principal foco desta pesquisa.

2.1 Aspectos gerais da administração e produção de radiofármacos

Ao ser administrado a um paciente, o radiofármaco passa pelo mesmo processo que um fármaco comum: distribuição, metabolização e excreção. O processo de excreção pode ser tanto pela via renal, biliar ou outra, seguindo uma lei exponencial similar à do decaimento do radionuclídeo. Essa lei é chamada de tempo de meia-vida biológica, referente ao tempo que leva para que a quantidade de radiofármaco no organismo seja reduzida pela metade (OLIVEIRA et al., 2006).

No sistema biológico, para que o radiofármaco seja eliminado do organismo, é necessário que ocorra a combinação de dois processos: o decaimento radioativo e o processo biológico de eliminação. O tempo necessário para que o radionuclídeo diminua sua atividade pela metade e para que ocorra a eliminação biológica é denominado tempo de meia-vida efetivo (BRASIL, 2009b).

O tempo de meia-vida efetivo ideal deve minimizar a exposição do paciente à radiação e ser suficiente para obtenção e processamento das imagens. O cálculo do tempo de meia-vida efetivo é efetuado pela soma do inverso do tempo de meia-vida físico e do inverso do tempo de meia-vida biológico, representados na Equação (1). Para cada paciente, esse valor apresenta um resultado específico (OLIVEIRA et al., 2006).

$$\frac{1}{T_{ef}} = \frac{1}{T_{físico}} + \frac{1}{T_{biológico}} \quad (1)$$

Onde:

T_{ef} = tempo de meia-vida efetivo;

$T_{físico}$ = tempo de meia-vida efetivo físico;

$T_{biológico}$ = tempo de meia-vida biológico.

O radiofármaco deve ter afinidade com o órgão-alvo para que o processo de localização desse órgão seja rápido. A metabolização e excreção do radiofármaco devem ser eficientes para reduzir a dose de radiação absorvida pelo paciente e aumentar o contraste da imagem (OLIVEIRA et al., 2006).

Além disso, o radiofármaco precisa ser acessível aos Centros de Medicina Nuclear, ter baixo custo e ser facilmente produzido. Um fator limitante para a utilização de radiofármacos de meia-vida curta é a distância geográfica entre o fornecedor e o usuário (OLIVEIRA et al., 2006).

Existem dois aspectos fundamentais na produção de radiofármacos: a proteção radiológica e o trabalho com condições especiais de assepsia. O nível de risco para produzir um radiofármaco depende do tipo de radiação emitida e do tempo de meia-vida do radioisótopo utilizado (OLIVEIRA, 2010).

O processo de produção de radiofármacos necessita de um rigoroso controle para que não ocorra a contaminação cruzada (o produto é contaminado devido ao produto produzido no ciclo anterior), para que o operador tenha um menor grau de exposição e para que haja a eficácia do produto final. O controle de qualidade visa, portanto, a pureza radioquímica, a esterilidade, a pirogenicidade e a integridade da embalagem do produto final (OLIVEIRA, 2010).

A preparação do radiofármaco deve considerar importantes fatores como: eficiência do processo de marcação, estabilidade química do composto, condições físico-químicas da marcação, condições de armazenamento, radiólise e prazo de validade (SAHA e SAHA, 2010).

2.1.1 Tipos de preparações radiofarmacêuticas

Nas preparações prontas para uso, são utilizados radiofármacos formados por um radionuclídeo com meia-vida longa o suficiente para possibilitar a produção industrial e a distribuição do local de produção até o local de utilização. São fornecidos na sua forma final, prontos para uso, ou necessitando de operações simples como diluição ou reconstituição para a preparação de doses individuais,

conforme prescrito. Essas operações de diluição, reconstituição e o fracionamento das doses devem ser efetuadas em condições de higiene, e etiquetadas. Nas etiquetas, deve constar: a identificação do radiofármaco, a atividade, o prazo de validade e as precauções (RAKIAS e ZOLLE, 1996).

Os radiofármacos utilizados nas preparações feitas a partir de produtos semimanufaturados (conhecidos como "kits frios") são produzidos desta forma devido ao tempo de meia-vida curta dos radionuclídeos em sua composição, necessitando de um preparo imediato antes de serem administrados ao paciente (RAKIAS e ZOLLE, 1996).

O "kit frio" contém na sua formulação: o composto que será marcado, reagentes e outros excipientes na forma de liofilizado. Deve ser preparado numa atmosfera inerte de nitrogênio. A preparação do radiofármaco ocorre pela adição do radionuclídeo obtido a partir de um gerador (RAKIAS e ZOLLE, 1996).

Para ser ministrado ao paciente, a preparação do radiofármaco deve seguir as seguintes instruções, de acordo com o produtor: atividade necessária (medida em Curie – Ci), condições de marcação e precauções. Após a preparação deverá ser verificada a pureza radioquímica do radiofármaco (RAKIAS e ZOLLE, 1996).

Nos próximos itens deste trabalho são apresentados os históricos dos radioisótopos ^{18}F e ^{68}Ga , por meio dos quais são produzidos os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA1007 e ^{68}Ga -PSMA-11 utilizados para o diagnóstico, tratamento, estadiamento³ e acompanhamento de pacientes com câncer de próstata.

2.2 Histórico do flúor-18 e dos aceleradores, radiofármacos e produção

O flúor foi isolado pela primeira vez em 1886 pelo químico francês Ferdinand Frederick Henri Moissan (MOISSAN, 1886). Ele realizou a eletrólise do ácido fluorídrico (HF) com fluoreto ácido de potássio (KHF_2) obtendo o flúor na forma líquida. O flúor faz parte da família dos halogênios⁴, que são abundantes na natureza com exceção do flúor e do bromo que, em geral, não fazem parte de moléculas naturais. O flúor possui tamanho similar ao do hidrogênio, o que resulta

³ **Estadiamento:** é o processo que determina a localização e a extensão do câncer possibilitando avaliar o grau de disseminação, sendo fundamental para avaliação do tratamento do paciente.

⁴ **Halogênios:** são 6 elementos (flúor, cloro, bromo, iodo, astato, ununséptio) que fazem parte da família VIIA ou do grupo 17 na Tabela Periódica. Recebem essa denominação por serem formadores de diversos sais inorgânicos.

numa ligação C-F (carbono – flúor) semelhante à ligação C-H (carbono – hidrogênio) em toda molécula orgânica e também é o mais eletronegativo dos halogênios (VALLABHAJOSULA, 2007).

Os físicos John Douglas Cockcroft e Ernest Thomas Sinton Walton construíram o primeiro acelerador de partículas, no ano de 1930, chamado de Multiplicador de Voltagens. Seu funcionamento ocorria pela aceleração de prótons vindos da ionização de átomos de hidrogênio. Em 1931, o físico Robert Jemison Van de Graaff, construiu um gerador eletrostático, que acelerava partículas pesadas, como: prótons, íons, e partículas alfa. Esse acelerador se baseava no princípio de que um condutor carregado, quando colocado em contato com um segundo condutor oco, transfere o total da sua carga para este condutor. Nessa mesma época, foram construídos os aceleradores lineares - linac's (*linear accelerator*). Os aceleradores lineares utilizam uma sequência de eletrodos, que provoca uma aceleração na partícula de cada eletrodo (LUIZ, 2004).

Entre os anos 1930 e 1932, o físico Ernest Orland Lawrence construiu o primeiro acelerador circular, o cíclotron, apresentado na Figura 2. O cíclotron utiliza campos magnéticos intensos para manter a partícula em órbita, fazendo com que, a cada volta, ela seja acelerada (LUIZ, 2004).

Existem registros de que, no Brasil, o primeiro acelerador de partículas, conhecido como acelerador Van de Graaff, teria sido construído no ano de 1954, na Universidade de São Paulo (USP), pelo físico Oscar Sala. O primeiro gerador linac brasileiro foi construído em 1963, pelo físico Argus Fagundes Orique Moreira, no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF). Na USP, em 1970, outro linac foi instalado pelo físico José Goldemberg (CARUSO e SANTORO, 2000).

Há vários aceleradores cíclotrons no Brasil para a produção e pesquisa de radiofármacos. Em 1998, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN) da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) adquiriu o Cyclone 30, capaz de acelerar prótons entre 15 e 30 MeV. Além do cíclotron CV-28 adquirido em 1974 e do cíclotron RDS 111, que foi instalado em 2003 no Instituto de Energia Nuclear (IEN) da CNEN, sendo destinados principalmente para produção do iodo-123 (^{123}I) e do ^{18}F , conforme Tabela 3 e Figura 3 (LANDINI, 1994).

Figura 2 – Primeiro cíclotron de 11,43 cm construído pelo físico Ernest Orland Lawrence



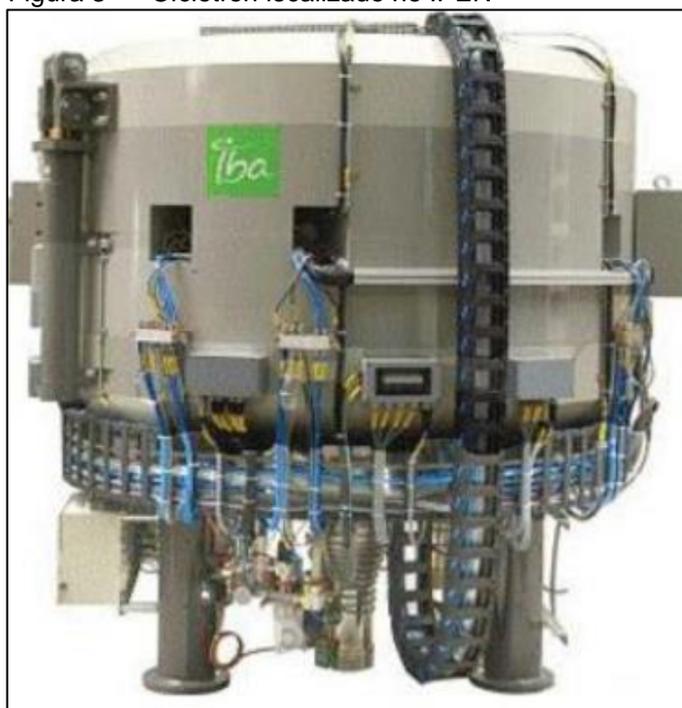
Fonte: LANDINI, L. M. S., 1994.

Tabela 3 – Tipos de aceleradores, suas partículas aceleradas e energias alcançadas

Aceleradores	Partículas	Energia
Cockcroft-Walton (1930)	prótons	500 KeV
Cockcroft-Walton (Fermilab – EUA)	íons	750 KeV
Van de Graaff (1931)	íons	1,5 MeV
Van de Graaff (atual)	íons	20 MeV
Linac (SLAC – EUA)	elétrons	20 GeV
Cíclotron (1932)	prótons	1,2 MeV
Cíclotron (IPEN – Brasil)	prótons	30 MeV
Síncrotron (1949)	elétrons	300 MeV
Síncrotron (Tevatron-Fermilab – EUA)	prótons	1 TeV
Síncrotron (LEP – CERN)	elétrons	104,5 GeV
Síncrotron (LHC – CERN - 2010)	prótons	7 TeV

Fonte: LUIZ, L. C. et al., 2011.

Figura 3 – Cíclotron localizado no IPEN



Fonte: INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2020.

O radionuclídeo ^{18}F possui características físicas e nucleares favoráveis para a sua utilização em exames PET: meia-vida de 109,7 min, 97% de decaimento β^+ e baixa energia máxima do pósitron emitido (635 keV) (JACOBSON et al., 2014). Por apresentar baixa energia do pósitron emitido, a sua penetração no tecido é reduzida, resultando em uma melhor resolução da imagem e possibilitando uma dose menor para o paciente (WAHL et al., 2011).

Por essas características, o ^{18}F é o radionuclídeo mais utilizado como marcador de radiofármacos destinados ao diagnóstico de câncer por meio da tecnologia PET, podendo avaliar sua extensão e acompanhar a evolução do tratamento desse paciente (CARVALHO e OLIVEIRA, 2017).

2.2.1 Histórico do radiofármaco ^{18}F -FDG

A 2-Deoxi-d-glicose (DG) foi primeiramente desenvolvida no ano de 1960, como um agente quimioterápico inibidor do uso da glicose em células cancerígenas. No ano de 1976, em Nova York, o Dr. Alfred P. Wolf e seus colegas do Laboratório Nacional de Brookhaven, em conjunto com os cientistas do Instituto Nacional de Saúde da Universidade da Pensilvânia, foram os primeiros a sintetizar

o radiofármaco ^{18}F -FDG para o estudo do metabolismo cerebral da glicose (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2010; FOWLER e IDO, 2002).

O radiofármaco ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, ligado ao radioisótopo ^{18}F , apresentando um comportamento similar ao da glicose e sendo facilmente captado por células com metabolismo glicolítico intenso, como as células tumorais (MOCHIZUKI et al., 2001). O ^{18}F -FDG apresenta a mesma biodistribuição da glicose no organismo, passando apenas pela primeira etapa da glicólise, o que resulta na formação da fluodeoxiglicose- ^{18}F -6-fosfato, acumulando no interior da célula e possibilitando a obtenção de imagens funcionais e metabólicas, que permitem a visualização da distribuição de glicose pelo organismo (FOWLER e IDO, 2002). Diversos tipos de câncer apresentam um aumento do mecanismo de utilização da glicose como fonte de energia, permitindo que esse radiofármaco seja muito preciso na diferenciação de lesões benignas e malignas (NGUYEN e BOUSCAREL, 2008).

A primeira síntese do ^{18}F -FDG, que ocorreu em 1976, foi realizada por meio de uma fluoração eletrolítica, pela adição de flúor radioativo na forma gasosa. Obteve apenas 8% de rendimento e o tempo de síntese foi de 2h. A partir de 1986, a síntese do ^{18}F -FDG foi evoluindo, quando Hamacher e sua equipe desenvolveram uma metodologia que aumentou em 30% o seu rendimento e reduzindo o tempo de preparo que era de 2h para 50min. Desde então, a síntese foi cada vez mais aperfeiçoada, tendo um rendimento superior a 70% em apenas 25 min (FOWLER e IDO, 2002).

O ^{18}F -FDG corresponde a cerca de 90% das pesquisas na detecção de neoplasias malignas (TREGLIA et al., 2014). Apesar das suas características favoráveis, esse radiofármaco possui limitações no diagnóstico de alguns tipos de tumores, além de ter uma alta captação em células inflamatórias e órgãos saudáveis, o que pode acarretar resultados falso-positivos. Devido a esses fatores, ao longo dos últimos anos, têm sido desenvolvidos novos antígenos⁵ e enzimas, com uma capacidade de ligação específica a receptores tumorais, com o objetivo de obter um diagnóstico mais específico para diferentes tipos de tumores (JACOBSON et al., 2014).

⁵ **Antígenos:** são partículas ou moléculas capazes de desencadear uma resposta imune, levando à produção de anticorpos.

2.2.2 Histórico do radiofármaco Na¹⁸F

Na década de 60, o Na¹⁸F foi introduzido na medicina nuclear por Blau e sua equipe, sendo aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) no ano de 1972. Foi utilizado em cintilografia óssea durante décadas (BLAU et al., 1962). Seu uso foi atualizado para a tecnologia PET, resultando em imagens altamente sensíveis na detecção de anomalias ósseas benignas ou malignas (GRANT et al., 2008; BRIDGES et al., 2007).

Para a produção do Na¹⁸F, são utilizados íons de fluoreto que se acumulam nos ossos, ocupando os lugares dos íons de hidroxila contidos na matriz óssea (COLE et al., 2014).

2.2.3 Histórico do radiofármaco Fluorometilcolina

HARA et al. (1998) propuseram a utilização da colina carbono-11 (¹¹C) para o diagnóstico de câncer de próstata em exames PET. A colina é um nutriente que pode ser obtido pela dieta alimentar, apresentando funções metabólicas ligadas à sinalização nervosa e ao transporte e metabolismo de lipídios. A colina faz parte da síntese de fosfatidilcolinas e de fosfolipídios que são constituintes essenciais da membrana celular. Sua utilização no diagnóstico do câncer de próstata ocorre devido ao aumento do metabolismo dos componentes da membrana celular pelas células tumorais, o que resulta numa maior absorção da colina em células tumorais da próstata (HARA et al., 1997; ZEISEL, 1981).

Primeiramente, a síntese de um análogo da colina foi feita utilizando-se o ¹¹C que, apesar de ser eficiente para detecção de tumores cerebrais e para carcinoma de próstata e esôfago, apresentou a desvantagem de ter uma meia-vida curta de 20 minutos, o que dificultou seu uso na rotina da medicina nuclear. Já a meia-vida mais longa do ¹⁸F levou a síntese de radiofármacos análogos da colina, entre esses o ¹⁸F-fluoroetilcolina (¹⁸FEC), o [¹⁸F] fluorometilcolina (¹⁸FCH) e o [¹⁸F]-colina (DEGRADO et al., 2003; KRYZA et al., 2008).

Durante cerca de 20 anos os radiofármacos ¹¹C-colina e ¹⁸F-FCH foram considerados o padrão para o diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, porém após a obtenção de melhores resultados utilizando o PSMA, então o ¹¹C-colina e ¹⁸F-FCH foram sendo substituídos por novos radiofármacos marcados com o antígeno PSMA (VIDEIRA et al., 2020).

2.2.4 Histórico do radiofármaco PSMA marcado com ^{18}F

Em 1995, o PSMA foi associado ao câncer de próstata, sendo amplamente estudado a partir de 2010 (TROVER et al., 1995; VIDEIRA et al., 2020). Em 2012, a Universidade John Hopkins desenvolveu o PSMA marcado com ^{18}F : ^{18}F -DCFBC (^{18}F -N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-fluorobenzyl-L-cysteine ^{18}F -DCFBC) que apresentou vantagens no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata, além de poder ser utilizado em clínicas distantes do local de produção, já que sua meia-vida é mais longa, em comparação com outros radioisótopos (PAYOLLA et al., 2019; NANABALA et al., 2016; CHO et al., 2012).

Visando aprimorar seus resultados, em 2015, uma segunda geração desse radiofármaco foi desenvolvida: o ^{18}F -DCFPyL (2- (3- {1-carboxi-5 - [(6- [^{18}F] fluoro-piridino-3-carbonil)] -amino] -pentil} -ureido) -pentanodioico) (ROUSSEAU et al., 2019).

No ano de 2016, o Hospital Universitário Heidelberg na Alemanha desenvolveu o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007, por meio de uma modificação na molécula PSMA-617 (GIESEL et al., 2016).

Em 2018, um estudo feito com os radiofármacos ^{18}F -DCFPyL e ^{18}F -PSMA-1007 obteve imagens excelentes, sendo que o ^{18}F -PSMA-1007 apresentou a vantagem de ser pouco excretado pela urina, favorecendo casos de recidiva local e metástase de linfonodos pélvicos. A vantagem do ^{18}F -DCFPyL é a baixa captação hepática, que ajuda na detecção de metástase hepática em estágios finais (GIESEL et al., 2018a).

Nesse mesmo ano, o ^{18}F -PSMA-1007 teve sua patente registrada pelo centro alemão de pesquisa em câncer, pela empresa *ABX Advanced Biochemical Compounds* (GIESEL et al., 2018a). Com o registro das patentes do ^{18}F -DCFPyL e do ^{18}F -PSMA-1007, os centros de produção de radiofármacos tiveram sua produção limitada, o que acabou afetando os estudos e pesquisas publicadas. Por isso, outros radiofármacos foram desenvolvidos para o diagnóstico e o estadiamento do câncer de próstata, entre eles o Al^{18}F -PSMA-11 e a Flucicovina (C).

O radiofármaco Al^{18}F PSMA-11 é obtido por meio da ligação iônica entre o ^{18}F e o alumínio (Al) e pela marcação direta com o PSMA-11. Esse radiofármaco pode ser utilizado para diagnóstico do câncer de próstata, embora existam poucos

estudos publicados. Em 2018, foi realizado um estudo visando a produção deste radiofármaco em larga escala (KERSEMANS et al., 2018).

A Flucicovina (^{18}F -FACBC), um análogo da L-leucina, é um aminoácido sintético, absorvido preferencialmente pelas células cancerígenas prostáticas e gliomas por aminoácidos especializados. A ^{18}F -FACBC é conhecida pelo nome comercial Axumin e foi aprovada pelo FDA em 2016. Estudos publicados nos últimos anos demonstram a eficácia deste radiofármaco em comparação com ^{11}C -Colina e ^{18}F -FCH. Algumas dessas vantagens são: sua biodistribuição, sua meia-vida mais elevada e uma baixa atividade de fundo na pelve e no abdômen (OKA et al., 2007). Em 2017, foi publicado um estudo que analisou os resultados da Flucicovina em PET/CT em quatro centros de medicina nuclear diferentes, demonstrando sua eficácia em detectar câncer de próstata recorrente, podendo ser localizado ou distante para valores diversos do PSA (BACH-GANSMO et al., 2017).

2.2.5 Produção dos radiofármacos ^{18}F no Brasil

No Brasil, o início da produção do ^{18}F -FDG ocorreu no ano de 1999 no IPEN, sendo utilizado para localização de tumores e para o estudo da viabilidade miocárdica (FELIX et al., 2006).

Inicialmente, o ^{18}F -FDG foi produzido no ciclotron fabricado pela empresa americana *The Cyclotron Corporation*, no modelo CV-28, sendo posteriormente substituído pelo Cyclone 30 da empresa belga *Ion Beam Applications* (IBA) (SCIANI, et al., 2000).

O IPEN passou a produzir o Na^{18}F em 2008, alguns anos após o início da produção do ^{18}F -FDG, para avaliar lesões ósseas e para detectar metástase óssea por meio da tecnologia PET, associada ou não à tomografia computadorizada (MUTARELLI, 2020).

Além do IPEN, segundo informações obtidas no site da CNEN, outras instituições ligadas a este órgão produzem esses radiofármacos como: o IEN que fica localizado no estado do Rio de Janeiro e produz o ^{18}F -FDG desde 2003, o Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN) em Belo Horizonte que desde 2008 iniciou a produção de radiofármacos e produz ^{18}F -FDG e o Na^{18}F e o Centro Regional de Ciências Nucleares do nordeste (CRCN-NE) que fica no Recife e produz desde 2009 o ^{18}F -FDG (CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA

TECNOLOGIA NUCLEAR, 2020; CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE, 2020).

Atualmente, diversas instituições do setor privado estão produzindo e comercializando esses radiofármacos, já que, desde 2006, a emenda constitucional nº 49 (ANEXO 2) excluiu do monopólio da união, a produção, comercialização e utilização dos radioisótopos com meia-vida igual ou inferior a 2 horas, para uso na medicina, na agricultura e nas indústrias. Isso possibilitou que diferentes estados do Brasil tivessem acesso aos radioisótopos (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2020b).

Segundo dados da CNEN, no Brasil, existem 484 serviços autorizados de medicina nuclear distribuídos por todo território nacional, sendo que apenas 10 produzem radioisótopos em aceleradores de partículas do tipo Cíclotron (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2022).

Um estudo de 2016 analisou a produção do ^{18}F -FDG no Brasil, pela CNEN, no período de 1998 a 2014. Segundo o autor, houve um aumento na produção deste radiofármaco a partir de 2002, atingindo o ápice de produção em 2010, com cerca de 12.548 doses produzidas somente nesse ano. No entanto, de 2010 para 2011 houve uma redução de 40%, que pode ser explicada pela entrada do setor privado, em especial no estado de São Paulo (PEREIRA, 2016).

Uma reportagem publicada no site Petronotícias no dia 26 de março de 2020 anunciou a produção do ^{18}F -PSMA-1007 pela primeira vez no Brasil. A matéria relata uma parceria entre a empresa Cyclobras, a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e o Hospital A. C. Camargo, que realiza pesquisas clínicas com esse radiofármaco, tendo como objetivo obter o registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), visando sua comercialização no país. As pesquisadoras citadas, Dra. Elba Etchebehere e Juliana Barbin Ciampi, explicam suas vantagens numa rotina de medicina nuclear e as vantagens para o paciente em comparação ao uso de outro radiofármaco (PETRONOTÍCIAS, 2020).

Em julho de 2020, a ANVISA analisou a documentação e as imagens clínicas de pacientes brasileiros, concedendo autorização de excepcionalidade para a produção do ^{18}F -PSMA-1007 no país. Em março de 2021 foi concedida para a empresa produtora de radiofármacos R2IBF do Rio de Janeiro, a primeira autorização para radiofármacos isentos de registro, regularizados mediante

notificação, seguindo a nova Resolução da Diretoria Colegiada (RDC-451) de 16 de dezembro de 2020 (R2IBF, 2022).

Em 2023, o CDTN-CNEN, obteve autorização da ANVISA para produção do radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007 com o nome comercial Radiopros®, visando atender as regiões de Belo Horizonte e Minas Gerais e posteriormente, demais regiões do país, já que atualmente, os estados de São Paulo e Rio de Janeiro são os únicos que têm a autorização para a produção deste radiofármaco (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR, 2023).

2.3 Histórico do Gálio-68, radiofármacos e geradores

Em 1871, Mendeleev previu a existência do Gálio, a partir de lacunas na Tabela Periódica, ou seja, faltava encontrar um elemento de massa atômica 69, que se comportasse como o alumínio, porém mais volátil. Então, em 1875, o gálio foi descoberto pelo químico francês Lecoq Boisbaudran, confirmando as propriedades previstas por Mendeleev (COX, 1994).

O Gálio faz parte do grupo III da Tabela Periódica, localizado entre o alumínio e o índio. Apresenta como isótopos naturais o ^{69}Ga , com uma abundância de 60,1% e o ^{71}Ga com uma abundância de 39,9%. Para uso na medicina nuclear por meio da técnica PET, tem-se o ^{68}Ga , conforme apresentado na Tabela 4 (LEDERER et al., 1967; VELIKYAN, 2005).

O ^{68}Ga apresenta meia-vida em torno de 68 minutos, seu decaimento ocorre por meio da emissão de pósitrons (89%) e de captura eletrônica (11%). Os pósitrons emitidos são partículas β^+ com energia de 1,92 MeV. Por ser um emissor de pósitron, o ^{68}Ga pode ser utilizado em PET, fornecendo imagens com qualidade e alta sensibilidade. O uso do PET com ^{68}Ga facilita o diagnóstico de uma doença que pode não ser detectada por Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) (HOFMAN et al., 2012).

Tabela 4 – Isótopos do ^{68}Ga , suas meias-vidas e modo de decaimento

Símbolo	Meia-vida	Decaimento
^{64}Ga	2,63min	CE p/ ^{64}Zn
^{65}Ga	15,2min	CE p/ ^{65}Zn
^{66}Ga	9,5h	CE p/ ^{66}Zn
^{67}Ga	3,26d	CE p/ ^{67}Zn
^{68}Ga	68min	β^+ p/ ^{68}Zn CE p/ ^{68}Zn
^{69}Ga		Estável
^{70}Ga	21,1min	p/ ^{70}Zn β^- p/ ^{70}Ge
^{71}Ga		Estável
^{72}Ga	14,1h	β^- p/ ^{72}Ge
^{73}Ga	74,87h	β^- p/ ^{73}Ge
^{74}Ga	8,1min	β^- p/ ^{74}Ge
^{75}Ga	2,1min	β^- p/ ^{75}Ge

Fonte: GREEN, M. A. e WELCH, M. J., 1989.

2.3.1 Histórico dos radiofármacos do ^{68}Ga

O ^{68}Ga tem como marcadores principais dois grupos de radiofármacos: o PSMA utilizado para o diagnóstico de câncer de próstata e os DOTA-peptídeos, utilizados principalmente para exames de investigação de cânceres neuroendócrinos. Dentre os DOTA-peptídeos têm-se três principais agentes: o DOTATOC, DOTATATE E DOTANOC (BOENO, 2014).

BANERJEE et al. (2010) realizaram uma análise de inibidores do PSMA baseados em ureia conjugado com o agente quelante HBED-CC radiomarcado com ^{68}Ga (^{68}Ga] PSMA-11), que demonstrou ter um potencial no diagnóstico do câncer de próstata por meio do PET. Foram propostos kits com formulações de reagentes liofilizados para marcação direta de peptídeos⁶ com ^{68}Ga em sistema não automatizado para DOTA-peptídeo e recentemente para o PSMA-HBED-CC. Esses kits apresentam a vantagem de minimizar a manipulação do radiofármaco e com isso diminuir o risco de contaminação e o tempo de produção, apresentando um menor custo e melhor efetividade (EBENHAN et al., 2015).

⁶ **Peptídeos:** uma biomolécula formada por dois ou mais aminoácidos. A ligação de peptídeos ocorre por meio de ligação química covalente denominada de ligação peptídica. Os peptídeos exercem diversas funções biológicas essenciais.

2.3.2 Histórico do PSMA marcado com ^{68}Ga

Após a descoberta do potencial diagnóstico do PSMA, muitos estudos desse antígeno marcado com o ^{68}Ga foram publicados a partir de 2010 (TROVER et al., 1995; VIDEIRA et al., 2020). Esses estudos demonstram seu potencial na detecção de recidivas e metástases do câncer de próstata (EDER et al., 2014; DIETLEIN et al., 2015).

O ^{68}Ga possui vantagens como seu tempo de meia-vida e a sua disponibilização por meio de geradores, o que permite a produção *in house*, ou seja, na própria clínica de medicina nuclear onde os exames serão realizados. Já como desvantagem, tem o custo elevado dos equipamentos e de toda a infraestrutura necessária para a sua produção desde 2016 (NANABALA et al., 2016).

Em 2012 foram publicadas as primeiras imagens PET utilizando o ^{68}Ga -PSMA-11, resultando em imagens de qualidade (AFSHAR-OROMIEH et al., 2012).

2.3.3 Histórico do gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

O ^{68}Ga é obtido por meio de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, que permite a disponibilidade imediata desse radioisótopo. Seu radionuclídeo “pai”, germânio-68 (^{68}Ge), possui uma meia-vida de 270,8 dias, garantindo ao gerador uma vida útil de aproximadamente 12 meses (GREEN e WELCH, 1989).

Um gerador de radionuclídeo funciona por meio da separação de dois radionuclídeos, formando um radionuclídeo “filho” do decaimento do radionuclídeo “pai”, sendo a meia-vida do “pai” maior que a meia-vida do “filho”. Após um determinado período, ambos alcançam um equilíbrio radioativo. O propósito do gerador é obter o radionuclídeo “filho” com alta pureza química, radioquímica e radionuclídica. A principal vantagem do radionuclídeo produzido em gerador é a sua disposição imediata, já que não é necessário um ciclotron ou um reator nuclear para sua obtenção (ROESCH e FILOSOFOV, 2010; SUZUKI, 2009).

Em 1960, o primeiro gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ foi descrito por meio da extração líquido-líquido, sendo então utilizado em humanos em 1963, por Anger e Gottschalk (ANGER e GOTTSCHALK, 1963). No final dos anos 1970, o ^{68}Ga era obtido por um processo bastante demorado, complexo e de baixo rendimento,

tendo assim seu uso reduzido. O processo nessa época se dava pelo ligamento do ^{68}Ga ao Ácido Etilenodiaminotetraacético (*Ethylenediamine tetraacetic acid* – EDTA). Novos agentes, como o Tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) para Tomografia Computadorizada e o ^{18}F para PET, passaram a ser mais utilizados que o ^{68}Ga . Somente em 2005, os geradores de ^{68}Ga voltaram a ser utilizados, devido ao desenvolvimento de geradores comerciais, conforme mostrado na Figura 4 (RAZBASH et al., 2005).

Existem vários geradores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ disponíveis comercialmente: na Rússia (Obninsk, Cyclotron Co. Eckert & Ziegler), na Alemanha (ITG Isotope Technologies), nos Estados Unidos (IGG100, Eckert & Ziegler), na África do Sul (iThemba Labs), entre outros, e alguns que estão sendo desenvolvidos na Europa, América do Norte e Ásia (VELIKYAN, 2014).

Figura 4 – Geradores comerciais de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$



Fonte: BRAMBILLA, T. P., 2013.

Por volta do ano 2005, a empresa Cyclotron Co., da Rússia, passou a comercializar um gerador de ^{68}Ga na forma catiônica livre $^{68}\text{Ga}^{3+}$, o que possibilitou a expansão de procedimentos com radiomarcadores para biomoléculas como peptídeos (RÖSCH, 2013).

Na medicina nuclear, o ^{68}Ga tem sido utilizado há mais de 50 anos, tendo destaque em pesquisas científicas por seu alto potencial de uso em diagnóstico de câncer de próstata (GABRIEL et al., 2007).

Em 2010, a Agência Internacional de Energia Atômica (em inglês, *International Atomic Energy Agency* – IAEA), declarou que os geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ teriam um impacto no diagnóstico PET na Medicina Nuclear tão importante quanto o gerador molibdênio-99 (^{99}Mo), $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ para a tomografia por emissão

de fótons únicos (em inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT*) (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2010).

2.4 Histórico dos métodos de diagnóstico de câncer de próstata por década no Brasil

Em 1980, foram feitas as primeiras publicações sobre a RM como método de diagnóstico por imagem utilizado nos casos de câncer de próstata, sendo amplamente usado desde 1990 (WESTPHALEN, 2012). Na década de 90, a RM com bobina endorretal era bastante promissora, não utilizava radiação e apresentava uma boa resolução espacial, porém, alguns estudos apresentaram resultados desanimadores para o estadiamento do câncer de próstata (BARONI, 2009).

Em 1980, outro método de diagnóstico por imagem foi desenvolvido, a ultrassonografia transretal, que permitia a visualização anatômica da próstata, possibilitando a realização de biópsias prostáticas em áreas com suspeitas de tumor (RIFKIN et al., 1990).

Embora estas técnicas de diagnóstico tenham sido mencionadas, elas não serão aprofundadas neste trabalho pelo fato de não serem o foco deste estudo.

Na década de 1980, o PET com ^{18}F -FDG começou a ser utilizado para obtenção de imagem metabólica do corpo humano, sendo evidenciada a diferença entre a imagem metabólica gerada por meio do PET e a imagem morfológica gerada por TC na avaliação de tumores. Como já citado neste trabalho, um avanço tecnológico permitiu a fusão de ambas as técnicas por meio do aparelho PET/CT no ano de 2001. No Brasil, a técnica PET começou a ser utilizada em 1998 com o ^{18}F -FDG, tendo os primeiros aparelhos PET/CT instalados no país em 2003 (SOARES JUNIOR, et al., 2010). A partir dessa data, no período de aproximadamente 18 meses, foram realizados cerca de 2.200 exames com aparelhos PET/CT, demonstrando seu potencial de diagnóstico (ROBILOTTA, 2006).

Em 1990, o diagnóstico do câncer de próstata, na maioria dos países, era realizado por meio do toque retal e da dosagem do PSA, sendo que a partir da utilização do PSA, observou-se um aumento da taxa de incidência de casos diagnosticados (CONCEIÇÃO et al. 2012). No Brasil, esses eram os métodos de

diagnóstico utilizados, como mostra um estudo que analisou a sobrevida geral de pacientes com câncer de próstata entre 1990 e 1994 no Hospital do Câncer I no estado do Rio de Janeiro. Nesse período, observou-se que a taxa de sobrevida era de 51%. Do total diagnosticado, 79% dos pacientes analisados se encontravam em estágio avançado da doença, 39% dos casos apresentavam nível de PSA acima de 40 ng/ml, lembrando que o limite é de 4 ng/ml, e 76% dos pacientes apresentavam resultados positivos pelo exame de toque retal, comprovando, assim, que a maioria dos pacientes eram diagnosticados já em estado avançado da doença (REBELO et al., 2001). Devido a diversos fatores já mencionados neste trabalho, estes são ainda os métodos de diagnóstico mais utilizados no Brasil.

Um estudo de 2013 contabilizou um aumento na quantidade de clínicas de medicina nuclear inscritas na CNEN. Em um período inferior a um ano, o número de clínicas passou de 64 para 72, demonstrando o potencial de crescimento e da aquisição de aparelhos PET no país para a realização de exames com o ^{18}F -FDG em oncologia. Por meio de questionários realizados entre agosto de 2011 e agosto de 2012 e com a colaboração de algumas dessas clínicas, deduziu-se que nesse período foram realizados aproximadamente 68 mil exames com o PET utilizando ^{18}F -FDG (OLIVEIRA et al., 2013).

Os primeiros exames PET no país utilizando o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 foram realizados somente em 2015 para o diagnóstico de câncer de próstata (PRADO JÚNIOR et al., 2018).

Em 2021, o grupo R2IBF Participações S/A especializado na produção de radiofármacos para PET/CT e que possui locações próprias nas seguintes cidades do país: Porto Alegre (RS), São José do Rio Preto (SP), Duque de Caxias (RJ) e em Curitiba (PR), concluiu as etapas de produção em escala comercial do ^{18}F -PSMA-1007. No entanto, essa empresa possui uma licença de excepcionalidade para essa produção apenas para o estado do Rio de Janeiro e pretende atender à demanda de estados do sudeste e nordeste do país (FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS, 2021).

Na Tabela 5, são apresentados alguns dos principais métodos de diagnóstico utilizados no Brasil, por década. Esses métodos ainda são utilizados no país de acordo com a disponibilidade do equipamento, sendo que o toque retal e o PSA são os mais utilizados.

Tabela 5 – Métodos de diagnóstico para o câncer de próstata desenvolvidos por década no Brasil

Década	Método de diagnóstico
1980	Ultrassom transretal, biópsia e Ressonância Magnética
1990	PSA, toque retal, PET com ^{18}F -FDG
2000	PET/CT com ^{18}F -FDG
2010	PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11
2020	PET/CT com ^{18}F -PSMA-1007

Fonte: BARONI, R. H., 2009; RIFKIN, M. D. et al., 1990; SOARES JUNIOR, J. et al., 2010; CONCEIÇÃO, M. B. et al. 2012; OLIVEIRA, M. C. et al., 2013; PRADO JÚNIOR, L. M. et al., 2018; FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS, 2021.

Para a realização do exame PSMA são utilizados radiofármacos oriundos de radionuclídeos, que já foram mencionados e que serão descritos no próximo capítulo. A utilização de cada um dos radionuclídeos para produção dos radiofármacos para o diagnóstico do câncer de próstata e as suas vantagens e desvantagens são discutidas ao longo do trabalho.

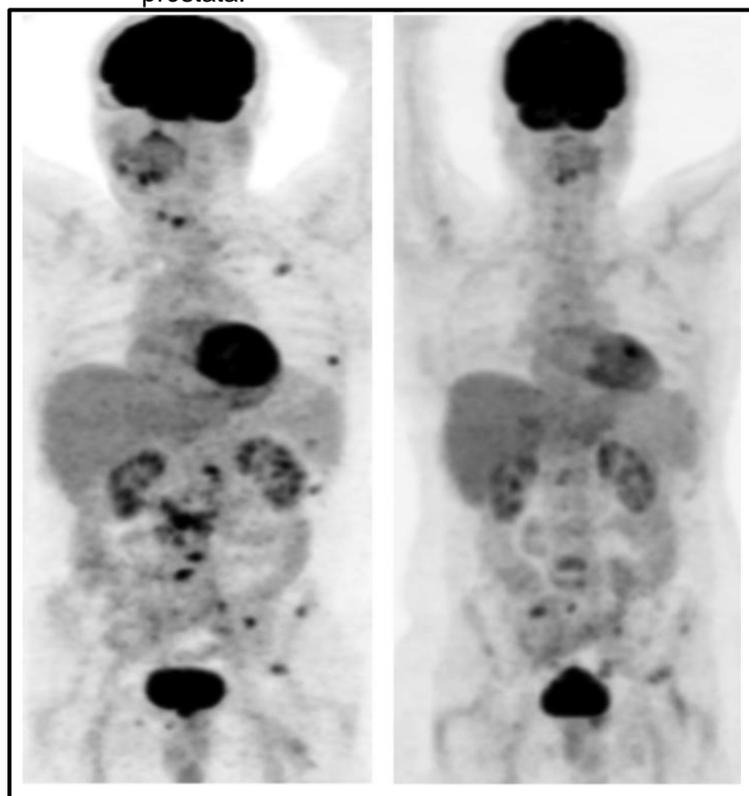
2.5 Histórico do PET/CT

Um grande avanço na área de diagnóstico por imagem ocorreu devido ao desenvolvimento de computadores no ano 1960. Após uma década de evolução, em 1970, na Universidade da Pensilvânia, David E. Kuhl e sua equipe desenvolveram a tomografia por emissão de fótons únicos (SPECT), enquanto Gordon L. Brownell e colaboradores do Hospital Geral de Massachusetts desenvolveram a técnica PET juntamente com Michael E. Phelps e colegas na Universidade da Califórnia em Los Angeles (ROBILOTTA, 2006).

A técnica PET utiliza radionuclídeos emissores de pósitrons como o ^{18}F e o ^{68}Ga . Os pósitrons reagem com os elétrons emitindo dois fótons com energia de 511 keV cada na mesma direção, porém em sentidos opostos em um detector circular que gera imagens tridimensionais. Esse sistema PET utiliza múltiplos detectores dispostos em círculo, sendo cada um destes ligados ao que se encontra na direção oposta (SAHA, 1998).

A imagem gerada possibilita a visualização e a distribuição do radiofármaco no organismo, em órgãos e tecidos, desempenhando assim um papel fundamental no diagnóstico clínico, como ilustrado na Figura 5 (SAHA, 1998).

Figura 5 – Imagem obtida por meio da tecnologia PET com ^{18}F -FDG em paciente com metástase do câncer de próstata.



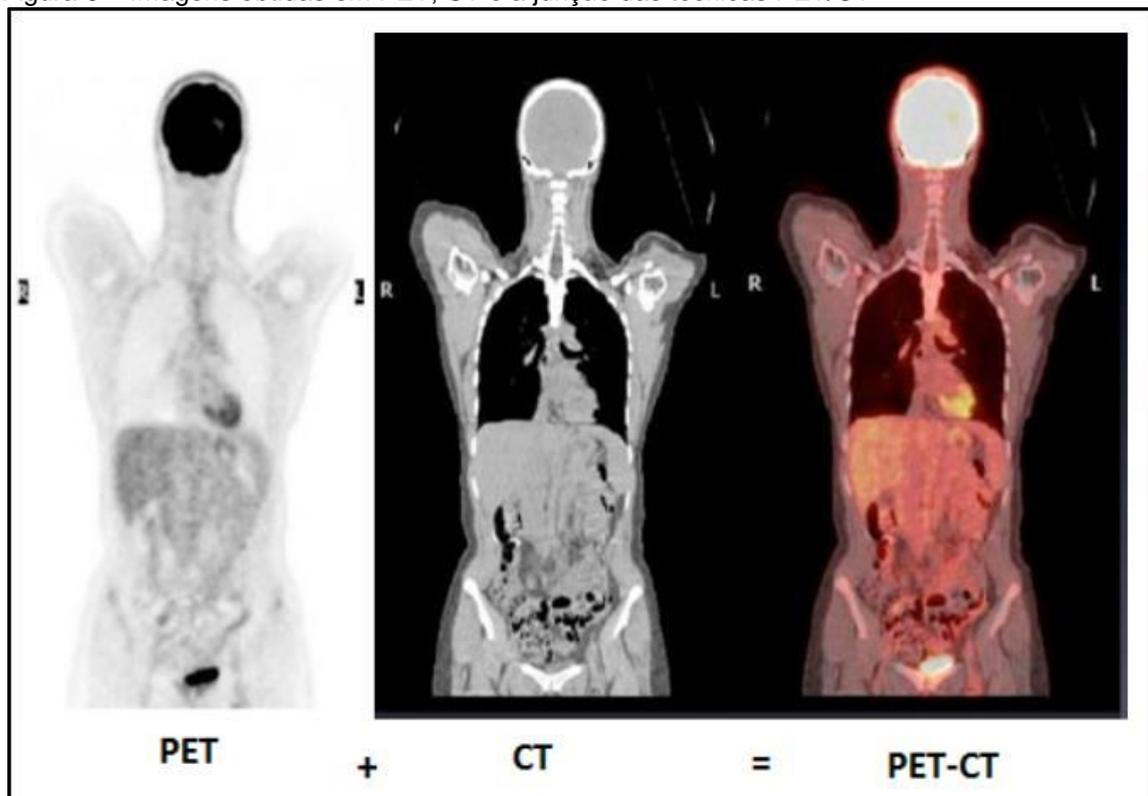
Fonte: JADVAR, H., 2016.

O primeiro aparelho de PET no Brasil foi instalado na cidade de São Paulo, no ano de 1998, no Serviço de Radioisótopos do Instituto do Coração (InCor) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (ROBILOTTA, 2006).

O primeiro radionuclídeo para PET produzido no Brasil foi o ^{18}F . A sua produção e distribuição ocorreu no ano de 1999 no Centro de Radiofarmácia (CR) do IPEN (ARAUJO et al., 2008).

Em 2002, o aparelho PET/SPECT que havia sido instalado no InCor em 1998 foi substituído por um tomógrafo dedicado ao PET. Até o ano de 2004, cerca de três sistemas combinados de PET/CT foram instalados em hospitais privados na cidade de São Paulo. A imagem gerada por um exame PET/CT é apresentada na Figura 6 (ROBILOTTA, 2006).

Figura 6 – Imagens obtidas em PET, CT e a junção das técnicas PET/CT



Fonte: CENTRO DE DIAGNÓSTICO MÉDICO, 2021.

O aparelho PET/CT é ilustrado na Figura 7 (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2011).

O ^{68}Ga apresenta meia-vida em torno de 68 minutos, seu decaimento ocorre por meio da emissão de pósitrons (89%) e de captura eletrônica (11%). Os pósitrons emitidos são partículas β^+ com energia de 1,92 MeV. Por ser um emissor de pósitron, o ^{68}Ga pode ser utilizado em PET, fornecendo imagens com qualidade e alta sensibilidade. O uso do PET com ^{68}Ga facilita o diagnóstico de uma doença que pode não ser detectada por Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) (HOFMAN et al., 2012).

Figura 7 – PET/CT instalado na Universidade Federal de Minas Gerais



Fonte: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2011.

O SUS incorporou o uso do equipamento PET/CT em 2014, porém com indicações restritas: para o estadiamento do câncer de pulmão, para a detecção de metástases hepáticas do câncer colorretal e para o estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas. Por ser um exame com alta sensibilidade, seu uso se faz necessário em casos de tumores agressivos, além desses cobertos pelo SUS. No entanto, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) tem uma maior cobertura para o uso de PET/CT, totalizando 10 indicações, incluindo câncer de mama, pescoço, cabeça e melanoma (CÂNCER NO BRASIL, 2019).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo, é apresentado um resumo do *status* da medicina nuclear no Brasil, do câncer de próstata e dos radiofármacos utilizados para o seu diagnóstico e seu estadiamento.

São inicialmente apresentados, de forma resumida, os métodos de produção dos radionuclídeos ^{18}F e ^{68}Ga ; e dos radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA1007 e ^{68}Ga -PSMA-11. Isto se faz necessário para uma comparação das vantagens e desvantagens tanto dos radionuclídeos como dos radiofármacos apresentados neste item do trabalho. Além disso, são descritas as etapas do desenvolvimento deste trabalho.

3.1 Medicina nuclear no Brasil

O Brasil faz pouco uso da Medicina Nuclear (MN), mesmo em comparação com outros países da América Latina. A Argentina ocupa a primeira posição, com 11,1 exames a cada mil habitantes. O Brasil realiza apenas 2,5 procedimentos a cada mil habitantes (DANTAS, 2014).

Pelo *ranking* mundial referente à quantidade de procedimentos em medicina nuclear, o Brasil ocupa a 25ª posição. O Canadá ocupa a liderança, realizando 64,6 exames, divididos a cada mil habitantes, seguido da Alemanha, com 34,1 e dos Estados Unidos, com 31,5 exames (DANTAS, 2014).

Em países desenvolvidos, a frequência do uso de diagnóstico em medicina nuclear é de 1,9% ao ano. Nos Estados Unidos, são feitos mais de 20 milhões de procedimentos em medicina nuclear por ano, e na Europa, cerca de 10 milhões, sendo 2 milhões desses procedimentos voltados para terapia. Na Austrália, são feitos 560.000 procedimentos por ano, sendo que 470.000 utilizam radioisótopos produzidos em reatores nucleares. O uso de radiofármacos para diagnóstico tem apresentado um crescimento de 10% ao ano nesses países (WORLD NUCLEAR ASSOCIATION, 2021).

De acordo com a SBMN, o panorama nacional da medicina nuclear indica que o Brasil movimentava cerca de R\$ 1 bilhão anualmente, com 120 mil

exames de PET/CT e 20 mil tratamentos realizados por ano, sustentando aproximadamente 8 mil empregos diretos e indiretos (MUTARELLI, 2020).

Os exames custeados pelo SUS são realizados em sua maioria (82%) por instituições privadas conveniadas (WORKSHOP RADIOFÁRMACOS, 2019).

Em 2022, haviam, 484 serviços de MN no Brasil, de acordo com a CNEN, sendo a maioria desses serviços privados, com ou sem fins lucrativos, e a minoria serviços públicos (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2022).

Existe uma demanda por esse serviço no país, com uma taxa de crescimento de 10% ao ano. Em 2008, foram realizados 310.209 exames, já em 2020, foram realizados 5.169.588 exames, demonstrando o potencial desse mercado (DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2021).

3.2 Casos de câncer no Brasil

Neste trabalho, como parte do desenvolvimento da pesquisa, foram levantados o número de novos casos de câncer no Brasil a partir de INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (2022a) e CÂNCER NO BRASIL (2019). Além disso, foram utilizados os dados de projeção para 2040, segundo SUNG et al. (2021b).

Com base nesses dados, foi possível estimar novos casos de câncer até 2050. Essa projeção foi realizada por meio da ferramenta Excel e da análise da curva de tendências, que reflete o passado, o presente e as possíveis tendências futuras.

3.2.1 Câncer de próstata

O câncer é definido cientificamente como uma neoplasia, sendo caracterizado pelo crescimento descontrolado de células que se diferenciam pela sua capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019).

As neoplasias são geradas por alterações em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que estão inativos em células saudáveis. Quando esses genes são ativados, se transformam em oncogenes que causam a malignidade das células. Essas células passam a ser consideradas tumorais, ou cancerígenas (SPENCE e JONHSTON, 2001).

O câncer continua progredindo no mundo todo, gerando um alto impacto na vida dos pacientes diagnosticados com essa doença. O Centro Internacional

para Pesquisa do Câncer (em inglês, *International Agency for Research on Cancer* – IARC) divulgou dados relatando que em 2018 houve 18,1 milhões de novos casos de câncer e 9,6 milhões de óbitos no mundo, devido a essa doença.

No Brasil, no início do século 20, foram tomadas as primeiras iniciativas para o controle do câncer, dando pouco enfoque à prevenção, concentrando-se apenas no diagnóstico e no tratamento da doença (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 1999).

Em 1921, a Reforma Carlos Chagas recomendava que os casos de mortes relacionadas ao câncer fossem notificados e devidamente lavrados em atestados de óbito, o que incentivou a elaboração das estatísticas de câncer no país. No entanto, somente em 1983, segundo o INCA, foi implantado o Primeiro Registro Hospitalar de Câncer no Brasil, seguindo as normas padronizadas pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) e pela IARC (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 1999).

Em 2000, o INCA foi designado por meio do Decreto Presidencial nº 3.496 (ANEXO 3) como a entidade competente para realizar "ações nacionais de controle do câncer". Desde então, o INCA tem sido reconhecido como uma referência nacional para a prestação de serviços oncológicos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2002).

O diagnóstico precoce é essencial, segundo a OMS, pois aproximadamente 1/3 dos casos de câncer podem ser curados se a doença for detectada e o tratamento específico for realizado (CORRÊA et al., 2012).

O câncer de próstata, considerado o segundo mais comum dentre os homens no Brasil, é responsável por cerca de 6% do total de mortes por câncer no mundo (ALVES et al., 2019). Essa doença é frequentemente associada à terceira idade, uma vez que a maioria dos diagnósticos ocorre em homens a partir dos 65 anos. (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010).

A próstata é uma glândula masculina localizada entre a bexiga e o reto, ligada à produção do sêmen, líquido que contém os espermatozoides responsáveis pela reprodução e fertilidade (BRUNNER e SUDDARTH, 2006).

Esse tipo de câncer pode ser detectado precocemente, porém na maioria dos casos, o diagnóstico ocorre em estágios avançados, o que compromete um bom prognóstico da doença (SROUGI, 2003).

Os métodos iniciais de diagnóstico mais utilizados para o câncer de próstata incluem o exame de toque retal e a dosagem do PSA. Após essas avaliações primárias, caso haja alguma suspeita, são realizados exames complementares de imagem e biópsia prostática transretal. O exame de toque retal avalia o tamanho, a forma e a consistência da próstata para verificar a presença de algum nódulo, porém esse exame apresenta limitações, já que só é possível apalpar a lateral e a porção posterior da próstata, além de haver uma grande resistência dos pacientes a esse tipo de exame (NAGLER et al., 2005).

Por outro lado, quando o exame de PSA apresenta nível elevado no sangue é considerado um indicador para algumas doenças da próstata, entre elas, o câncer. No entanto, dado que seus níveis podem ser elevados em outras condições patológicas, conforme mencionado anteriormente, isso pode resultar em resultados falsos positivos e conduzir a biópsias que podem ser desnecessárias (WOLF et al., 2010).

Já o PSMA sendo utilizado como um método de diagnóstico para o câncer de próstata tem apresentado ótimos resultados e desempenha um papel importante na avaliação do nível da malignidade do tumor (HILLIER et al., 2009).

No próximo item, os radionuclídeos e os radiofármacos utilizados para o diagnóstico do câncer de próstata são devidamente abordados.

3.3 Processo de produção do radionuclídeo ^{18}F e dos radiofármacos ^{18}F -FDG e ^{18}F -PSMA-1007

A produção do ^{18}F ocorre pelo bombardeamento do oxigênio-18 com feixes de prótons em um acelerador de partículas do tipo ciclotron, que é um acelerador do tipo circular, onde o feixe percorre uma trajetória curvilínea sendo acelerado a cada volta. Para a produção do ^{18}F é necessário utilizar água enriquecida com oxigênio-18 (CARVALHO e OLIVEIRA, 2017; COLE et al., 2014; LUIZ et al., 2011).

3.3.1 Produção do ^{18}F em acelerador de partículas e ciclotron

Os radioisótopos utilizados na produção de radiofármacos podem ser produzidos em aceleradores de partículas ou ciclotrons, conforme já mencionado.

Atualmente, no Brasil, existem 14 cíclotrons produzindo radioisótopos. Como consequência do aumento do número de aceleradores cíclotrons no Brasil, após a quebra do monopólio em 2006 (para radionuclídeos de meia-vida superior a 2 horas), os cíclotrons foram contemplados pela Norma CNEN NN 6.11⁷, intitulada “Requisitos de Segurança e Proteção Radiológica em Instalações Produtoras de Radioisótopos com Aceleradores Cíclotrons”. Essa norma abrange o licenciamento e o controle dessas instalações nas etapas pré-operacionais, operacionais e de descomissionamento. A CNEN, por meio dessa norma, alinha os padrões nacionais aos padrões mais modernos utilizados internacionalmente para o licenciamento de instalações nucleares e radioativas (COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR, 2020a).

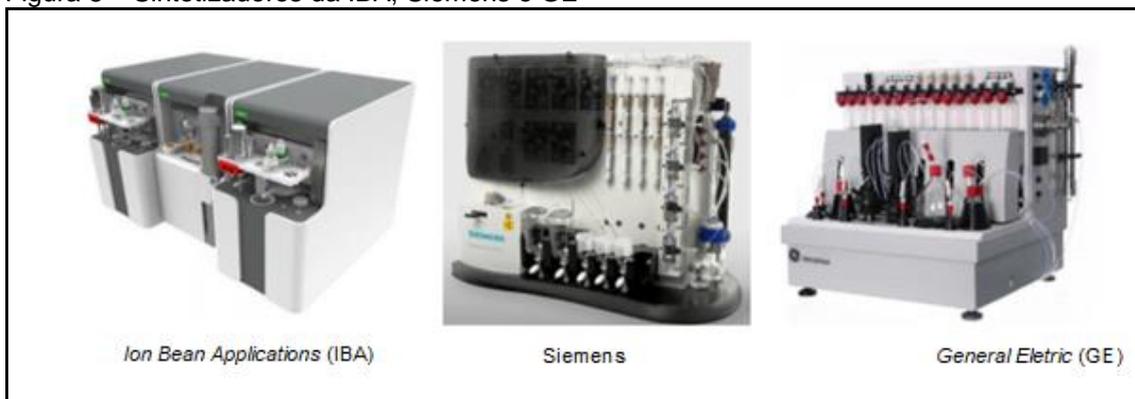
3.3.2 Produção do radiofármaco ¹⁸F-FDG

Após a produção do ¹⁸F em cíclotron, é necessário um processo de síntese para a obtenção do radiofármaco. Por questões de proteção radiológica e rendimento da produção, a síntese do ¹⁸F-FDG tem sido feita por meio de módulos de síntese automática. Esses módulos são colocados em células blindadas, atendendo às Boas Práticas de Fabricação (BPF) e seguindo o protocolo de proteção radiológica (INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2004).

No Brasil, existem diversos equipamentos utilizados para a síntese desse radiofármaco, o *Fastlab*®, da empresa *General Electric (GE) Healthcare*; o *Synthera*®, da empresa IBA Molecular; e o *Explora FDG*®, da Siemens, como pode ser visto por meio da Figura 8. Os equipamentos da *GE Healthcare* são os mais utilizados no país, equivalendo a 64% do total, seguido dos equipamentos da IBA Molecular, com 21% do total (VIDEIRA, 2014).

⁷ **Comissão Nacional de Energia Nuclear. Norma CNEN-NN-6.11.** Disponível em: <<http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm611.pdf>>. Acesso em: 12 mar. 2021.

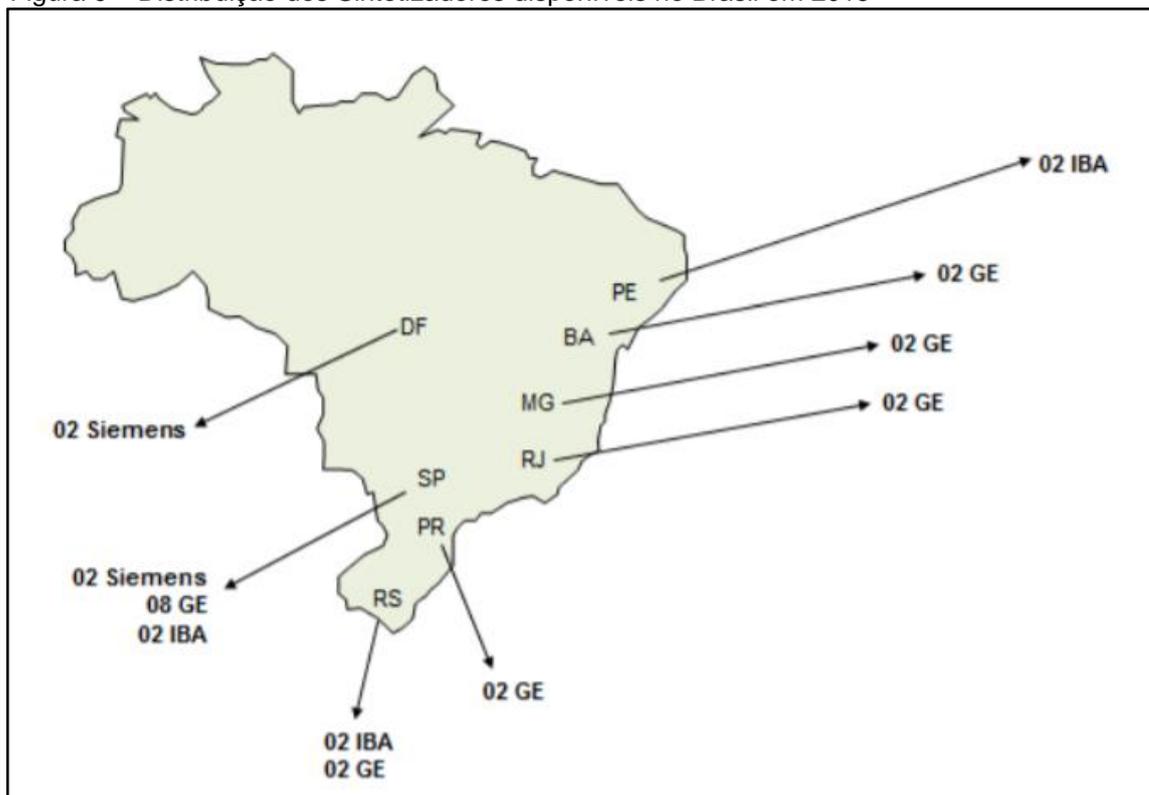
Figura 8 – Sintetizadores da IBA, Siemens e GE



Fonte: VIDEIRA, H.S., 2014.

Na Figura 9, é apresentada a distribuição desses sintetizadores no país (PRADO, 2015).

Figura 9 – Distribuição dos Sintetizadores disponíveis no Brasil em 2015



Fonte: PRADO, M. D. F., 2015.

Após as etapas de sínteses serem concluídas, é necessário realizar o processo de fracionamento e distribuição das doses. Esse processo pode ocorrer nas unidades produtoras de radiofármacos, nas radiofarmácias centralizadas e nas radiofarmácias localizadas nos centros de medicina nuclear. O fracionamento pode

ocorrer de forma manual ou automatizada e deve levar em consideração os seguintes aspectos (VIDEIRA, 2014):

- número de clientes;
- multidoses ou unidoses;
- tempo de entrega do radiofármaco ao destino;
- amostras do lote produzido para controle de qualidade.

Para atender à demanda do radiofármaco é necessário um conhecimento e planejamento dessa etapa de fracionamento, já que existe um limite na capacidade do acelerador em produzir o radioisótopo desejado (VIDEIRA, 2014).

O ciclotron da GE, por exemplo, tem a capacidade de produzir de 12 a 15 doses por rodada de produção. Uma vez que cada rodada leva em média 2 horas, é possível executar consecutivas rodadas sem perda de tempo (GENERAL ELECTRIC, 2021).

É necessário que o radiofármaco produzido atenda às Boas Práticas de Controle de Qualidade (BPCQ). Para garantir esse processo, são realizados testes que assegurem sua qualidade. Esses testes devem ser feitos rapidamente no caso de radiofármacos utilizados em PET, já que a sua meia-vida é mais curta (VIDEIRA, 2014).

Depois de concluídos todos os testes e a aprovação do lote, os clientes são informados da disponibilidade do radiofármaco e o transporte é feito seguindo as exigências da Norma CNEN NE 5.01⁸ referente ao “transporte de materiais radioativos”. A maioria dos transportes ocorre por meio aéreo ou terrestre (VIDEIRA, 2014).

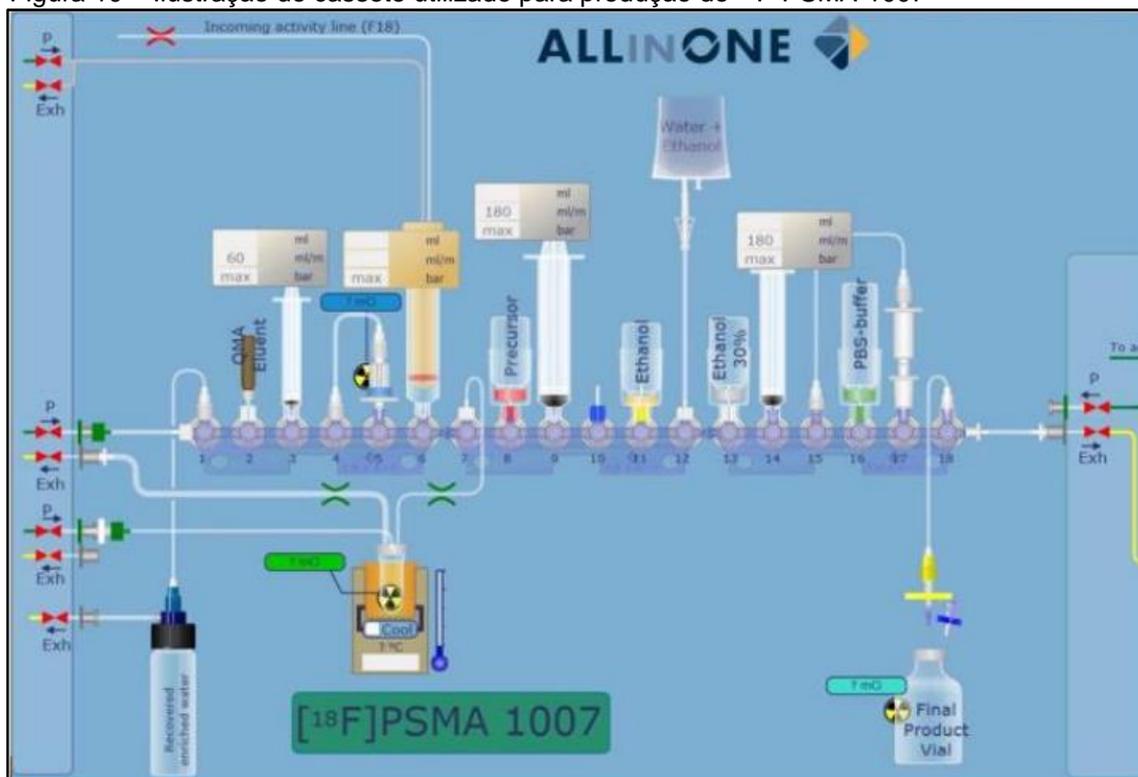
3.3.3 Produção ¹⁸F-PSMA-1007

Após o desenvolvimento do ¹⁸F-PSMA-1007 em 2016, os pesquisadores passaram a aprimorar sua radioossíntese, visando obter um maior rendimento. A síntese do ¹⁸F-PSMA-1007 começa da mesma forma que a do ¹⁸F-FDG, ou seja, pela produção do radioisótopo ¹⁸F por meio do acelerador

⁸ **Comissão Nacional de Energia Nuclear. Norma CNEN-NN-5.01.** Disponível em: <http://appasp.cnen.gov.br/seguranca/normas/pdf/Nrm571.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2021.

cíclotron. Ao término da irradiação, a solução de ^{18}F é encaminhada para o local de produção do radiofármaco. O método de síntese é automatizado e utiliza precursores que são moléculas semelhantes ao produto final, e por meio de uma substituição nucleofílica direta, a ligação do ^{18}F forma o ^{18}F -PSMA-1007, conforme a Figura 10 (WERLANG, 2020).

Figura 10 – Ilustração do cassete utilizado para produção do ^{18}F -PSMA-1007



Fonte: TRASIS, 2019.

No Brasil, foi publicado um estudo em 2020 sobre o desenvolvimento e as metodologias analíticas para o controle de qualidade na produção do ^{18}F -PSMA-1007, atendendo aos padrões exigidos pela ANVISA (WERLANG, 2020).

Em 2020, o Instituto do Cérebro (INCER) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) se tornou a primeira instituição credenciada pela ANVISA para realizar e comercializar o exame PET/CT com o ^{18}F -PSMA-1007 no Brasil, uma conquista bastante comemorada pela coordenadora do Centro de Produção de Radiofármacos do Instituto, Louise Hartmann que destaca a produção desse radiofármaco no país como um grande avanço para a Medicina Nuclear (OSUL, 2020).

A produtora de radiofármacos R2IBF, fundada em 2019, com o apoio da agência de fomento de investimentos vinculada ao governo de São Paulo, a Agência Paulista de Promoção de Investimentos e Competitividade (INVESTSP), pretende investir R\$ 35 milhões na construção da sua quinta fábrica no Brasil, na região de Mogi das Cruzes no estado de São Paulo, visando produzir o ^{18}F -FDG e o ^{18}F -PSMA-1007 a partir de 2023. Com esta produção, serão atendidas clínicas e hospitais situados na cidade de São Paulo e municípios localizados até um raio de 200 km da capital paulista (PANORAMA FARMACÊUTICO, 2021).

3.4 Processo de produção do radionuclídeo ^{68}Ga e do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11

Para obter o ^{68}Ga , é utilizado um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Como esse sistema de produção é baseado no decaimento do radionuclídeo “pai” para o radionuclídeo “filho”, primeiramente é necessário produzir o radionuclídeo “pai” (^{68}Ge) por meio de um ciclotron, como mencionado anteriormente (ZORRILLA e ARENCIBIA, 2012).

3.4.1 Produção do ^{68}Ga em geradores

Conforme já explicado, o radionuclídeo “pai” (^{68}Ge) possui uma meia-vida de 270,8 dias, garantindo ao gerador uma vida útil de aproximadamente 12 meses (GREEN e WELCH, 1989).

No método de produção por geradores é necessário efetuar a separação do radionuclídeo “pai” do radionuclídeo “filho” pelo método de cromatografia, utilizando materiais orgânicos ou inorgânicos, por meio de troca iônica. Como resultado, um dos radionuclídeos fica retido na coluna e o outro radionuclídeo pode ser retirado por eluição⁹ por meio de solventes específicos (OSSO e KNAPP, 2011).

O gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ funciona por um sistema de equilíbrio do tipo secular devido ao tempo de meia-vida do “pai” ser bem maior que o tempo de meia-vida do “filho” (mais de 100 vezes) (SAHA, 1998).

No equilíbrio secular, durante as muitas meias-vidas do “filho”, a atividade do “pai” não diminui de maneira que se possa calcular. A atividade do

⁹ **Eluição:** é o processo realizado por meio da passagem do eluente (solvente) pela coluna do gerador para realizar a retirada do radionuclídeo filho do sistema do gerador.

^{68}Ga aumenta, alcançando 50% no tempo de uma meia-vida. No tempo de três meias-vidas (3,4 horas), apresenta 88% da atividade máxima. É possível realizar uma eluição a cada 3,5 horas para obter cerca de 90% da radioatividade máxima, o que equivale de 3 a 4 eluições diárias (ROESCH e RISS, 2010; DASH e CHAKRAVARTY, 2019).

Os geradores, após determinados períodos de uso, apresentam um aumento na concentração de contaminantes, o que pode diminuir a eficácia da eluição. Técnicas de purificação do eluído podem ser realizadas para aumentar a pureza e diminuir a concentração de contaminantes (ZORRILLA e ARENCIBIA, 2012).

Comparados a outros sistemas de produção, como ciclotrons ou reatores nucleares, os geradores têm vantagens como tamanho e prazo de utilização. Isso porque eles são pequenos, fáceis de transportar e podem ser usados em locais distantes de reatores ou ciclotrons. Além disso, dependendo do tipo de produto gerado, podem ser utilizados por semanas a anos. (FERREIRA e MARQUES, 2012).

No ano de 2012, o Grupo RPH CENTRAL PHARMA, uma empresa privada, que oferece serviços ligados à Medicina Nuclear no Brasil, firmou uma parceria com a *Isotope Technologies Garching GmbH* (ITG), uma subsidiária da empresa alemã *Isotopen Technologien München AG* (ITM), para geradores de ^{68}Ga . Segundo o site do grupo RPH, atualmente o Brasil possui a terceira maior base de geradores de ^{68}Ga no mundo, sendo fornecidos pela parceria RPH-ITG. Sob uma resolução da ANVISA, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n. 70/14 em 2015, a ITG submeteu um dossiê de registro do gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, que tornou esse gerador adequado às normas brasileiras e o único para comercialização no país (RPH CENTRAL PHARMA, 2017).

No mundo, existem atualmente diversos geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ comercialmente disponíveis, sendo a maioria de seus distribuidores localizados na Rússia, nos Estados Unidos e na África do Sul, além de alguns na Europa, na América do Norte e na Ásia (VELIKYAN et al., 2014).

Como já foi citado anteriormente, um gerador pode ser utilizado por até um ano, sendo viável em clínicas e hospitais que utilizam o aparelho PET/CT na rotina diária (DECRISTOFORO et al., 2007). Um gerador pode realizar de 3 a 4

eluições diárias. A Tabela 6 mostra a vida útil e a quantidade de eluições de alguns modelos de geradores disponíveis.

Tabela 6 – Durabilidade e quantidade de eluições dos geradores $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ comercialmente disponíveis no Brasil e no mundo

Fabricante	Vida útil	Quantidade de eluições
<i>Eckert and Ziegler</i>	1 ano	300
<i>Cyclotron Co</i>	1 ano	300
<i>IThemba</i>	1 ano	200
<i>ITG</i>	1 ano (estimado)	400

Fonte: CYCLOTRON CO, 2016; ECKERT ZIEGLER, 2016; ITG, 2016; ITHEMBA, 2016; VELIKYAN, I. et al., 2014.

Ao realizar somente uma eluição por semana, em um gerador $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ de 50 mCi, a atividade gerada será de 1850 MBq ao longo da semana. Caso sejam realizadas duas eluições ao dia, durante cinco dias na semana, a atividade será de 185.000 MBq (SANTOS, 2022).

Atualmente, no Brasil, a aquisição de geradores de ^{68}Ga é possível somente por meio de importação, devido aos seus custos elevados e à sua vida útil limitada a um ano. Por essas razões, a utilização desses geradores é restrita em algumas instituições. Como uma solução alternativa, uma proposta de sistema de aluguel sob demanda foi apresentada por uma radiofarmácia centralizada, cumprindo a regulamentação de radioproteção exigida pela CNEN. Nesse modelo, o gerador é entregue no local de interesse, onde a marcação do radiofármaco é realizada.

Um estudo conduzido por DA SILVA e NASCIMENTO (2020) avaliou a viabilidade desse serviço, demonstrando que o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11, produzido em um gerador itinerante, atendeu aos padrões de controle de qualidade estabelecidos. Concluiu-se que, se o gerador for transportado e armazenado de acordo com as normas exigidas, essa abordagem pode representar uma opção viável e de baixo custo para as instituições de saúde utilizarem o radiofármaco no diagnóstico e estadiamento do câncer de próstata. Em caso de não utilização, o gerador pode ser devolvido à instituição de origem.

Os radionuclídeos de origem metálica, como o ^{68}Ga , necessitam da utilização de um agente quelante, devido à sua propensão em se ligar a proteínas

séricas, como a transferrina. Essa característica pode resultar no acúmulo desses radioisótopos em ossos, medula óssea e mucosa gastrointestinal, que são órgãos radiosensíveis (VELIKYAN, 2005).

A - Agentes quelantes

O agente quelante é um íon ou uma molécula neutra que contém um par de elétrons que podem ser doados, formando um par de íons com um metal. Um agente quelante contém um ou mais ligantes que podem doar um par de elétrons livre (VALLABHAJOSULA, 2009).

A utilização prévia de um agente quelante bifuncional ligado covalentemente à molécula alvo ocorre diretamente ou por meio de um ligante modificador de farmacocinética. A escolha do agente quelante bifuncional deve possuir algumas características específicas para que seja considerado ideal e depende da natureza e do estado de oxidação do radiometal utilizado (LIU, 2008).

Normalmente, são utilizados anticorpos e peptídeos modificados para que o agente quelante possa ser inserido em sua estrutura, possibilitando sua ligação ao radioisótopo (WEINER e THANKUR, 2002).

Ao longo dos anos, foram desenvolvidos diversos agentes quelantes como o DOTA, o NOTA e o DOTATOC. Peptídeos ligados ao DOTA e marcados com o ^{68}Ga , como o DOTATATE, DOTATOC e DOTANOC são utilizados principalmente em tumores neuroendócrinos. Além desses agentes citados, o agente quelante HBED-CC (N,N'-bis[2-hidroxi-5-carboxiethyl]benzil]etilenodiamina-N,N'-ácido diacético) pode ser marcado com facilidade com o ^{68}Ga e ser facilmente ligado com anticorpos (EDER et al., 2008; EDER et al., 2010). Foi demonstrado por LIU (2008) a natureza lipofílica do HBED-CC, o que favorece a ligação ao receptor PSMA.

Existem diversos estudos sobre a utilização do agente quelante HBED-CC conjugado com o PSMA radiomarcado com ^{68}Ga , resultando em imagens PET eficientes para o diagnóstico do câncer de próstata (SPANG et al., 2016).

Devido às características desfavoráveis no uso de anticorpos, como sua dificuldade de penetração na microvasculatura do tumor, foram desenvolvidas moléculas inibidoras de PSMA baseadas em ureia. Esses inibidores baseados em ureia são peptídeos com baixo peso molecular, compostos por aminoácidos ligados

por meio do grupamento R-amino e uma ureia (TANG et al., 2003; MARESCA et al., 2009).

B - Inibidores de PSMA

BANERJEE et al. (2010) analisaram dois tipos de compostos, com diferenças estruturais na região de ligação do inibidor do PSMA baseado em ureia (estrutura básica - Glu-NH-CO-NH-Lys), com um agente quelante e marcados com ^{68}Ga . Os resultados obtidos foram promissores para seu uso no diagnóstico do câncer de próstata por meio do PET, no entanto, o inibidor de PSMA baseado em ureia mais utilizado em PET é o PSMA-HBED-CC, conhecido como o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 (EDER et al., 2012).

3.4.2 Produção do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11

A produção do ^{68}Ga -PSMA-11 começa pela obtenção do radionuclídeo ^{68}Ga por meio de um gerador. Para a produção deste radiofármaco podem ser utilizados módulos de síntese automatizados, semiautomatizados e módulos de síntese não automatizados, que são mais demorados. Recentemente, foi desenvolvido o módulo de síntese por meio de um “kit frio” estéril (CALDERONI et al., 2020).

Um “kit frio” é uma formulação que contém o composto a ser marcado, juntamente com outros reagentes necessários para a reação, além de alguns excipientes. Os componentes são apresentados na forma liofilizada, em uma atmosfera inerte de nitrogênio, para a produção do radiofármaco. A utilização desse kit necessita da adição do radionuclídeo, conforme a Figura 11 (OLIVEIRA et al., 2006).

Figura 11 – modelo de “kit frio” estéril para preparação do ^{68}Ga -PSMA-11



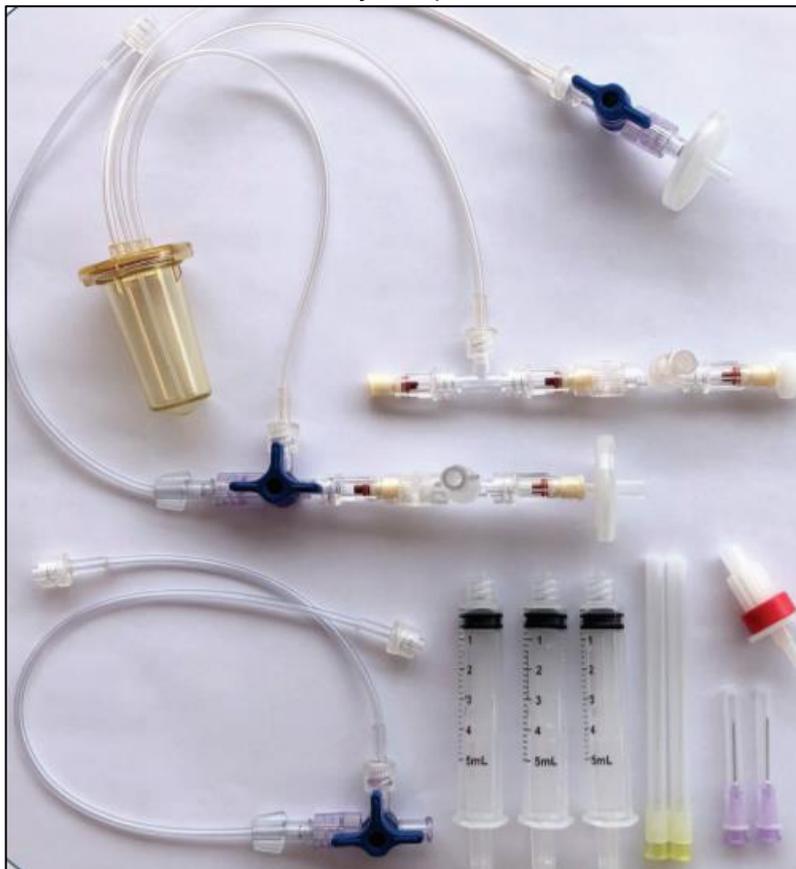
Fonte: ILLUMET, 2021.

Existe no mercado uma quantidade considerável de dispositivos automatizados e semiautomatizados para marcação de moléculas com o ^{68}Ga . Esses dispositivos apresentam alguns métodos em comum, como a eluição do gerador; a pré-concentração/pré-purificação do eluato do gerador, por meio de uma resina de troca catiônica ou aniônica; e os sintetizadores baseados em cassetes esterilizados e descartáveis, conforme apresentado na Figura 12 (VELIKYAN et al., 2014).

Além disso, a regulamentação dos radiofármacos é necessária e é apresentada no APÊNDICE A.

No Brasil, o grupo RPH é o fabricante de reagentes liofilizados comercialmente disponíveis para marcação com ^{68}Ga : o DOTATAC e o PSMA. O kit para o PSMA dessa produtora é composto por quatro frascos que utilizam a tecnologia *one step* (apenas uma etapa). Para essa tecnologia, o gerador é eluído diretamente em um frasco de peptídeo recém-reconstituído numa solução tampão. A vantagem desse kit é a rapidez e a simplicidade do processo, além de uma maior atividade disponível para administração nos pacientes. Por não possuir uma etapa de purificação durante esse processo, é importante realizar uma lavagem prévia no kit que garanta a eliminação de ^{69}Ga e outros metais que geram impurezas no produto final (SANTOS, 2022).

Figura 12 – Modelo de cassete de um sistema integrado de eluição do gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ para uso em conjunto com o módulo de marcação específico



Fonte: MMCONEX, 2021.

Além do processo de eluição de forma direta com uso de kits *one step*, o processo de eluição de radiofármacos com ^{68}Ga pode ser feita em módulos de marcação. No entanto, esse método possui uma série de etapas que leva a um tempo maior de preparação e gera uma atividade inferior em comparação ao uso dos kits *one step*, que como descrito anteriormente é mais vantajoso (SANTOS, 2022)

O kit de PSMA da fabricante RPH é comercializado pelo nome ILLUCIX®, por meio de uma concessão de excepcionalidade que foi emitida pela ANVISA no ano de 2021 (SANTOS, 2022). De acordo com a bula desse kit de preparo para a injeção do ^{68}Ga -PSMA-11, a posologia é calculada de acordo com a atividade média recomendada para um paciente adulto, que é de 1,8 a 2,2 Mbq (0,05 a 0,06 mCi) por quilograma de peso corporal. Essa dose deve ser medida imediatamente por um sistema de calibração de radioatividade antes de ser administrada por via intravenosa ao paciente.

Para poder organizar uma agenda de pacientes que serão atendidos em uma rotina clínica ou hospitalar, devem ser considerados o número de equipamentos PET disponíveis para o uso, o intervalo da injeção administrada no paciente e o tempo de aquisição das imagens. Se for utilizado o método de módulo e cassete, a atividade gerada é de aproximadamente 9,87 mCi, podendo atender a dois pacientes. No caso do kit *one step*, a atividade gerada é de aproximadamente 16,44 mCi, que pode atender cerca de 3 pacientes (SANTOS, 2022).

Com base em todas estas informações colhidas sobre os radiofármacos baseados no ^{68}Ga e ^{18}F , o trabalho foi desenvolvido, conforme descrito a seguir.

3.5 Etapas do trabalho

A partir da revisão da literatura sobre o câncer de próstata, seu diagnóstico e estadiamento; sobre o exame PET/CT; e sobre os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 e ^{68}Ga -PSMA-11, os quais são indicados para detecção deste tipo de câncer, este trabalho foi desenvolvido de acordo com as seguintes etapas:

1ª Etapa: inicialmente, foram levantados, por meio da literatura, dados a respeito do total de casos de câncer e de câncer de próstata no Brasil. Os estudos foram baseados nas estimativas feitas pelo INCA até 2025, por ser uma das fontes registradas na literatura com o maior número de dados de todos os casos de câncer e dos casos de câncer de próstata ao longo dos anos no país, além das suas projeções até 2050.

2ª Etapa: foram levantados os dados de óbitos por câncer e por câncer de próstata de 1979 até 2020, segundo o INCA, e foi feita uma projeção de ambos até 2050, a fim de averiguar qual será o aumento de óbitos devido ao câncer e, mais especificamente, ao câncer de próstata;

3ª Etapa: foram comparadas as vantagens e desvantagens dos radionuclídeos ^{18}F e ^{68}Ga ;

4ª Etapa: foram confrontadas as vantagens e desvantagens dos radiofármacos ^{18}F -FDG; ^{18}F -PSMA-1007 e ^{68}Ga -PSMA-11;

5ª Etapa: foram levantados os valores dos custos dos exames PET/CT com os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 e ^{68}Ga -PSMA-11 até 2023. Também foram levantadas as quantidades de exames PET/CT realizados e aprovados pelo SUS com o radiofármaco ^{18}F -FDG, que é o

mais utilizado no Brasil. Foram levantados os valores dos exames aprovados pelo SUS e foram feitas suas respectivas projeções até 2050; **6ª Etapa:** foram levantados os custos e as quantidades de equipamentos PET/CT no Brasil, e foi feita a projeção da quantidade de equipamentos no país até 2050, com base na quantidade de aparelhos disponíveis no país até 2022.

4 RESULTADOS

Neste tópico do trabalho são apresentados os resultados obtidos da literatura a respeito do número de casos de câncer e de seus óbitos no Brasil, tanto de forma total para os diversos tipos de cânceres, como mais especificamente para o câncer de próstata. São apresentados também os dados sobre o uso dos radiofármacos para o diagnóstico do câncer de próstata por meio do PET/CT. A avaliação de diferentes décadas permite uma visão do passado, presente e uma projeção para o futuro, ou seja, até 2050. Cada um destes estudos estão divididos por etapas.

4.1 Histórico das estimativas do total de casos de câncer no Brasil

Como parte da primeira etapa do trabalho, foi necessário o levantamento de dados do INCA. No ano de 2003, estimou-se no Brasil 186.155 novos casos de câncer em homens e 216.035 em mulheres. Para o ano de 2006, foi estimado um total de 472 mil novos casos de câncer, o que corresponderia a dois novos casos de câncer por ano, para cada 1.000 habitantes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2006a).

Para os anos de 2012 e 2013 foram estimados 518.510 casos de câncer para cada ano. Deste total, 257.870 correspondiam ao sexo masculino e 260.640 ao sexo feminino (FACINA, 2011).

Por meio das estatísticas e dos dados fornecidos pelo INCA sobre a estimativa do número de casos de câncer no Brasil para o triênio 2020-2022, foram estimados 625 mil novos casos de câncer. Deste total estimado, as neoplasias que mais afetaram os homens, com exceção do câncer de pele não melanoma, foram respectivamente: próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%), com relação ao total de casos de câncer em homens. As estimativas de maior incidência nas mulheres, com exceção do câncer de pele não melanoma, foram: o câncer de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,5%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%), com relação ao total de casos de câncer em mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b).

Segundo o INCA, são estimados 704 mil casos novos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, sendo as regiões sul e sudeste as mais afetadas, com cerca de 70% dos casos estimados. O tipo de câncer que mais incide na população brasileira seria o de pele não melanoma, com 220 mil casos (31,3% do total de casos), seguido do câncer de mama feminina, com 74 mil casos (10,5%), do câncer de próstata, com 72 mil (10,2%), do câncer de cólon e reto, com 46 mil (6,5%), do de pulmão com 32 mil (4,6%) e do de câncer de estômago com 21 mil (3,1%). Portanto, estes tipos de cânceres serão responsáveis por 66,2% de todos os casos de câncer por ano do triênio 2023-2025. Quando excluídos os casos de câncer de pele não melanoma que, como já citado, é o mais incidente no país, são estimados 484 mil (68,7%) casos de câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Na Tabela 7, é apresentada uma estimativa do INCA sobre a incidência dos principais tipos de câncer que afetam homens e mulheres, no período de 2008 a 2025 (estimado).

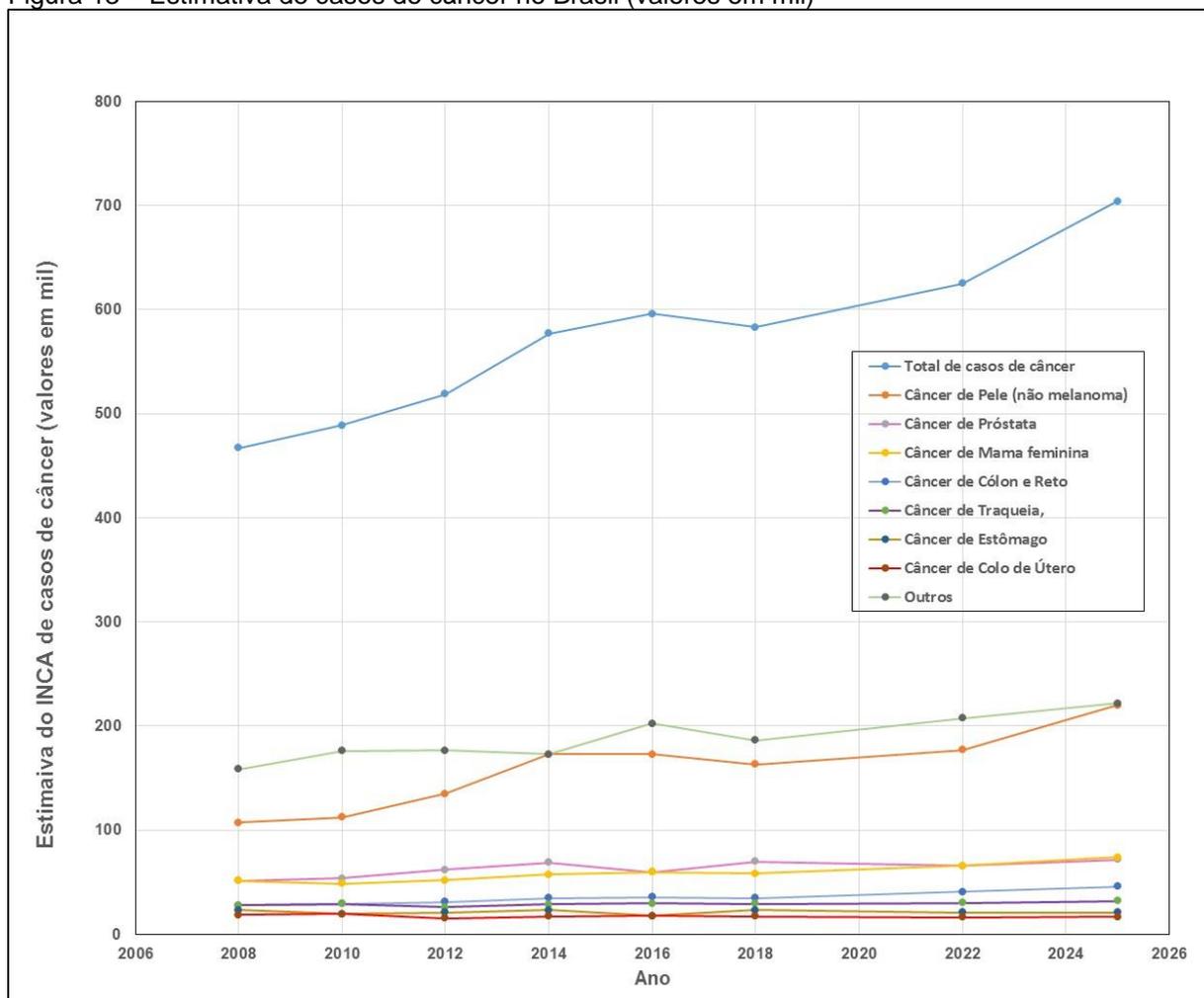
Tabela 7 – Estimativas do INCA sobre a incidência de novos casos de câncer no Brasil, por ano (valores em mil)

Período	Total de casos de câncer	Câncer de Pele (não melanoma)	Câncer de Próstata	Câncer de Mama feminina	Câncer de Cólon e Reto	Câncer de Traqueia, Brônquio e Pulmão	Câncer de Estômago	Câncer de Colo de Útero	Outros
2008	467	107,41	51,37	51,37	28,02	28,02	23,35	18,68	158,78
2010	489	112,47	53,79	48,90	29,34	29,34	19,56	19,56	176,04
2012	519	134,94	62,28	51,90	31,14	25,95	20,76	15,57	176,46
2014	577	173,10	69,24	57,70	34,62	28,85	23,08	17,31	173,10
2016	596	172,84	59,60	59,60	35,76	29,80	17,88	17,88	202,64
2018	583	163,24	69,96	58,30	34,98	29,15	23,32	17,49	186,56
2022	625	177,00	66,00	66,00	41,00	30,00	21,00	16,59	207,41
2025	704	220,00	72,00	74,00	46,00	32,00	21,00	17,00	222,00

Fonte: CÂNCER NO BRASIL, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023.

A partir dos valores da Tabela 7, foi construído um gráfico para representar as estimativas de todos os tipos de cânceres e o seu total no Brasil, conforme apresentado na Figura 13.

Figura 13 – Estimativa de casos de câncer no Brasil (valores em mil)



Fonte: CÂNCER NO BRASIL, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b.

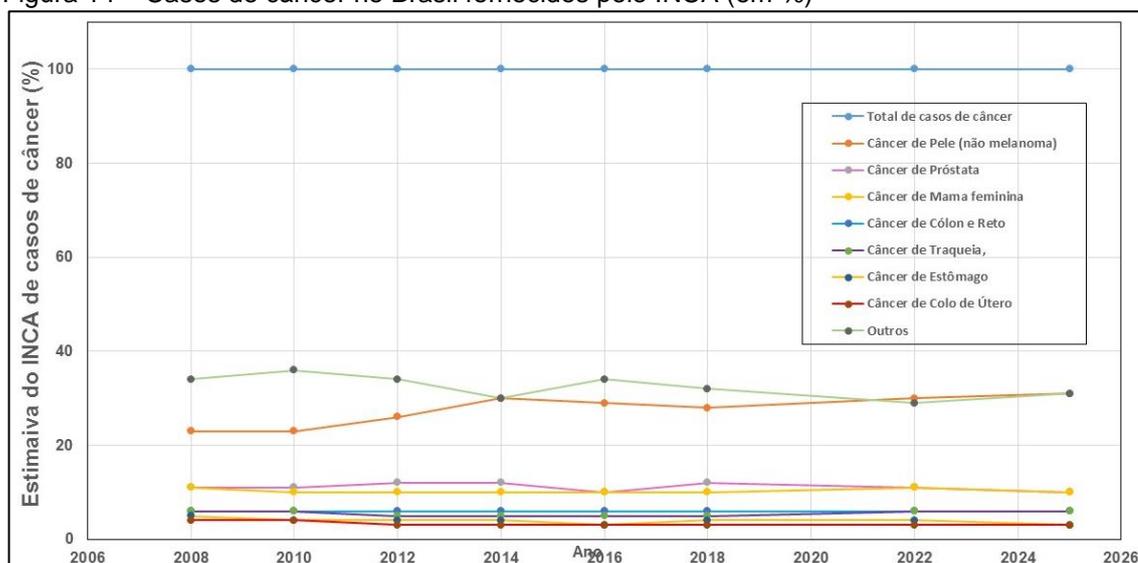
Devido à ocorrência da pandemia da COVID-19, acredita-se que os dados referentes a 2020 possam estar mascarados, principalmente devido ao isolamento social e consequente diminuição dos exames realizados para a detecção de novos casos de câncer.

Para as próximas décadas, as projeções indicam que haverá um aumento do número de casos de câncer no país devido a fatores já mencionados, como o envelhecimento populacional, hábitos de vida que favorecem o seu desenvolvimento, entre outros fatores. Estima-se que o câncer seja responsável por 200 mil mortes por ano no país (CÂNCER NO BRASIL, 2019).

Observa-se na Figura 13 que o câncer de próstata e o câncer de mama apresentam estimativas semelhantes, sendo estes os tipos de câncer que mais atingem os homens e as mulheres, respectivamente, estando abaixo apenas do câncer de pele (não melanoma), que é o mais incidente na população brasileira.

Para melhor ilustrar o comportamento observado na Figura 13, na Figura 14 são apresentados os mesmos dados da Tabela 7, porém em termos percentuais do total de casos.

Figura 14 – Casos de câncer no Brasil fornecidos pelo INCA (em %)



Fonte: CÂNCER NO BRASIL, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b.

No Brasil, os registros de câncer são coletados pelo INCA por meio dos Registros Hospitalares de Câncer¹⁰ (RHC). Os dados de pacientes atendidos em hospitais com diagnósticos confirmados de câncer são coletados e armazenados no RHC de maneira sistemática e contínua, sendo obrigatório o envio regular desses dados pelos hospitais que possuem habilitação na Atenção Especializada em Oncologia do SUS. Entretanto, o envio não é obrigatório para os hospitais que não possuem essa habilitação (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b).

Na Tabela 8, são apresentados os dados de câncer registrados por meio do RHC, no período de 2000 até 2020. Essas informações são apresentadas detalhadamente no ANEXO 4 deste trabalho. Deve-se salientar que estes registros não contemplam todos os casos de câncer no país, devido a não obrigatoriedade

¹⁰ **Registros Hospitalares de Câncer (RHC)**. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer/registros-hospitalares-de-cancer-rhc> > Acesso em: 23 jun.2022.

de envio para todos os hospitais. Por esta razão, estes números são inferiores aos valores apresentados na Tabela 7.

Tabela 8 –Total de casos de câncer diagnosticados e registrados pelo RHC

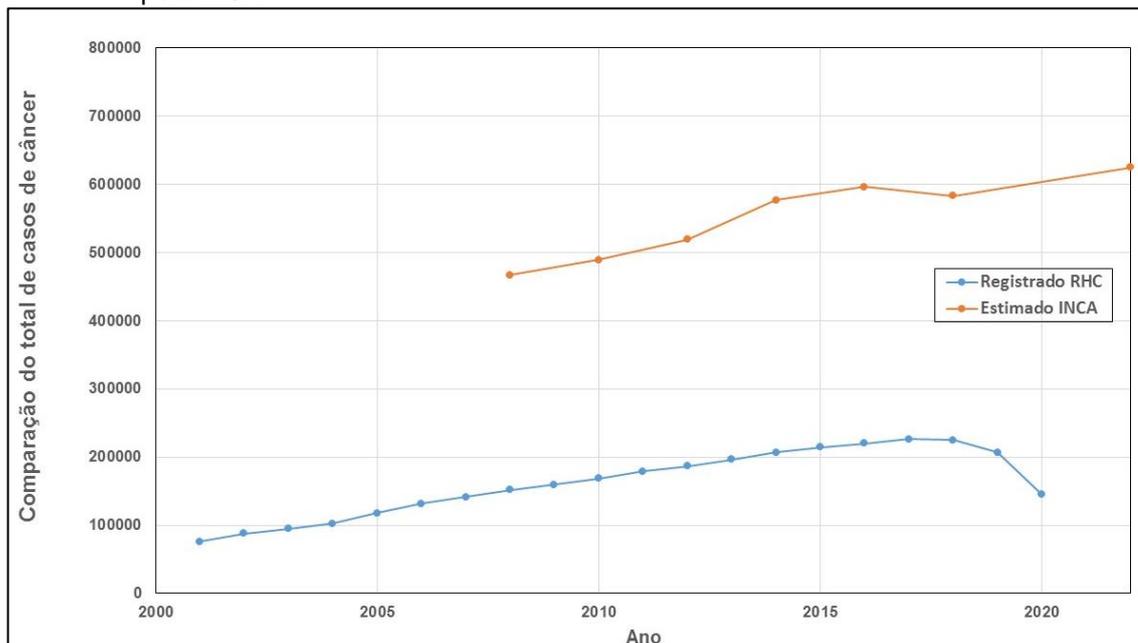
Período	Total de casos
2000-2001	76.174
2001-2002	88.245
2002-2003	94.546
2003-2004	102.367
2004-2005	118.006
2005-2006	131.458
2006-2007	141.574
2007-2008	151.894
2008-2009	159.394
2009-2010	168.601
2010-2011	178.998
2011-2012	186.582
2012-2013	196.147
2013-2014	207.097
2014-2015	214.147
2015-2016	219.913
2016-2017	226.510
2017-2018	224.779
2018-2019	206.632
2019-2020	144.602

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b.

Na Figura 15, é apresentado o total de casos de câncer registrados pelo RHC entre os anos de 2000 até 2020. O gráfico foi elaborado a partir dos dados das Tabelas 7 e 8, visando uma comparação com a estimativa do total de casos de câncer pelo INCA no período de 2008 até 2025.

Observa-se, por meio da Figura 15, que os valores dos dados registrados pelo RHC e dos casos estimados de câncer pelo INCA diferem, como dito anteriormente, por não abrangerem todos os hospitais do país, sendo coletados somente por algumas instituições. Devido a essa limitação, esses valores são inferiores aos valores estimados pelo INCA.

Figura 15 – Comparação do total de casos de câncer registrados pelo RHC com os estimados pelo INCA



Fonte: CÂNCER NO BRASIL, 2019; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b.

Além dos dados de câncer registrados pelo RHC, o INCA também coleta e armazena dados de novos casos de câncer por região geográfica no Brasil, por meio do Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Esses registros começaram em 1967 no Recife e em 1969 em São Paulo, sendo posteriormente coletados em Fortaleza, Porto Alegre, Goiânia e Belém. Durante a década de 90, foram incluídos registros de Campinas, Salvador e diversas localidades, sendo que atualmente existem mais de 24 registros abrangendo todas as regiões do país. As cidades onde estes registros são colhidos são apresentadas a seguir (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022):

- **Região Norte** – Belém (Pará), Manaus (Amazonas), Palmas (Tocantins);
- **Região Nordeste** – Aracajú (Sergipe), Fortaleza (Ceará), João Pessoa (Paraíba), Natal (Rio Grande do Norte), Recife (Pernambuco), Teresina (Piauí), Salvador (Bahia), Maceió (Alagoas);
- **Região Centro-Oeste** – Goiânia (Goiás), Cuiabá (Mato Grosso), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Brasília (Distrito Federal);

- **Região Sudeste** – Campinas (SP), São Paulo (capital) e Santos (São Paulo), Rio de Janeiro (capital), Petrópolis (Rio de Janeiro), Vitória (Espírito Santo), Belo Horizonte (Minas Gerais);
- **Região Sul** – Porto Alegre (Rio Grande do Sul) e Curitiba (Paraná).

Esses registros são importantes para estudos epidemiológicos da população em risco e para o acompanhamento dos programas de prevenção e controle do câncer no país. Segundo dados disponibilizados por meio desses registros, no período de 1988 até 2019, foram registrados pelo ONCOCENTRO¹¹ 2.144.835 casos de câncer, em ambos os sexos (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b).

Os valores encontrados nos registros RHC e RCBP diferem, pois foram computados em diferentes períodos. Além disso, os dados do RCBP foram coletados inicialmente, como citado anteriormente, somente em alguns estados do país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022c).

Os dados do RHC não podem ser utilizados para cálculos de incidência de casos de câncer, segundo a citação:

“Os dados coletados pelo RHC não devem e nem podem ser utilizados para cálculo de incidência, uma vez que retratam apenas o perfil de atendimento de uma determinada instituição (ou de um grupo destas)” (FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2022).

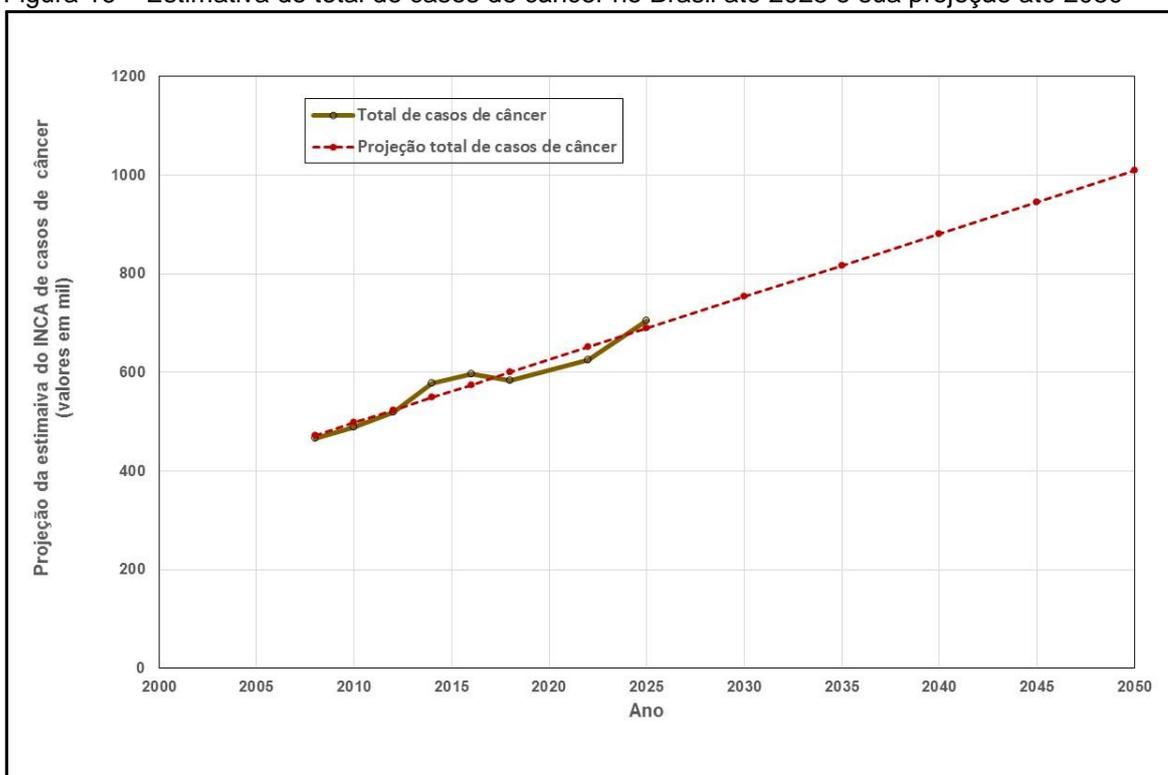
Para estimar o total de casos de câncer no Brasil até 2050, foi construída uma curva de tendência a partir dos valores observados no passado e obtidos por meio dos dados do INCA. Esta fonte foi selecionada por seus dados mais conservadores (ou pessimistas) em comparação aos outros dados encontrados na literatura.

¹¹FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DO ESTADO DE SÃO PAULO. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/rhc-registro-hospitalar-de-cancer/banco-de-dados-do-rhc/>>. Acesso em: 3 ago.2022.

4.1.1 Projeção do total de casos de câncer até 2050

Ainda na primeira etapa do trabalho, foi estimada a projeção do total de casos de câncer no Brasil até 2050, apresentada na Figura 16. Neste trabalho, a projeção do número total de casos de câncer até 2050 revelou-se fundamental, especialmente para estimar a demanda por exames e tratamentos necessários para atender à população estudada.

Figura 16 – Estimativa do total de casos de câncer no Brasil até 2025 e sua projeção até 2050



Fonte: autora da dissertação.

Para realizar a projeção do número de casos até 2050 foram utilizadas as estimativas do INCA resumidas na Tabela 7. Primeiramente, foi construída uma curva de tendência por meio do *software* Microsoft Excel. Analisando as equações disponibilizadas pela ferramenta, a curva polinomial de primeiro grau foi a que mais se aproximou dos valores anteriores a 2025, sendo, portanto, escolhida para esta etapa. Da mesma forma foram construídas as curvas de projeção até 2050 de outras variáveis, que são apresentadas ao longo deste trabalho. A Equação (2) apresenta a forma pela qual essa projeção foi calculada e os valores obtidos são apresentados na Tabela 9.

$$Y_2 = 12,764981761x - 25159,416362689 \quad (2)$$

Tabela 9 – Total de casos de câncer no Brasil até 2025 e sua projeção estimada até 2050 (valores em mil)

Período	Total de casos de câncer estimados pelo INCA até 2025	Projeção do total de casos de câncer calculados até 2050
2008	467	473
2010	489	498
2012	519	524
2014	577	549
2016	596	575
2018	583	600
2022	625	651
2025	704	690
2030	—	753
2035	—	817
2040	—	881
2045	—	945
2050	—	1.009

Fonte: autora da dissertação.

Os resultados da coleta de dados sobre o número total de casos de câncer revelam que entre os anos de 2008 e 2012, os valores variaram ligeiramente até atingirem 519 mil casos. A partir de 2014, a tendência foi de aumento contínuo, com uma interrupção apenas durante a pandemia. A redução durante esse período pode ser atribuída ao fato de que menos casos de câncer foram diagnosticados e registrados, devido ao isolamento social durante a COVID-19. Esses valores voltarão a crescer até 2025, conforme indicado na Tabela 9.

Os dados apresentados na Figura 16 e na Tabela 9 indicam que até 2050 o número total de casos de câncer no Brasil estará em torno de 1.009.000 casos. Isto representa cerca de 46% de aumento em relação a 2025.

É importante ressaltar que o cenário apresentado baseia-se em estimativas do INCA, as quais, conforme já explicado, tendem a ser superiores aos dados registrados pelo RHC. Desta forma, é plausível que os valores projetados para 2050 possam ser reduzidos, principalmente caso haja melhorias nas

condições de diagnóstico, rastreamento e estadiamento do câncer, disponíveis à população. Especialmente por meio de exames mais eficazes para a detecção precoce de câncer, como o PET/CT.

Além disso, deve-se salientar que o exame PET/CT ainda não possui cobertura pelo SUS para todos os tipos de câncer, incluindo o de próstata. Se este exame for disponibilizado à população, essa projeção poderá ter um impacto significativo na redução do número de casos de óbito.

A IARC, instituição filiada à OMS, por meio da GLOBOCAN, realizou uma projeção de casos de câncer para o mundo e para alguns países, incluindo o Brasil, até o ano de 2040. Foi projetado um total de 998 mil brasileiros diagnosticados com câncer em 2040, representando um aumento de 78% em comparação aos 559 mil casos estimados para o ano de 2018, quando essa projeção foi estimada pela GLOBOCAN (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018). Baseados nestes dados, observa-se que o resultado da projeção feita neste trabalho (881 mil) está próxima do previsto pela GLOBOCAN (998 mil) para o ano de 2040.

4.1.2 Casos estimados de câncer de próstata no Brasil

Complementando a primeira etapa deste trabalho, foram analisados os casos estimados de câncer de próstata no Brasil ao longo de diferentes períodos. De acordo com o INCA, a partir do ano 2000, foram estimados 14.830 novos casos de câncer de próstata no país (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2000). Em 2010, o número de casos estimados aumentou significativamente, atingindo cerca de 52.350 novos casos para este tipo de câncer. Esse valor representava 54 novos casos a cada 100 mil homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010).

Para o triênio 2020-2022, foram estimados cerca de 65.840 novos casos de câncer de próstata no Brasil, correspondendo a 62,95 novos casos a cada 100 mil homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021b). Em relação ao triênio de 2023-2025, o número estimado foi de 71.730, o que equivale a 67,86 novos casos a cada 100 mil homens (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023).

Segundo pesquisa realizada pelo Instituto Vencer o Câncer (IVOC), com patrocínio da empresa Bayer, quando comparados os casos de câncer de próstata no Brasil com os números globais, entre novembro de 2019 e julho de 2020, foi obtida uma projeção do número de casos de câncer de próstata até 2040. Os dados

revelam um aumento de 80% nos casos desse tipo de câncer, em todo o mundo. Segundo esta projeção, o número de casos passaria de 1.276.106 em 2018 para 2.293.818 em 2040, com uma tendência também no aumento do número de óbitos, que passaria de 284.145 para 625.020 (ONCOGUIA, 2020).

O número de casos estimados de câncer de próstata no Brasil, a partir do ano 2000 até 2025, para cada ano do biênio, é apresentado na Tabela 10.

Tabela 10 – Estimativas do INCA para casos de câncer de próstata no Brasil

Ano	Casos estimados de câncer de próstata
2000	14.830
2005	46.330
2006	47.280
2010	52.350
2012	60.180
2014	68.800
2016	61.200
2019	68.220
2022	65.840
2025	71.730

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2000; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2005; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2006b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2014b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020a.

Na Tabela 11, são apresentados os casos de câncer de próstata registrados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)¹². Observa-se que estes valores estão abaixo dos estimados pelo INCA, já que esses dados não são informados por todas as instituições públicas e privadas do país.

¹² **DATASUS - PAINEL-ONCOLOGIA – BRASIL.** Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def. Acesso em: 10 ago. 2022.

Tabela 11 – Casos de câncer de próstata diagnosticados no Brasil segundo DATASUS

Ano	Casos de câncer de próstata registrados no DATASUS
2013	26.134
2014	26.266
2015	25.886
2016	24.706
2017	24.937
2018	35.811
2019	42.564
2020	31.866
2021	33.014

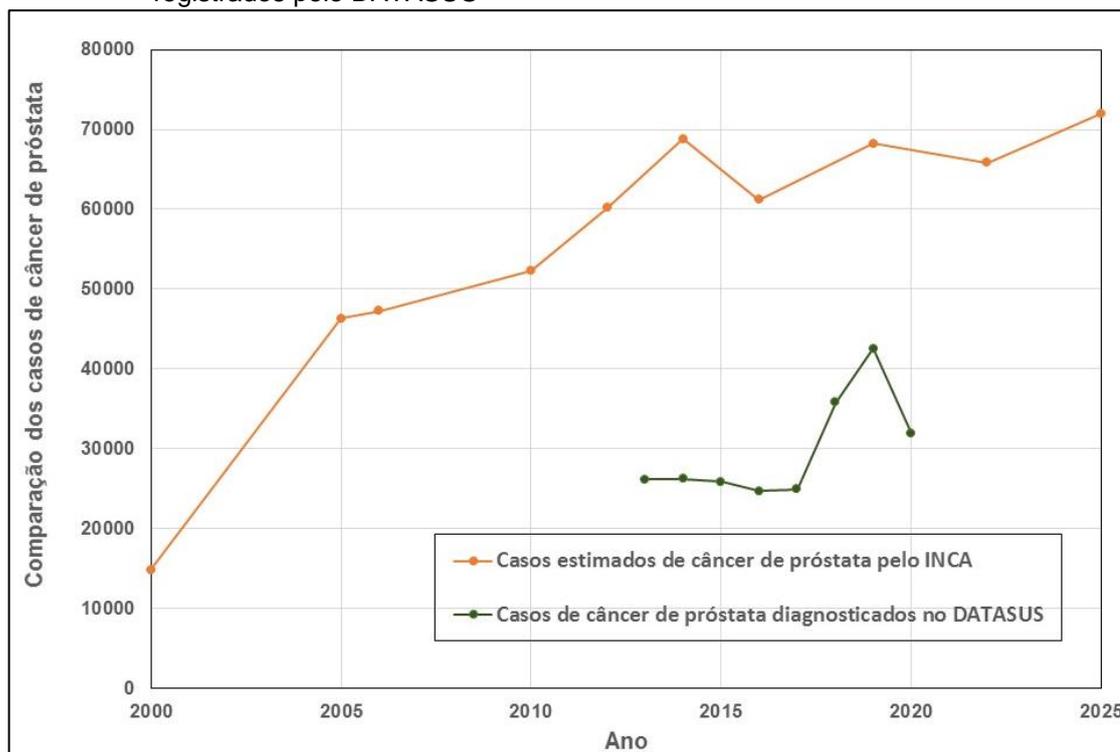
Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022.

Na Figura 17, é apresentada a comparação entre os casos de câncer de próstata estimados pelo INCA entre os anos de 2000 até 2025, conforme a Tabela 10, e os casos de câncer fornecidos pelo DATASUS no período de 2013 até 2021, conforme a Tabela 11.

Como já mencionado anteriormente, devido à pandemia da COVID-19, no ano de 2020, o número de casos de câncer de próstata diagnosticados está abaixo dos valores estimados. Segundo uma pesquisa feita pelo Radar do Câncer, por meio de dados do DATASUS, comparando os dados de 2019 com os dados de 2020 (Tabela 11) e analisando o impacto da pandemia no diagnóstico, no rastreamento e no tratamento dos principais tipos de câncer no Brasil, entre março e dezembro de 2020, registrou-se uma queda de:

- 38,29% no número de biópsias, sendo abril/2020 o mês de maior queda;
- 50,14% do número de exames citopatológicos para rastreamento, sendo junho/2020 o mês de maior queda;
- 50,26% do número de exames citopatológicos para diagnóstico, sendo maio/2020 o mês de maior queda;
- 29,15% do número de exames de dosagem de PSA, sendo maio/2020 o mês de maior queda.

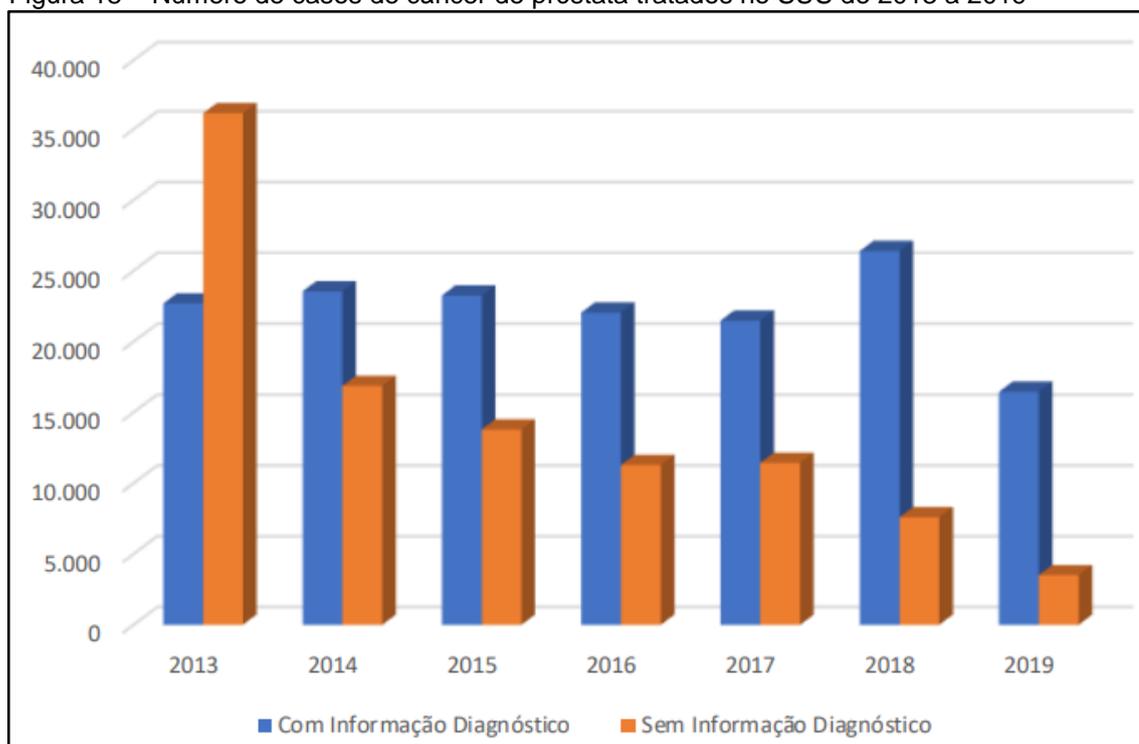
Figura 17 – Comparação dos casos de câncer de próstata estimados pelo INCA e os registrados pelo DATASUS



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2000; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2005; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2006b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2014b; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2018; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020a; DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022.

Na Figura 18, são apresentados os dados obtidos da literatura referentes ao número de casos de câncer de próstata tratados no SUS, considerando a presença ou ausência de informação de diagnóstico entre os anos de 2013 e 2019. Os casos sem informação de diagnóstico correspondem a pacientes em tratamento pelo SUS cujos diagnósticos não foram registrados nem contabilizados por esse sistema de saúde. Até maio de 2018, não havia obrigatoriedade para os pacientes informarem o cartão nacional de saúde e o diagnóstico (CID-10) no procedimento “exame anatomopatológico para congelamento/parafina por peça cirúrgica ou por biópsia (exceto colo uterino e mama)” (procedimento código 02.03.02.003-0), de onde são extraídas as informações diagnósticas da maioria dos cânceres. Esta regra foi alterada pela portaria SAS Nº 643, de 17/05/2018. Após essa portaria e as novas exigências, foi possível obter mais casos de câncer diagnosticados (PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020).

Figura 18 – Número de casos de câncer de próstata tratados no SUS de 2013 a 2019



Fonte: PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020.

A média mensal de pacientes em tratamento para neoplasia maligna da próstata, segundo pesquisa do Radar do Câncer, foi de 2.858 pacientes em 2019 e de 2.407 em 2020, sendo o dado mais atualizado referente a 2021, com 2.018 pacientes em tratamento mensal (RADAR DO CÂNCER, 2021).

As Tabelas de 12 a 15, obtidas da literatura, apresentam as distribuições dos casos de câncer de próstata entre 2013 e 2019 em porcentagens: (1) segundo faixa etária e tempo até o primeiro tratamento no SUS, (2) sem informação de diagnóstico no SUS, por faixa etária, (3) segundo regiões de residência no Brasil e tempo até o primeiro tratamento no SUS, e (4) sem informação de diagnóstico no SUS, segundo regiões de residência no Brasil, respectivamente (PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020).

Na Tabela 12, observa-se que, independentemente da faixa etária, a maioria dos pacientes do SUS inicia o tratamento em um período acima de 60 dias, após o seu diagnóstico, o que vai contra a “Lei dos 60 dias”, já mencionada anteriormente neste trabalho.

Na Tabela 13, observa-se que a faixa etária entre 65 e 79 anos apresentam as maiores porcentagens de casos sem informação de diagnóstico no SUS, a partir de dados referentes ao período de 2013 até 2019.

Na Tabela 14, observa-se que as maiores porcentagens de pacientes que iniciam tratamento no SUS acima de 60 dias, após o seu diagnóstico, estão localizados nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste do país, ao longo dos anos mencionados. Salienta-se que entre os anos de 2013 e 2016, nas Regiões Sul e Sudeste, as maiores porcentagens estão no período acima de 60 dias.

Na Tabela 15, observa-se que as maiores porcentagens de pacientes sem informação de diagnosticados com câncer de próstata no SUS estão na Região Sudeste do país.

Tabela 12 – Distribuição dos casos de câncer de próstata segundo faixa etária e tempo até o primeiro tratamento no SUS (2013 a 2019)

Ano	Faixa Etária	0 a 30 dias (%)	31 a 60 dias (%)	Mais de 60 dias (%)	Sem Informação de tratamento (%)	Total (%)
2013	0 a 19 anos	0,0	0,0	100,0	0,0	100
	20 a 24 anos	0,0	50,0	50,0	0,0	100
	35 a 49 anos	23,4	9,9	66,7	0,0	100
	50 a 64 anos	19,5	11,0	69,5	0,0	100
	65 a 79 anos	14,8	13,6	71,6	0,0	100
	Mais de 80 anos	18,4	18,8	62,8	0,0	100
2014	0 a 19 anos	33,3	0,0	66,7	0,0	100
	20 a 24 anos	0,0	0,0	100,0	0,0	100
	35 a 49 anos	22,2	11,1	66,7	0,0	100
	50 a 64 anos	18,0	10,6	71,5	0,0	100
	65 a 79 anos	13,8	13,5	72,7	0,0	100
	Mais de 80 anos	16,7	19,9	63,4	0,0	100
2015	0 a 19 anos	33,3	0,0	66,7	0,0	100
	20 a 24 anos	0,0	33,3	66,7	0,0	100
	35 a 49 anos	23,2	11,0	65,8	0,0	100
	50 a 64 anos	17,3	11,7	71,1	0,0	100
	65 a 79 anos	13,6	14,0	72,3	0,0	100
	Mais de 80 anos	16,5	20,1	63,4	0,0	100
2016	0 a 19 anos	0,0	0,0	0,0	0,0	100
	20 a 24 anos	0,0	50,0	50,0	0,0	100
	35 a 49 anos	20,9	15,7	63,4	0,0	100
	50 a 64 anos	18,0	11,8	70,1	0,0	100
	65 a 79 anos	14,0	14,4	71,6	0,0	100
	Mais de 80 anos	17,9	19,2	62,9	0,0	100
2017	0 a 19 anos	40,0	0,0	60,0	0,0	100
	20 a 24 anos	20,0	20,0	60,0	0,0	100
	35 a 49 anos	23,7	8,9	67,4	0,0	100
	50 a 64 anos	19,2	12,4	68,5	0,0	100
	65 a 79 anos	15,6	14,5	69,9	0,0	100
	Mais de 80 anos	18,1	18,9	63,0	0,0	100
2018	0 a 19 anos	0,0	0,0	50,0	50,0	100
	20 a 24 anos	40,0	0,0	20,0	40,0	100
	35 a 49 anos	33,7	7,1	34,0	25,1	100
	50 a 64 anos	31,6	8,0	41,0	19,4	100
	65 a 79 anos	23,3	11,1	52,1	13,4	100
	Mais de 80 anos	18,6	17,4	53,2	10,8	100
2019	0 a 19 anos	4,5	0,0	0,0	95,5	100
	20 a 24 anos	3,8	0,0	0,0	96,2	100
	35 a 49 anos	35,8	4,2	10,5	49,4	100
	50 a 64 anos	35,2	6,4	15,9	42,4	100
	65 a 79 anos	28,3	10,2	25,7	35,8	100
	Mais de 80 anos	21,5	18,1	32,2	28,3	100

Fonte: PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020.

Tabela 13 – Distribuição dos casos de câncer de próstata sem informação de diagnóstico no SUS, segundo faixa etária (em % de pacientes)

Ano	Faixa Etária	Total (%)
2013	0 a 19 anos	0,0
	20 a 34 anos	0,0
	35 a 49 anos	1,7
	50 a 64 anos	33,9
	65 a 79 anos	55,8
	Mais de 80 anos	8,4
	Ignorada	0,1
Total		100,0
2014	0 a 19 anos	0,1
	20 a 34 anos	0,0
	35 a 49 anos	2,0
	50 a 64 anos	38,6
	65 a 79 anos	52,9
	Mais de 80 anos	6,4
	Ignorada	0,1
Total		100,0
2015	0 a 19 anos	0,0
	20 a 34 anos	0,0
	35 a 49 anos	2,2
	50 a 64 anos	40,4
	65 a 79 anos	51,4
	Mais de 80 anos	5,7
	Ignorada	0,1
Total		100,0
2016	0 a 19 anos	0,1
	20 a 34 anos	0,0
	35 a 49 anos	2,2
	50 a 64 anos	41,4
	65 a 79 anos	51,7
	Mais de 80 anos	4,5
	Ignorada	0,1
Total		100,0
2017	0 a 19 anos	0,1
	20 a 34 anos	0,1
	35 a 49 anos	2,4
	50 a 64 anos	42,4
	65 a 79 anos	50,8
	Mais de 80 anos	4,1
	Ignorada	0,1
Total		100,0
2018	0 a 19 anos	0,1
	20 a 34 anos	0,1
	35 a 49 anos	2,1
	50 a 64 anos	41,4
	65 a 79 anos	51,9
	Mais de 80 anos	4,4
	Ignorada	0,1
Total		100,0
2019	0 a 19 anos	0,2
	20 a 34 anos	0,1
	35 a 49 anos	2,1
	50 a 64 anos	39,6
	65 a 79 anos	53,3
	Mais de 80 anos	4,8
	Ignorada	0,0
Total		100,0

Fonte: PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020.

Tabela 14 – Distribuição dos casos de câncer de próstata segundo regiões de residência do Brasil e tempo até o primeiro tratamento no SUS (2013 a 2019 em % de pacientes)

Ano	Região	0 a 30 dias (%)	31 a 60 dias (%)	Acima de 60 dias (%)	Sem informação de tratamento (%)	Total (%)
2013	Norte	12,8	9,3	77,9	0,0	100,0
	Nordeste	18,1	15,6	66,3	0,0	100,0
	Centro-Oeste	14,2	16,2	69,7	0,0	100,0
	Sudeste	15,2	12,2	72,7	0,0	100,0
	Sul	20,1	14,1	65,8	0,0	100,0
2014	Norte	15,7	16,4	67,9	0,0	100,0
	Nordeste	14,5	13,1	72,4	0,0	100,0
	Centro-Oeste	14,9	11,8	73,4	0,0	100,0
	Sudeste	17,4	15,1	67,5	0,0	100,0
	Sul	9,8	16,0	74,2	0,0	100,0
2015	Norte	14,4	15,5	70,1	0,0	100,0
	Nordeste	15,2	12,3	72,5	0,0	100,0
	Centro-Oeste	16,5	14,6	68,9	0,0	100,0
	Sudeste	12,9	14,6	72,5	0,0	100,0
	Sul	15,4	16,9	67,6	0,0	100,0
2016	Norte	15,4	12,6	72,0	0,0	100,0
	Nordeste	16,7	15,6	67,7	0,0	100,0
	Centro-Oeste	12,2	14,4	73,4	0,0	100,0
	Sudeste	15,1	17,2	67,7	0,0	100,0
	Sul	16,2	13,7	70,1	0,0	100,0
2017	Norte	19,3	15,8	64,9	0,0	100,0
	Nordeste	17,9	14,2	59,5	8,4	100,0
	Centro-Oeste	18,0	13,4	46,8	21,7	100,0
	Sudeste	26,6	14,7	50,6	8,1	100,0
	Sul	28,3	7,8	49,2	14,7	100,0
2018	Norte	18,8	11,5	25,6	44,0	100,0
	Nordeste	17,5	11,2	23,1	48,1	100,0
	Centro-Oeste	30,3	13,2	25,0	31,4	100,0
	Sudeste	35,6	7,4	21,7	35,2	100,0
	Sul	34,6	11,5	24,2	29,6	100,0
2019	Norte	21,0	17,0	36,0	26,0	100,0
	Nordeste	18,8	21,5	36,9	22,8	100,0
	Centro-Oeste	24,1	21,7	31,7	22,5	100,0
	Sudeste	12,9	14,5	25,1	47,5	100,0
	Sul	25,4	21,7	24,6	28,3	100,0

Fonte: PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020.

Tabela 15 – Distribuição dos casos de câncer de próstata sem informação de diagnóstico no SUS segundo Regiões de residência do Brasil (2013 a 2019 em % de pacientes)

Ano	Região	Total (%)
2013	Norte	3,4
	Nordeste	23,9
	Centro-Oeste	5,9
	Sudeste	49,8
	Sul	17,1
Total		100,0
2014	Norte	2,9
	Nordeste	20,9
	Centro-Oeste	6,5
	Sudeste	53,7
	Sul	16,0
Total		100,0
2015	Norte	2,5
	Nordeste	18,6
	Centro-Oeste	7,5
	Sudeste	54,7
	Sul	16,7
Total		100,0
2016	Norte	2,4
	Nordeste	17,8
	Centro-Oeste	7,8
	Sudeste	56,0
	Sul	16,1
Total		100,0
2017	Norte	3,0
	Nordeste	16,8
	Centro-Oeste	7,1
	Sudeste	58,5
	Sul	14,6
Total		100,0
2018	Norte	3,1
	Nordeste	19,5
	Centro-Oeste	6,9
	Sudeste	56,0
	Sul	14,6
Total		100,0
2019	Norte	3,9
	Nordeste	21,1
	Centro-Oeste	7,8
	Sudeste	54,6
	Sul	12,5
Total		100,0

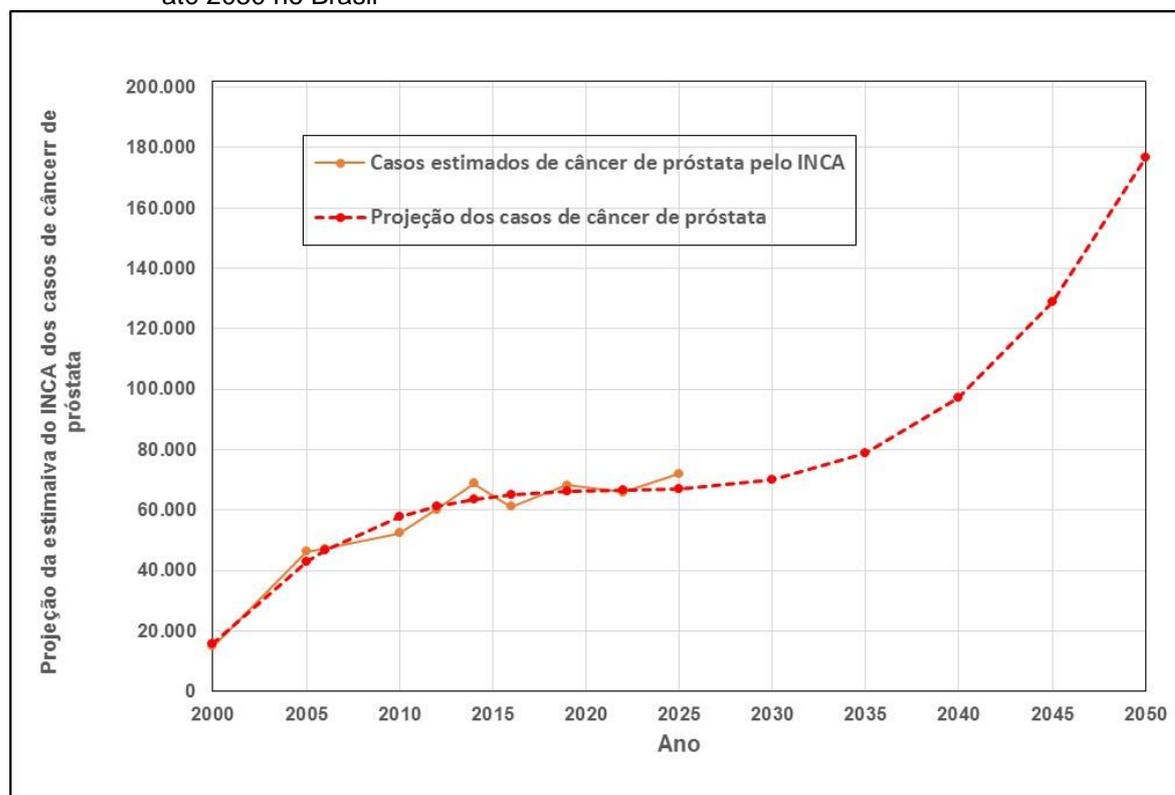
Fonte: PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020.

A seguir é apresentada a projeção de casos de câncer de próstata até 2050 no Brasil, com a finalidade de estimar a quantidade de radiofármacos necessários para o diagnóstico, tratamento e estadiamento deste tipo de câncer a partir dos radioisótopos ^{18}F e ^{68}Ga .

4.1.3 Projeção de casos de câncer de próstata até 2050

Finalizando a primeira etapa do trabalho, apresenta-se, na Figura 19, as estimativas de casos de câncer de próstata no Brasil no período de 2000 até 2025, a partir dos dados do INCA (Tabela 10), e a sua projeção estimada até 2050. A projeção foi obtida por meio da curva de tendências gerada no *software* Microsoft Excel. Analisando as equações disponibilizadas pela ferramenta, o polinômio de terceiro grau foi o que mais se aproximou dos valores anteriores a 2025, sendo, portanto, escolhido para esta etapa. O polinômio é descrito na Equação (3), e os valores obtidos estão listados na Tabela 16.

Figura 19 – Casos de câncer de próstata registrados pelo INCA até 2025 e sua projeção estimada até 2050 no Brasil



Fonte: autora da dissertação.

$$Y_3 = 4,761039212x^3 - 28876,313887767x^2 + 58379607,0889112x - 39342256455,5637 \quad (3)$$

Tabela 16 – Total de casos de câncer de próstata no Brasil até 2025 e sua projeção estimada até 2050

Período	Total de casos de câncer de próstata estimados pelo INCA até 2025	Projeção dos casos de câncer de próstata calculados até 2050
2000	14.830	15.867
2005	46.330	42.821
2006	47.280	46.665
2010	52.350	57.841
2012	60.180	61.308
2014	68.800	63.665
2016	61.200	65.142
2019	68.220	66.204
2022	65.840	66.570
2025	71.730	67.011
2030	–	70.007
2035	–	78.923
2040	–	97.331
2045	–	128.801
2050	–	176.905

Fonte: autora da dissertação.

Os resultados da coleta de dados sobre o número de casos de câncer de próstata indicam que, em 2000, o INCA estimou 14.830 novos casos, com um aumento para 46.330 casos estimados em um período de 5 anos, conforme apresentado na Tabela 10. Após 2005, essas estimativas permaneceram consistentes até o triênio de 2020-2022.

Observando a Figura 19 e a Tabela 16, constata-se que até 2050, segundo a curva de tendência polinomial de grau 3, o número total de casos de câncer de próstata ficará em torno de 177 mil casos. Isso representa um aumento seguindo a tendência dos valores estimados pelo INCA, entre 2010 e 2025. Verifica-se ainda que até 2050, haverá um aumento em torno de 164% em relação a 2025, que é uma tendência da estimativa que foi feita a partir dos dados do passado.

A estimativa de casos de câncer de próstata projetada se mostra muito pessimista, no entanto, se houver um programa de rastreamento e conscientização da população masculina e acesso ao diagnóstico e tratamento precoce, acredita-se que este número será bem menor. Por esta razão, este trabalho tem o objetivo de estudar os radiofármacos baseados no ^{18}F e ^{68}G utilizados em PET/CT para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata, a fim de diminuir os casos de óbito devido a este tipo de câncer.

4.2 Casos do total de óbito e óbitos por câncer

Neste item é apresentada a segunda etapa deste trabalho, referente ao levantamento dos dados de óbitos por câncer e por câncer de próstata e suas respectivas projeções até 2050.

Um estudo sobre a mortalidade devido aos diversos tipos de cânceres no Brasil, no período de 1980 até 1995, concluiu que neste intervalo de tempo a porcentagem de casos de câncer apresentou uma queda de 0,3% para os homens e de 4,8% para as mulheres. Estes valores são correspondentes a cada 100.000 pessoas/ano, ou seja, foram reduzidos de 62,5 pessoas para 62,3 no caso dos homens e de 52,5 pessoas para 50,1 no caso das mulheres, como apresentado no ANEXO 6. No entanto, ao analisarem estes dados por região, notou-se que as Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram aumento nas taxas de mortalidade por câncer, enquanto nas Regiões Sul e Sudeste as taxas de mortalidade (exceto para o câncer de colo de útero) foram maiores que nas demais regiões (WÜNSCH FILHO e MONCAU, 2002).

Em 1990, houve cerca de 80 mil mortes devido ao câncer no Brasil, segundo o Atlas da Mortalidade¹³ por câncer do INCA, que fornece dados a partir das informações disponibilizadas pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde, conforme apresentado na Tabela 17.

¹³ **Atlas da mortalidade por câncer.** Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/centrais-de-conteudo/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>> Acesso em: 10 ago.2022.

Tabela 17 – Mortalidade por todas as neoplasias, homens e mulheres (1979 e 2020)

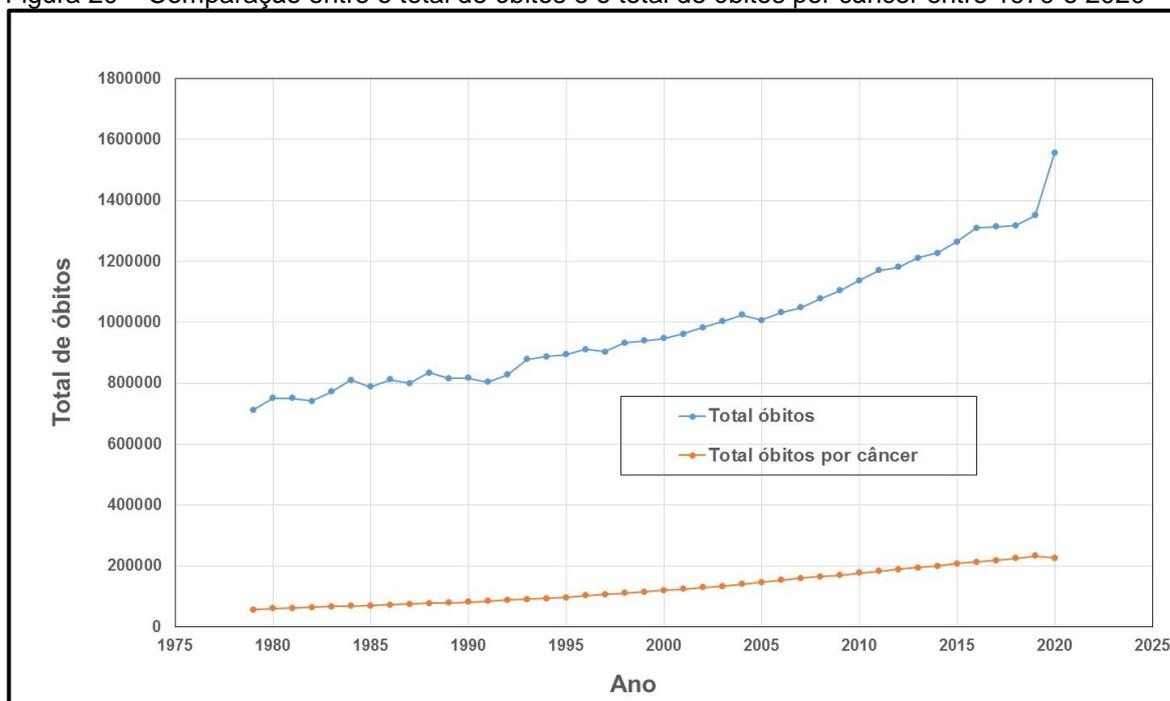
Ano	Total de óbitos	Total de óbitos por câncer	Porcentagem (%)
1979	711.742	56.319	7,91
1980	750.727	59.748	7,96
1981	750.276	61.726	8,23
1982	741.614	63.555	8,57
1983	771.203	66.168	8,58
1984	809.825	67.808	8,37
1985	788.231	69.823	8,86
1986	811.556	72.656	8,95
1987	799.621	75.089	9,39
1988	834.338	77.372	9,27
1989	815.774	78.535	9,63
1990	817.284	80.844	9,89
1991	803.836	83.577	10,40
1992	827.652	87.975	10,63
1993	878.106	90.370	10,29
1994	887.594	93.865	10,58
1995	893.877	96.494	10,79
1996	910.403	102.034	11,23
1997	903.516	106.133	11,75
1998	931.895	109.949	11,80
1999	938.658	114.466	12,19
2000	946.686	119.336	12,61
2001	961.492	124.108	12,91
2002	982.807	128.457	13,07
2003	1.002.340	133.332	13,30
2004	1.024.073	139.458	13,62
2005	1.006.827	145.794	14,48
2006	1.031.691	153.478	14,88
2007	1.047.824	159.092	15,18
2008	1.077.007	165.173	15,34
2009	1.103.088	169.571	15,37
2010	1.136.947	176.228	15,50
2011	1.170.498	181.575	15,51
2012	1.181.166	188.476	15,96
2013	1.210.474	193.913	16,02
2014	1.227.039	199.167	16,23
2015	1.264.175	206.833	16,36
2016	1.309.774	212.284	16,21
2017	1.312.663	218.649	16,66
2018	1.316.719	224.727	17,07
2019	1.349.802	232.040	17,19
2020	1.556.824	225.839	14,51

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a.

No Brasil, somente em 1995 os dados referentes aos óbitos por câncer começaram a ser coletados e informados pelo INCA, sendo publicados anualmente, com novas estimativas e informações sobre diversos tipos de câncer em regiões distintas do país, como pode ser visto no ANEXO 6. No entanto, a partir de 2006 essas estimativas passaram a ser atualizadas por biênio devido aos dados não apresentarem grandes mudanças em pequenos intervalos de tempo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b).

Na Figura 20, é apresentada a comparação entre o total de óbitos e o total de óbitos por câncer no Brasil desde 1979 até 2020.

Figura 20 – Comparação entre o total de óbitos e o total de óbitos por câncer entre 1979 e 2020



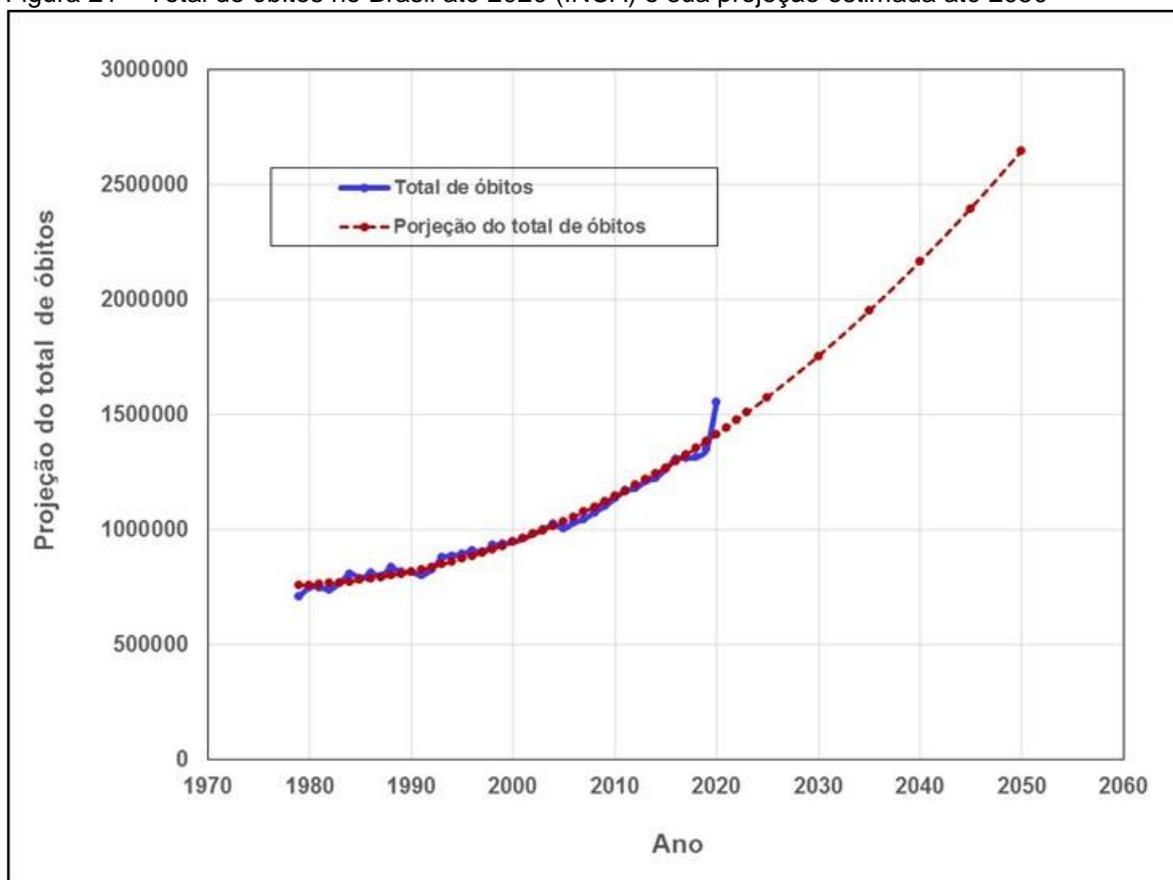
Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a.

Na sequência, é apresentada a projeção do total de óbitos e óbitos por câncer no Brasil, com a finalidade de demonstrar a necessidade de investimento nos radiofármacos utilizados em PET/CT, visando diminuir as taxas de mortalidade decorrentes do câncer no país para as próximas décadas.

4.2.1 Projeção do total de óbito e óbitos por câncer no Brasil até 2050

Apresenta-se, na Figura 21, o total de óbitos no Brasil, no período de 1979 até 2020, a partir de dados do INCA (Tabela 17), e sua projeção estimada até 2050. A projeção foi obtida por meio da curva de tendências gerada no software Microsoft Excel. Analisando as equações disponibilizadas pela ferramenta, o polinômio de segundo grau foi o que mais se aproximou dos valores do INCA, sendo, portanto, escolhido para esta etapa. O polinômio é descrito na Equação (4), e os valores obtidos estão listados na Tabela 18.

Figura 21 – Total de óbitos no Brasil até 2020 (INCA) e sua projeção estimada até 2050



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a; autora da dissertação.

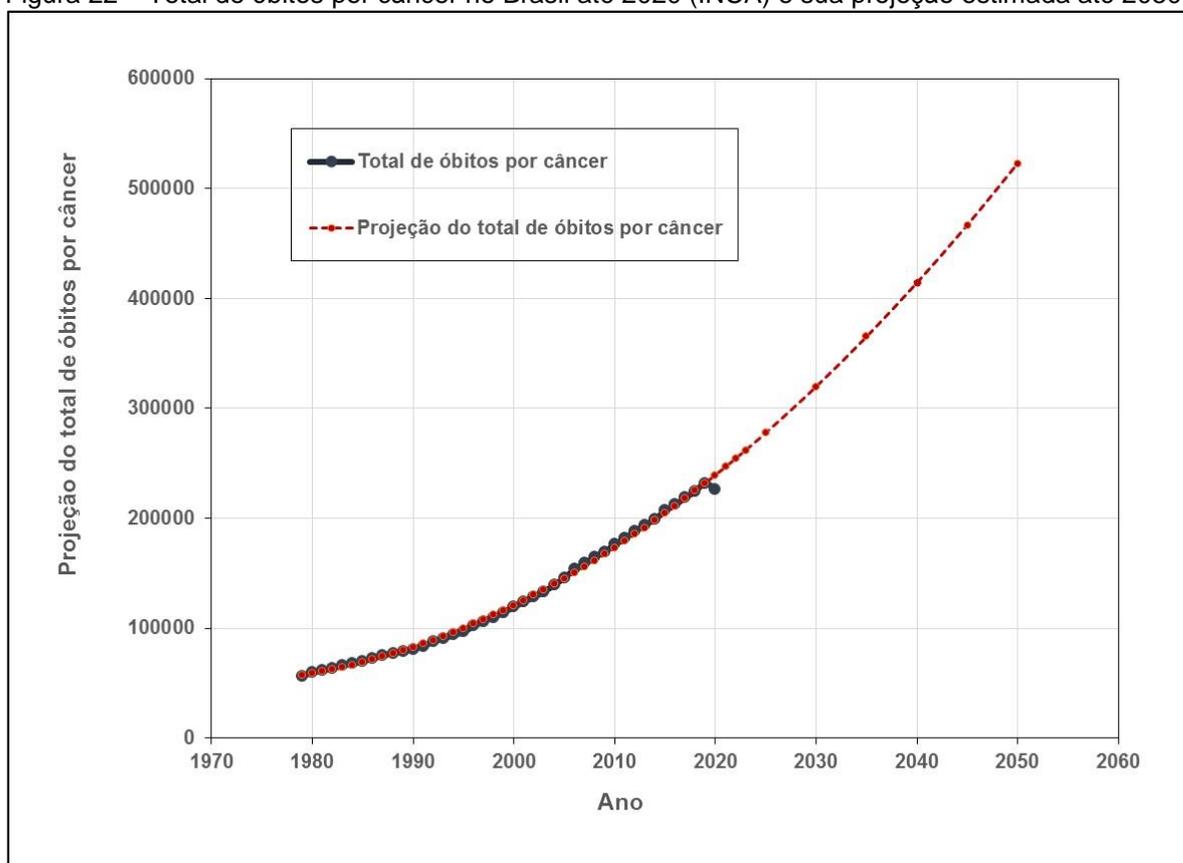
$$Y_4 = 353,196165222x^2 - 1396442,50353503x + 1381046958,65511 \quad (4)$$

A partir dos dados obtidos, conforme Figura 21, observa-se que o número de óbitos foi de 711.742 em 1979 para 1.556.824 em 2020, ou seja, um aumento em torno de 119%.

Com base na equação polinomial de segundo grau que modela a curva de tendências, a projeção para 2050 revela um aumento significativo no número total de óbitos. Se nenhuma providência for tomada, espera-se um aumento de aproximadamente 249% em relação ao ano inicial da análise.

Na Figura 22, é apresentado o total de óbitos por câncer no Brasil até 2020, baseado na estimativa apresentada na Tabela 17. As projeções estimadas até 2050, também foram realizadas por meio da curva de tendências gerada no *software* Microsoft Excel. O polinômio de segundo grau é descrito na Equação (5) e os valores obtidos são apresentados na Tabela 18.

Figura 22 – Total de óbitos por câncer no Brasil até 2020 (INCA) e sua projeção estimada até 2050



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a; autora da dissertação.

$$Y_5 = 70,514342436x^2 - 277541,145814767x + 273145660,637634 \quad (5)$$

Tabela 18 – Total de óbitos e de óbitos por câncer no Brasil até 2020 e suas projeções estimadas até 2050

Ano	Total de óbitos	Total de óbitos por câncer	Projeção do total de óbitos	Projeção do total de óbitos por câncer
1979	711.742	56.319	759.187	56.995
1980	750.727	59.748	761.048	58.620
1981	750.276	61.726	763.615	60.386
1982	741.614	63.555	766.889	62.293
1983	771.203	66.168	770.869	64.342
1984	809.825	67.808	775.556	66.531
1985	788.231	69.823	780.949	68.861
1986	811.556	72.656	787.049	71.332
1987	799.621	75.089	793.855	73.945
1988	834.338	77.372	801.367	76.698
1989	815.774	78.535	809.585	79.593
1990	817.284	80.844	818.511	82.628
1991	803.836	83.577	828.142	85.804
1992	827.652	87.975	838.480	89.122
1993	878.106	90.370	849.524	92.580
1994	887.594	93.865	861.275	96.180
1995	893.877	96.494	873.732	99.920
1996	910.403	102.034	886.895	103.802
1997	903.516	106.133	900.765	107.825
1998	931.895	109.949	915.341	111.988
1999	938.658	114.466	930.624	116.293
2000	946.686	119.336	946.612	120.739
2001	961.492	124.108	963.308	125.325
2002	982.807	128.457	980.710	130.053
2003	1.002.340	133.332	998.818	134.922
2004	1.024.073	139.458	1.017.632	139.932
2005	1.006.827	145.794	1.037.153	145.083
2006	1.031.691	153.478	1.057.380	150.375
2007	1.047.824	159.092	1.078.314	155.808
2008	1.077.007	165.173	1.099.954	161.381
2009	1.103.088	169.571	1.122.301	167.096
2010	1.136.947	176.228	1.145.354	172.952
2011	1.170.498	181.575	1.169.113	178.949
2012	1.181.166	188.476	1.193.579	185.088
2013	1.210.474	193.913	1.218.751	191.367
2014	1.227.039	199.167	1.244.629	197.787
2015	1.264.175	206.833	1.271.214	204.348
2016	1.309.774	212.284	1.298.505	211.050
2017	1.312.663	218.649	1.326.503	217.893
2018	1.316.719	224.727	1.355.207	224.877
2019	1.349.802	232.040	1.384.617	232.003
2020	1.556.824	225.839	1.414.734	239.269
2021	–	–	1.445.557	246.676
2022	–	–	1.477.087	254.225
2025	–	–	1.575.914	277.716
2030	–	–	1.754.754	319.688
2035	–	–	1.951.253	365.187
2040	–	–	2.165.413	414.211
2045	–	–	2.397.232	466.760
2050	–	–	2.646.711	522.836

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a; autora da dissertação.

Os dados de óbitos decorrentes do câncer, fornecidos pelo INCA, no período de 1979 até 2020, demonstram um aumento significativo de novos casos. Observa-se que em 1979 o total de óbitos por câncer era de 56.319 passando para 225.839 em 2020, representando um aumento de 300%.

A projeção de casos de óbitos por câncer para 2050, conforme a equação polinomial Equação (5), evidencia a necessidade de campanhas de prevenção, conscientização e rastreamento de câncer, pois o aumento previsto no período de 2020 a 2050 está em torno de 118,5%. A utilização de novos métodos de diagnóstico precoce por meio de técnicas mais específicas, como o PET/CT, para os diversos tipos de câncer, pode diminuir significativamente os óbitos decorrentes do câncer.

4.2.2 Casos de óbito por câncer de próstata no Brasil

O câncer de próstata, como já mencionado, tem a segunda maior taxa de mortalidade no Brasil. Os dados específicos sobre a mortalidade atribuída a essa condição são apresentados na Tabela 19 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021a).

Um estudo recente sobre as taxas de mortalidade causadas por diversos tipos de cânceres no Brasil, entre o período de 1978 e 2017, mostra que para o câncer de próstata, as taxas de mortalidade foram mais altas nas capitais do que no interior do país, sendo mais elevadas nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, (SILVA et al., 2020).

O aumento das taxas de mortalidade na região Norte ocorreu no período de 2004 a 2017, e no Nordeste, de 1993 a 2017. Diferentemente, nas capitais das Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, entre 1997 e 2017, essas taxas declinaram. No interior do Sudeste, entre 2004 e 2017 e na Região Sul, entre 2007 e 2017, também foi observado um declínio, o que pode ser explicado pelo aumento do número de serviços de saúde localizados nessas regiões e pela evidente desigualdade em comparação com o restante do país (SILVA et al., 2020).

No Brasil, no ano de 1980, ocorreram 2.299 óbitos por câncer de próstata. No ano de 1990, esse valor aumentou para 3.981, enquanto no ano de 2000, o número de óbitos foi de 7.490, no ano de 2010, foi de 12.778 e no ano de 2019, o número foi de 15.983 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a).

Na Tabela 19, é apresentado o total de óbitos do sexo masculino e óbitos por câncer de próstata no Brasil, no período de 1979 até 2020, segundo o Atlas de Mortalidade.

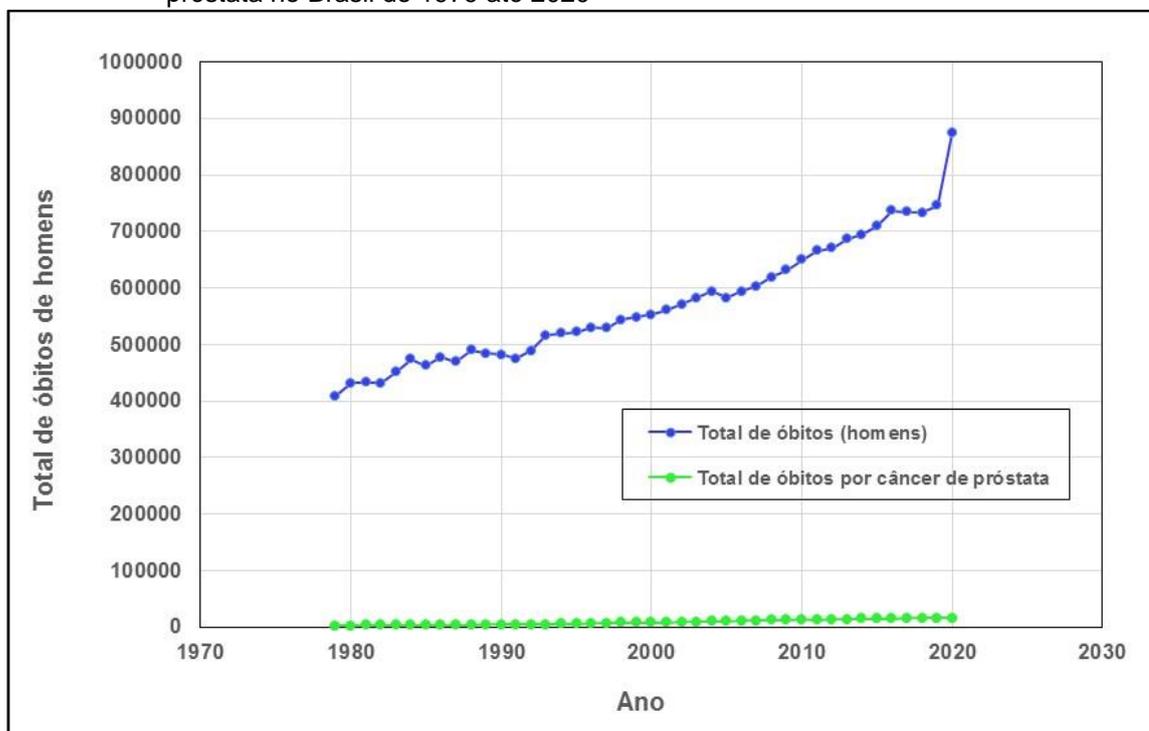
Tabela 19 – Mortalidade por câncer de próstata, homens entre 1979 e 2020

Ano	Total de óbitos (homens)	Total de óbitos por câncer de próstata	%
1979	409.085	2.204	0,54
1980	431.039	2.299	0,53
1981	433.002	2.494	0,58
1982	431.429	2.545	0,59
1983	450.396	2.725	0,61
1984	474.113	2.876	0,61
1985	461.917	2.970	0,64
1986	476.960	3.088	0,65
1987	468.724	3.275	0,70
1988	489.808	3.523	0,72
1989	483.684	3.734	0,77
1990	481.542	3.981	0,83
1991	474.771	4.142	0,87
1992	488.100	4.413	0,90
1993	516.060	4.654	0,90
1994	519.815	5.256	1,01
1995	521.265	5.542	1,06
1996	530.069	6.067	1,14
1997	528.552	6.652	1,26
1998	543.383	7.144	1,31
1999	547.611	7.223	1,32
2000	552.127	7.490	1,36
2001	561.166	8.033	1,43
2002	571.399	8.389	1,47
2003	582.810	8.977	1,54
2004	593.750	9.590	1,62
2005	582.311	10.214	1,75
2006	593.786	11.007	1,85
2007	602.592	11.478	1,90
2008	619.278	12.121	1,96
2009	631.225	12.274	1,94
2010	649.378	12.778	1,97
2011	665.551	12.129	1,97
2012	670.743	13.354	1,99
2013	686.668	13.772	2,01
2014	693.922	14.161	2,04
2015	709.117	14.484	2,04
2016	736.842	14.926	2,03
2017	734.469	15.391	2,10
2018	733.616	15.576	2,12
2019	745.519	15.983	2,14
2020	874.167	15.841	1,81

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a.

Na Figura 23, observa-se a comparação entre o total de óbitos de homens e o total de óbitos por câncer de próstata, no Brasil, de 1979 até 2020.

Figura 23 – Comparação entre o total de óbitos de homens e o total de óbitos por câncer de próstata no Brasil de 1979 até 2020



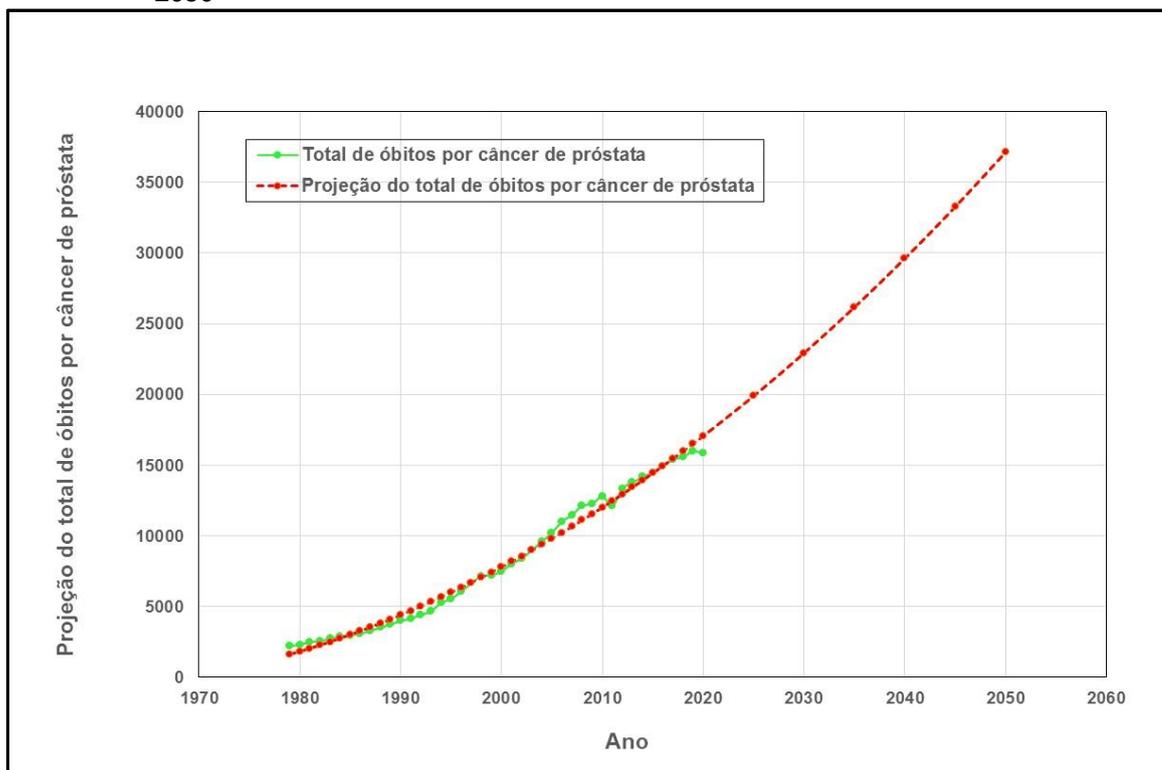
Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a.

A seguir é apresentada a projeção do total de óbitos por câncer de próstata no Brasil, com a finalidade de demonstrar a necessidade de ampliar a cobertura do SUS para o exame PET/CT em casos de câncer de próstata. Isso possibilitaria um maior acesso da população a este tipo de exame, já que atualmente, esse exame é restrito à população com acesso aos hospitais privados e às clínicas particulares do país.

4.2.3 Projeção de casos de óbitos por câncer de próstata até 2050

Na Figura 24, são apresentados os óbitos por câncer de próstata no Brasil, no período de 1979 até 2020, com base nos dados fornecidos pelo INCA e apresentados na Tabela 19. A sua projeção estimada até 2050 foi obtida por meio da curva de tendências gerada no *software* Microsoft Excel e calculada pela Equação (6), um polinômio de segundo grau.

Figura 24 – Total de óbitos de câncer de próstata no Brasil até 2020 e sua projeção estimada até 2050



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a, autora da dissertação.

$$Y_6 = 4.125436461x^2 - 16121.111615200x + 15748269.505860300 \quad (6)$$

A partir dos dados referentes aos casos de óbitos devido ao câncer de próstata, no período de 1979 até 2020, observa-se um aumento expressivo, passando de 2.204 no ano de 1979 para 15.841 no ano de 2020, representando cerca de 619% de aumento. Isto se deve ao fato de que entre os anos de 1980 até 2010, o diagnóstico de câncer de próstata não era feito periodicamente, como nos dias de hoje. Além disso, é fato que há muito preconceito por parte da população masculina na realização de consultas e exames de toque retal, o que, provavelmente, levou a este aumento do número de óbitos devido a este tipo de câncer.

Foi calculada uma projeção de óbitos até 2050, por meio do polinômio de segundo grau, apresentado na Equação (6), demonstrando o aumento significativo de óbitos devido a este câncer.

Na Tabela 20 são apresentados os valores obtidos pela Equação (6), ou seja, a projeção estimada até 2050 do total de óbitos por câncer de próstata.

Tabela 20 – Total de óbitos de câncer de próstata no Brasil até 2020 e sua projeção estimada até 2050

Ano	Total de óbitos por câncer de próstata	Projeção do total de óbitos por câncer de próstata
1979	2.204	1.618
1980	2.299	1.830
1981	2.494	2.049
1982	2.545	2.277
1983	2.725	2.514
1984	2.876	2.758
1985	2.970	3.011
1986	3.088	3.272
1987	3.275	3.541
1988	3.523	3.819
1989	3.734	4.104
1990	3.981	4.398
1991	4.142	4.701
1992	4.413	5.011
1993	4.654	5.330
1994	5.256	5.657
1995	5.542	5.992
1996	6.067	6.336
1997	6.652	6.687
1998	7.144	7.047
1999	7.223	7.416
2000	7.490	7.792
2001	8.033	8.177
2002	8.389	8.570
2003	8.977	8.971
2004	9.590	9.381
2005	10.214	9.798
2006	11.007	10.224
2007	11.478	10.659
2008	12.121	11.101
2009	12.274	11.552
2010	12.778	12.011
2011	12.129	12.478
2012	13.354	12.954
2013	13.772	13.438
2014	14.161	13.930
2015	14.484	14.430
2016	14.926	149.38
2017	15.391	15.455
2018	15.576	15.980
2019	15.983	16.513
2020	15.841	17.055
2025	–	19.886
2030	–	22.924
2035	–	26.168
2040	–	29.618
2045	–	33.275
2050	–	37.137

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a; autora da dissertação.

A partir dos dados apresentados na Tabela 20, observa-se um aumento em torno de 117% de casos de óbito por câncer de próstata, de 2020 até 2050, evidenciando a necessidade de utilizar métodos de diagnóstico mais modernos e específicos, como o PET/CT, com os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 ou ^{68}Ga -PSMA-11, nas próximas décadas.

Para que este cenário possa ser modificado, é essencial garantir o acesso da população aos exames com o PET/CT para casos de câncer de próstata pelo SUS. Como já destacado neste trabalho, o PET/CT é um método de diagnóstico precoce mais eficiente, que auxilia significativamente no tratamento, estadiamento e acompanhamento do paciente, potencialmente evoluindo para um prognóstico de cura. Tratado precocemente, o câncer de próstata pode ter uma evolução positiva para o paciente.

Neste estudo, foram abordados os exames PET/CT para o câncer de próstata, que podem ser realizados utilizando os radiofármacos ^{18}F -FDG e ^{68}Ga -PSMA-11 e o ^{18}F -PSMA-1007. Por esse motivo, serão apresentadas comparações entre eles, destacando suas vantagens e desvantagens.

4.3 Comparação entre os radionuclídeos ^{18}F e ^{68}Ga em exames PET e as suas vantagens e desvantagens

Este item do trabalho apresenta as vantagens e desvantagens do ^{18}F e ^{68}Ga em exames PET, que é a terceira etapa deste trabalho.

Para obter uma boa qualidade de imagem em PET no diagnóstico do câncer de próstata, o radionuclídeo deve possuir algumas propriedades específicas, entre elas estão:

- alta afinidade com as células alvo do câncer de próstata;
- ser capaz de identificar lesões mínimas da doença;
- ter uma biodistribuição que favoreça a detecção de linfonodos pélvicos e metástase óssea;
- poder ser utilizado em uma variedade de contextos clínicos como: estadiamento inicial, reestadiamento, recorrência bioquímica, terapia ou planejamento cirúrgico;
- poder atender um número grande de pacientes;
- ser validado em um ambiente pré-clínico;

- superar as abordagens atuais de imagem de última geração.

Na Tabela 21, é apresentada uma comparação entre os radionuclídeos ^{68}Ga e ^{18}F , com a finalidade de mostrar os prós e os contras de cada um deles, de forma geral ou em relação a todos os tipos de cânceres.

Tabela 21 – Comparação dos radionuclídeos ^{68}Ga e ^{18}F

Parâmetros	^{68}Ga	^{18}F
Meia-vida	68 minutos (transportável apenas para centros próximos ao local de produção, favorece a produção <i>in house</i>)	109,7 minutos (transportável para centros mais distantes do local de produção)
Energia de pósitron	1,90 MeV (maior profundidade de penetração nos tecidos, mais pronunciada nos pulmões e apresenta baixa resolução da imagem)	0,65 MeV (menor profundidade de penetração nos tecidos apesar da meia-vida mais longa e apresenta melhor resolução da imagem)
Marcação	Para o uso de agentes quelantes é necessário um ambiente dedicado (sendo possível realizar a formulação do kit ^{68}Ga -PSMA-11 em temperatura ambiente)	Para moléculas do grupo prostético é necessário um ambiente dedicado (células quentes - <i>hot cells</i> , síntese automatizada)
Investimento inicial e custos operacionais	Geradores (custo aproximado de 50 mil US\$ / EUR ¹⁴ , para até 2 geradores por ano); kit de produção	Cíclotron (custo aproximado de 1 milhão até 3 milhões US\$/ EUR); água enriquecida com ^{18}O
Escalabilidade	Definida pela capacidade do gerador (atende de 2 a 4 pacientes/dose por eluição do gerador)	Demanda de produção escalonável (se adapta ao número de exames solicitados)

Fonte: KESCH, C. et al., 2017.

¹⁴ \$USD/EUR: é o principal par de moedas no mercado cambial do Forex. O USD/EUR refere-se à taxa de câmbio do dólar dos EUA face ao euro.

O ^{68}Ga vem sendo muito utilizado nos últimos anos em PET/CT para o diagnóstico do câncer de próstata. Em comparação com o ^{18}F , o ^{68}Ga apresenta algumas vantagens:

- algumas estratégias de marcação do ^{18}F requerem uma síntese mais demorada e desafiadora;
- a disponibilidade de geradores de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ é grande, tendo uma duração de aproximadamente 271 dias, possibilitando uma produção independente de uma instalação com ciclotron;
- o ^{68}Ga -PSMA-11 tem apresentado uma boa avaliação de uso no atendimento diário ao paciente;
- o ^{68}Ga -PSMA-11 apresenta um potencial teranóstico¹⁵ em combinação com a terapia por lutécio-177 (^{177}Lu).

Diversos estudos demonstram que o ^{68}Ga , quando comparado com o ^{18}F , apresenta, também, algumas desvantagens:

- menor emissão de pósitrons (89,14% do ^{68}Ga vs. 96,86% do ^{18}F) e maior energia de pósitrons (1,90 MeV do ^{68}Ga vs. 0,65 MeV do ^{18}F), o que afeta a qualidade da imagem e pode diminuir a eficácia do diagnóstico, com exceção do câncer de próstata onde o ^{68}Ga é mais eficaz;
- resolução da imagem é inferior (2,4 mm do ^{68}Ga vs. 1,4 mm do ^{18}F em todas as direções); a imagem metabólica gerada por meio da técnica PET possui um limite de resolução inferior a 5 mm, sendo capaz de detectar mínimas lesões e a técnica TC obtém a resolução anatômica com cortes finos de até 4 mm, permitindo uma imagem tridimensional capaz de detectar nódulos e lesões cancerígenas;
- ruído de fundo da imagem é aumentado;
- devem ser consideradas as diferenças entre as propriedades dos geradores disponíveis comercialmente (a concentração de ácido clorídrico, processo do eluato do gerador e cartuchos de troca catiônica / aniônica);

¹⁵ **Teranóstico** é a combinação de terapia e diagnóstico em oncologia, possibilitando uma abordagem mais personalizada e precisa.

- a possibilidade de produção em massa do ^{18}F em comparação à produção limitada pelo gerador de ^{68}Ga ;
- capacidade de transporte do ^{18}F para centros um pouco mais distantes do local de produção com ciclotron, devido à sua meia-vida mais longa que a do ^{68}Ga ;
- o tempo de meia-vida mais curto do ^{68}Ga limita a distribuição para locais mais próximos ao local de produção, favorecendo a produção *in house*;
- o tempo de meia-vida mais longo do ^{18}F permite a obtenção de imagens tardias, o que pode aumentar a taxa de detecção, sendo possível aumentar o tempo de aquisição das imagens, diminuindo o ruído de fundo;
- a produção do ^{18}F em ciclotron, a infraestrutura e os protocolos de produção e transporte são todos viáveis.

Nas Tabelas 22 e 23 são resumidas as vantagens e desvantagens do ^{68}Ga e do ^{18}F em imagem PET/CT, respectivamente, de forma geral ou em relação a qualquer tipo de câncer (WERNER et al., 2020).

Tabela 22 – Vantagens e desvantagens do ^{68}Ga em imagem PET/CT

Vantagens	Desvantagens
O mais utilizado na prática clínica para o diagnóstico do câncer de próstata	Efeito de Volume Parcial (EVP) ¹⁶ é aumentado, dificultando a precisão do diagnóstico
Facilidade de obtenção por meio de geradores comercialmente disponíveis	Intervalo de tempo limitado entre a injeção do radiofármaco e o início da varredura pelo aparelho PET/CT
Muito utilizado em estudos clínicos extensos	Aumento do ruído de imagem em comparação com ^{18}F
Pode ser utilizado como teranóstico juntamente com a terapia por ^{177}Lu	Pode realizar cerca de 5 até 6 exames por dia, dependendo da vida útil do gerador
Gerador de ^{68}Ga tem uma duração de aproximadamente 12 meses	_____

Fonte: WERNER, R. A. et al., 2020; GREEN, M. A. e WELCH, M. J, 1989.

¹⁶ **Efeito de Volume Parcial (EVP):** é um dos principais fatores responsáveis pela degradação da imagem, em Medicina Nuclear. Ele está diretamente relacionado à resolução espacial e à amostragem da imagem, e resulta na diminuição aparente na densidade de contagens e aumento aparente do tamanho de estruturas.

Tabela 23 – Vantagens e desvantagens do ^{18}F em imagem PET/CT

Vantagens	Desvantagens
Menor dose de radiação emitida, minimizando a exposição à radiação para o paciente e para os funcionários	É necessária a instalação e manutenção de um ciclotron que possui um custo elevado
Permite protocolos de imagem tardia, o que pode aumentar a taxa de detecção da lesão	Sua síntese é desafiadora e demorada
Produção do ^{18}F por meio do ciclotron permite a produção de lotes maiores em uma única síntese	A necessidade de maiores estudos prospectivos (comparado com o ^{68}Ga -PSMA-11)
Entrega em hospitais e clínicas que realizam o exame PET/CT em localização distante à uma instalação com ciclotron	A experiência teranóstica baseada em ^{18}F -PSMA-1007 ainda é limitada
^{18}F é o radionuclídeo mais utilizado como marcador de radiofármacos destinados ao diagnóstico de câncer de forma geral por meio da tecnologia PET/CT	_____

Fonte: WERNER, R. A. et al., 2020; CARVALHO, R. S. e OLIVEIRA, S. M. V., 2017.

4.4 Comparação entre os radiofármacos ^{18}F -FDG e ^{68}Ga -PSMA-11

Neste item do trabalho apresenta-se a quarta etapa do trabalho. Nesta etapa, são realizadas comparações entre os dois radiofármacos ^{18}F -FDG e o ^{68}Ga -PSMA-11, por estarem disponíveis no mercado brasileiro.

4.4.1 Vantagens e Desvantagens do ^{18}F -FDG e ^{68}Ga -PSMA-11

Um estudo de 2018 analisou os impactos clínicos do uso do ^{68}Ga -PSMA-11 em PET/CT no caso de pacientes com recorrência bioquímica de câncer de próstata. Concluiu-se nesse estudo que 39% dos pacientes tiveram o tratamento clínico alterado após a realização de exames PET/CT com esse radiofármaco. As mudanças ocorreram principalmente em pacientes que apresentaram níveis elevados de PSA e em pacientes tratados com radioterapia ao invés de prostatectomia radical (HAN et al., 2018).

Outro estudo, que também analisou o impacto clínico e as alterações no tratamento de pacientes em recorrência bioquímica do câncer de próstata, após o uso do ^{68}Ga -PSMA-11 em PET/CT, mostrou mudanças significativas no tratamento de 53% dos pacientes após esse exame ser realizado, as mudanças foram de tratamento focal para tratamento sistêmico, alterações no tratamento sistêmico, entre outras (CALAIS et al., 2018).

Na Tabela 24 são apresentadas as vantagens e desvantagens do uso do radiofármaco ^{18}F -FDG.

Tabela 24 – Vantagens e desvantagens do radiofármaco ^{18}F -FDG

Vantagens	Desvantagens
É o mais utilizado em diagnóstico por imagem PET/CT em oncologia, devido ao metabolismo da glicose estar elevado nas células tumorais	Sua precisão na detecção do câncer de próstata apresenta baixa efetividade, devido à taxa metabólica desse tipo de tumor ser baixa e sua excreção ocorre pelo trato urinário
Sua meia-vida é de 109,7 min o que possibilita a aquisição de imagens de corpo inteiro	A excreção pelo trato urinário afeta a identificação das lesões nessa região devido a proximidade da próstata com a bexiga
Apesar de sua eficiência ser menor no diagnóstico do câncer de próstata, estudos demonstram que o ^{18}F -FDG pode influenciar no manejo clínico de pacientes com esse tipo de câncer (do não tratamento para o tratamento em 25% dos casos após o exame PET/CT com ^{18}F -FDG)	As células tumorais do câncer de próstata apresentam um baixo metabolismo de glicose o que dificulta a avaliação das células tumorais de um tecido benigno ou lesões inflamatórias na próstata (prostatite)
Em pacientes diagnosticados com metástase óssea o ^{18}F -FDG pode distinguir as lesões metabolicamente ativas das inativas	Baixa sensibilidade na identificação de metástase óssea e de linfonodos pélvicos
PET/CT com ^{18}F -FDG pode ser útil para o estadiamento do câncer de próstata avançado em pacientes com nível de PSA alto (apesar do tratamento) e em pacientes sem nenhum tratamento	PET/CT com ^{18}F -FDG não é útil na avaliação do câncer de próstata avançado em pacientes que estão em tratamento e apresentam um nível de PSA baixo
_____	Pode ocorrer resultado falso positivo em casos de prostatite
_____	Alta captação em células inflamatórias e órgãos saudáveis o que pode acarretar resultados falso-positivos

Fonte: ALMUHAIDEB, A. et al., 2011; RUDROFF, F. et al., 2015; MORRIS, M. J. et al., 2002; SANZ, G. et al., 1999; SUNG, H. et al., 2003; HILLNER, B. E. et al., 2008; JACOBSON, O. et al., 2014.

Na Tabela 25 são apresentadas as vantagens e desvantagens do uso do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11.

Tabela 25 – Vantagens e desvantagens do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11

Vantagens	Desvantagens
Quando comparado com técnicas de imagem convencionais o PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 obtém um resultado superior na detecção de casos de recorrência bioquímica do câncer de próstata	Limite diário de produção, afetando a quantidade de exames realizados
O uso desse radiofármaco apresenta um impacto significativo no manejo clínico de pacientes com câncer de próstata, além de casos de recorrência bioquímica e estadiamento pré-cirúrgico	Apresenta alta atividade na bexiga devido à sua excreção ocorrer pela via urinária, o que dificulta a detecção de recidivas na região pélvica
Em pacientes em estágios avançados ou metástase, o PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 tem uma taxa de detecção alta em torno de 84% impactando positivamente o manejo clínico em 61%	Baixa resolução da imagem devido à alta energia do pósitron emitida
Em pacientes que apresentam um nível de PSA elevado mesmo após tratamento, o PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 pode auxiliar numa mudança na estratégia do tratamento	_____
Alto benefício no diagnóstico de pacientes de alto risco de acordo com a classificação D'Amico ¹⁷ (PSA >20 ng/ml)	Pouco benefício no diagnóstico de pacientes de risco baixo a intermediário, de acordo com a classificação D'Amico (PSA <10 ng/ml a 20 ng/ml)

Fonte: CALAIS, J. et al., 2018; SONNI, I. et al., 2020; ALBISINNI, S. et al., 2017, KUTEN, J. et al., 2020; RAUSCHER, I. et al., 2016.

4.4.2 Comparação entre os radiofármacos ^{18}F -PSMA-1007 e ^{68}Ga -PSMA-11

Embora o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007 esteja no início de sua comercialização e utilização em diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de câncer de próstata, neste item do trabalho serão descritas as vantagens e desvantagens do uso deste radiofármaco, conforme apresentado na Tabela 26.

¹⁷ **A classificação de D'Amico:** é baseada em três grupos de pacientes: de risco baixo, risco intermediário e risco alto. Sendo os de alto risco com nível de PSA acima de 20 ng/ml.

Tabela 26 – Vantagens e desvantagens do radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007

Vantagens	Desvantagens
Baixo acúmulo no sistema urinário, facilitando a identificação de pequenas lesões na pelve e casos de recidiva local	Fundo hepático alto, o que pode ser uma desvantagem em estágios avançados da doença (detecção de lesões hepáticas)
Excelente qualidade das imagens obtidas	Patente registrada (limitando sua produção), reduzindo os estudos e pesquisas publicadas
Produção em larga escala, possibilitando o atendimento de um grande número de pacientes na prática clínica	_____
Alta capacidade de identificar lesões benignas em linfonodos, gânglios e lesões ósseas	_____

Fonte: GIESEL, F. L. et al., 2018a; GIESELF, L. et al., 2018b; VIDEIRA, H. S. et al., 2020; KUTEN, J. et al., 2020; RAUSCHER, I. et al., 2020.

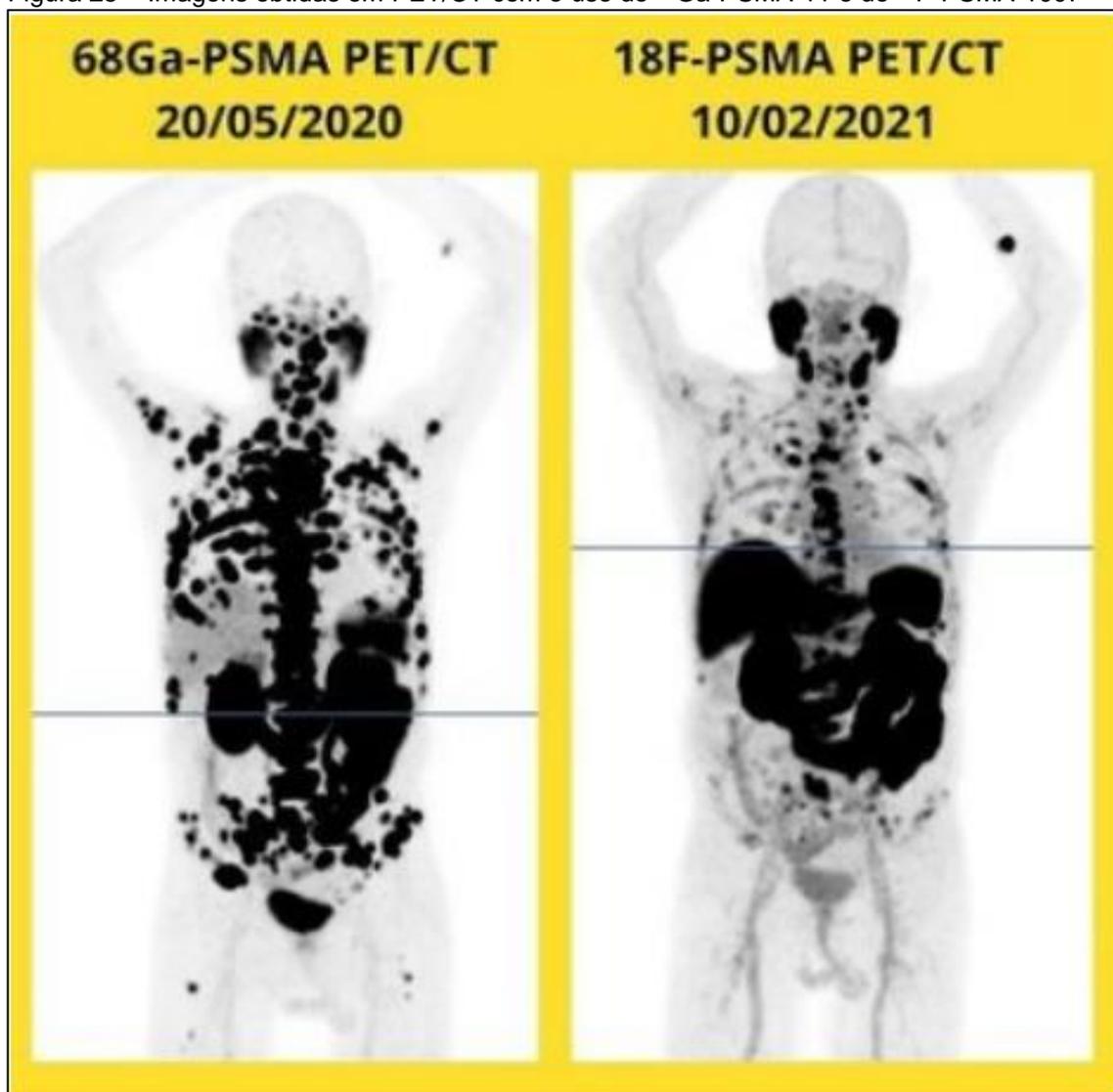
Foi realizado um estudo com o ^{18}F -PSMA-1007 e o ^{68}Ga -PSMA-11 com o objetivo de comparar a precisão do diagnóstico de pacientes com risco intermediário a alto de câncer de próstata, por meio do PET/CT. Ambos identificaram as lesões prostáticas dominantes em pacientes com câncer de próstata. No entanto, com base na análise visual das imagens PET/CT, o ^{18}F -PSMA-1007 permitiu identificar pequenas lesões no interior da próstata, que poderiam levar a um falso negativo e identificar tumores de baixo grau que podem afetar no tratamento do paciente. Estudos comparativos do ^{18}F -PSMA-1007 com o ^{68}Ga -PSMA-11 demonstram o potencial do ^{18}F -PSMA-1007 em identificar lesões de baixo grau com relevância clínica (KUTEN et al., 2020).

Em um estudo realizado com 102 pacientes com recorrência bioquímica, após uma prostatectomia radical, foram comparadas as imagens PET/CT obtidas por meio do ^{18}F -PSMA-1007 e do ^{68}Ga -PSMA-11, verificou-se que o ^{18}F -PSMA-1007 detectou cinco vezes mais lesões de origem benigna que o ^{68}Ga -PSMA-11, ou seja 245 vs. 52 lesões. As lesões benignas foram observadas nos linfonodos, gânglios e lesões ósseas (RAUSCHER et al., 2020).

Como exemplo, é descrito o histórico de um paciente masculino, diagnosticado com câncer de próstata no ano de 2006, quando realizou uma prostatectomia e quimioterapia nesse mesmo período, evoluindo em 2015 para recidiva local, sendo submetido a radioterapia. Em 2020, o paciente apresentava

metástases em linfonodos torácicos e abdominais, além de lesões ósseas, sendo submetido ao tratamento com ^{177}Lu , conforme apresentado na Figura 25. As imagens foram obtidas em PET/CT, utilizando o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11 e o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007, sendo observada uma redução na quantidade de lesões (DIMEN, 2021).

Figura 25 – Imagens obtidas em PET/CT com o uso do ^{68}Ga -PSMA-11 e do ^{18}F -PSMA-1007



Fonte: DIMEN, 2021.

4.4.3 Comparação entre os radiofármacos ^{18}F -PSMA-1007 e o ^{18}F -FDG

Em 2021, foi realizado um estudo comparando os radiofármacos ^{18}F -FDG e ^{18}F -PSMA-1007, demonstrando que a taxa de detecção de lesões locais com o ^{18}F -PSMA-1007 em PET/CT foi superior à do ^{18}F -FDG. Isto poderia ser explicado pelo fato do PSMA ser fortemente expresso em células do câncer de próstata (tanto em tumor primário como em metástases) e pouco expresso no tecido benigno da próstata. Outra vantagem é a eliminação hepatobiliar do ^{18}F -PSMA-1007. Enquanto o ^{18}F -FDG é excretado principalmente por meio do trato urinário, a baixa atividade do ^{18}F -PSMA-1007 no trato urinário permite diferenciar as metástases tumorais primárias e gânglios linfáticos pélvicos (ZHOU et al., 2021).

A seguir são apresentados os custos dos exames PET/CT com os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007, com a finalidade de apresentar os valores desses exames no Brasil na atualidade e a sua projeção até 2050.

4.5 Cálculo de custos dos exames PET/CT com os radiofármacos: ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007

Neste item apresenta-se a quinta etapa do trabalho. Para a realização de uma prospecção do cálculo dos custos dos exames PET/CT com os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007 para um horizonte até 2050, faz-se necessário saber os valores destes exames, tanto no passado, quanto no presente.

4.5.1 Valores dos exames PET/CT com o radiofármaco ^{18}F -FDG

Nesta etapa do trabalho são descritos os valores dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG, com dados relativos ao passado e ao presente.

Para apresentar o valor dos exames PET e PET/CT com o uso do radiofármaco ^{18}F -FDG, como valor de referência do passado, foi escolhido o ano de 2012, por ser o início da década. Destaca-se que nessa época, não eram comercializados e nem realizados os exames PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11, que se iniciou em 2015. Por essa razão, os valores apresentados a seguir são apenas para os exames com o radiofármaco ^{18}F -FDG.

No estado de São Paulo, no ano de 2012, eram realizados exames PET e PET/CT com o radiofármaco ^{18}F -FDG. O custo do exame PET com ^{18}F -FDG neste ano era de R\$ 1.330,00, enquanto o exame PET/CT com ^{18}F -FDG tinha o custo de R\$ 2.037,00, praticamente o dobro do valor (CERCI et al., 2012).

Ainda em 2012, um estudo conduzido no Hospital do Câncer em São Paulo e na unidade do INCA teve como objetivo analisar os custos do exame PET/CT na rede pública, ou seja, pelo SUS, que desde 2009 conta com um aparelho PET/CT, modelo *GEMINI TF w/ToF, Philips Medical Systems, Eindhoven*, fabricado na Holanda. Neste equipamento foram realizados cerca de 1.200 exames em 2012, com a capacidade máxima de 10 exames por dia e 2.400 procedimentos por ano. Os cálculos foram baseados em pacientes oncológicos adultos, considerando um volume de produção de cinco exames por dia e o uso de uma dose de ^{18}F -FDG por paciente. O custo de cada procedimento foi de R\$ 3.150,30 na perspectiva salarial da carreira de Ciência & Tecnologia, e de R\$ 2.927,19 na do Ministério da Saúde (ANEXO 5) (CAETANO et al., 2014).

Em 2013, na rede privada, o custo deste exame era em média R\$ 3.000,00 (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP, 2013). No Hospital Mãe de Deus, localizado no estado do Rio Grande do Sul, o exame PET/CT realizado com o ^{18}F -FDG custava R\$ 3.500,00 nesse ano (MMCONEX, 2013).

No ano de 2014, os valores do exame PET/CT no Estado de São Paulo variavam entre R\$ 3,5 mil e R\$ 4 mil (GLOBO, 2014). Os custos dos exames PET/CT nos anos de 2012 a 2014 são apresentados na Tabela 27.

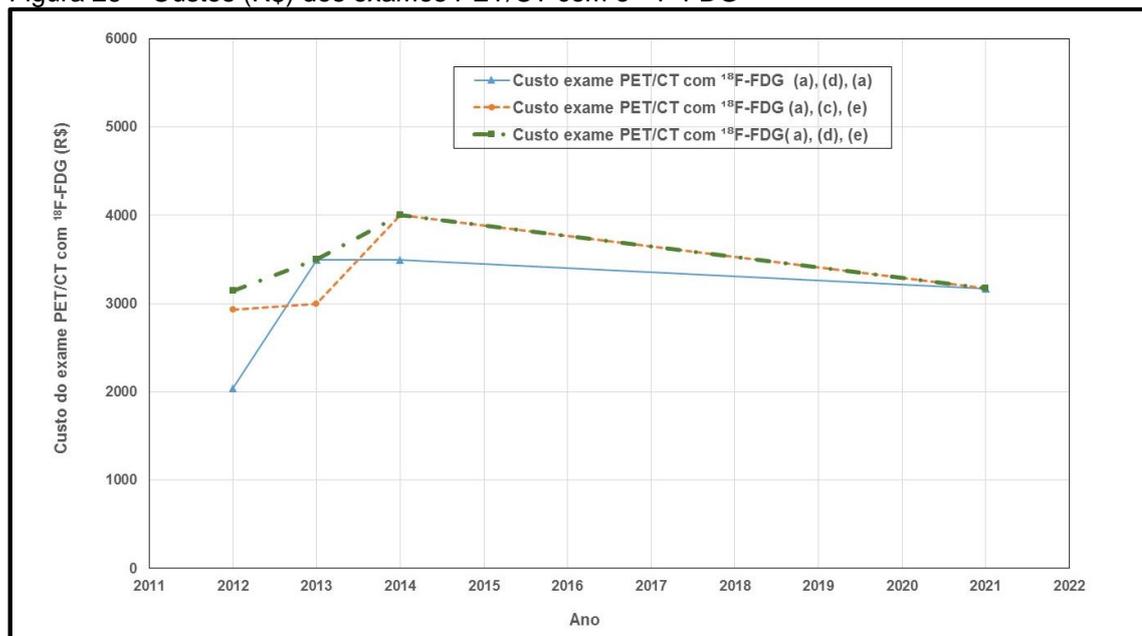
Tabela 27 – Custos dos exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil (passado)

Ano	Custo exame PET/CT com ^{18}F -FDG
2012	R\$ 2.037,00 (a)
	R\$ 2.927,19 (b)
	R\$ 3.150,30 (b)
2013	R\$ 3.000,00 (c)
	R\$ 3.500,00 (d)
2014	R\$ 3.500,00 (a)
	R\$ 4.000,00 (e)
2021	R\$ 3.712,80 (Einstein)

Fonte: (a) CERCI, J. J. et al., 2012; (b) CAETANO, R. et al., 2014 (c) HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP, 2013; (d) MMCONEX, 2013; (e) GLOBO, 2014.

Na Figura 26, são apresentados os custos, em reais, dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG, a partir da Tabela 27 e fornecidas por cada instituição indicada. Considerando fornecedor (a) como referência, observa-se que seus custos, de 2012 até 2014, cresceram em torno de 72%. Além disso, a tendência de aumento, em média, foi menor entre os anos de 2014 e 2021.

Figura 26 – Custos (R\$) dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG

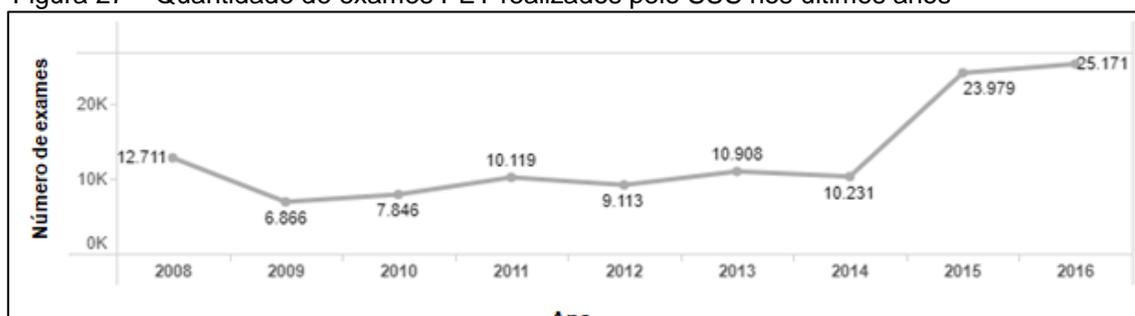


Fonte: (a) CERCI, J. J. et al., 2012; (c) HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP, 2013; (d) MMCONEX, 2013; (b) CAETANO, R. et al., 2014; (e) GLOBO, 2014.

Exames PET realizados no Brasil

A quantidade de exames PET realizados no Brasil, pelo SUS, de 2008 até 2016, é apresentada na Figura 27. Em 2008, foram realizados 12.711 exames e em 2016 foram 25.171 exames. Conforme já mencionado, o exame PET para câncer de próstata não tem cobertura pelo SUS.

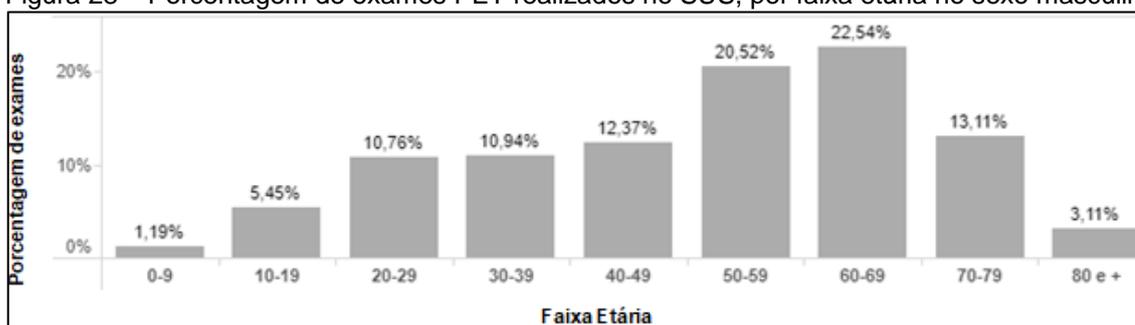
Figura 27 – Quantidade de exames PET realizados pelo SUS nos últimos anos



Fonte: OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2017.

A faixa etária de maior incidência foi dos 50 até os 69 anos, conforme a Figura 28. Os dados de 2015-2016 estimam 11.643 exames realizados pelo sexo masculino (OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2017).

Figura 28 – Porcentagem de exames PET realizados no SUS, por faixa etária no sexo masculino



Fonte: OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2017.

Exames PET/CT realizados no Brasil

Conforme já mencionado neste trabalho, em 2014, houve a incorporação do exame PET/CT pelo SUS, porém, com indicações restritas a alguns tipos de tumores (excluindo o de próstata). De acordo com a SBMN, o uso da tecnologia PET/CT em pacientes usuários do SUS é deficiente, tanto em relação ao acesso, quanto ao ressarcimento do procedimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016).

Na Tabela 28, é apresentada a quantidade de exames PET/CT realizados pelo SUS a cada mês e em todas as regiões do Brasil, a partir do ano de 2015, quando foi iniciado este tipo de exame no SUS, até 2022.

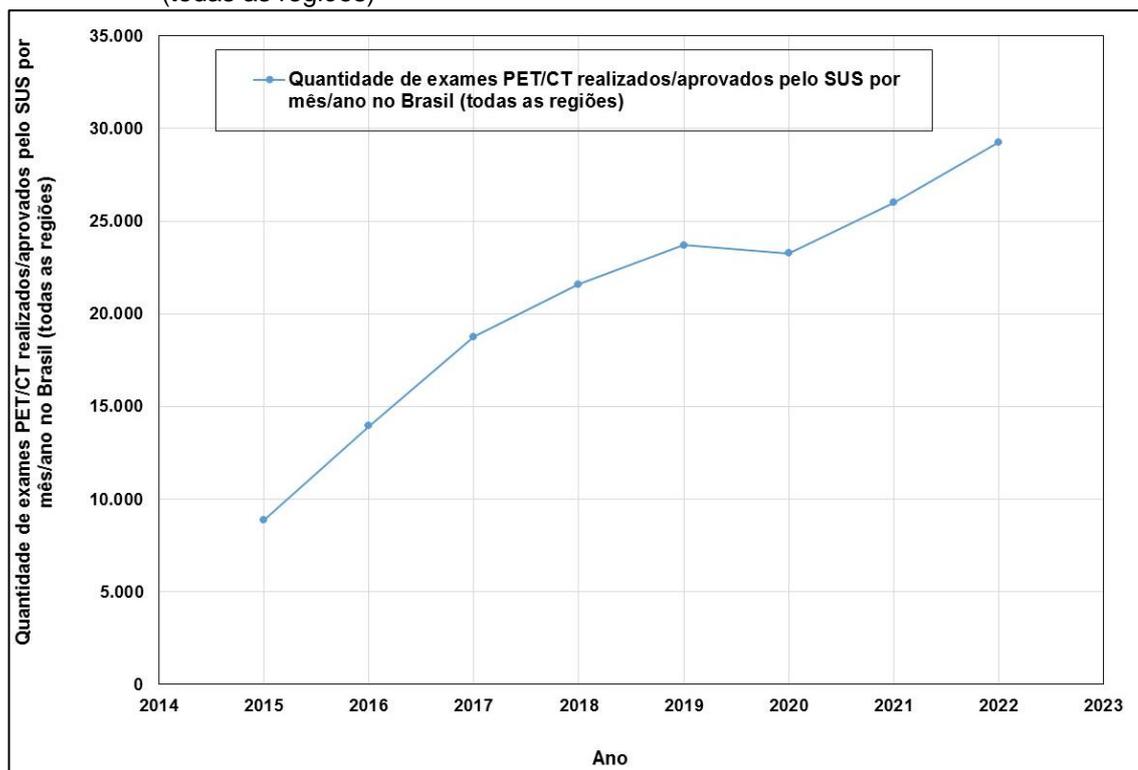
Tabela 28 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por mês/ano no Brasil (todas as regiões).

Ano/mês	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Janeiro	155	815	1.245	1.460	1.945	1.776	1.970	2.515
Fevereiro	438	817	1.274	1.592	1.925	1.778	2.100	2.564
Março	510	957	1.699	1.744	1.979	1.886	2.384	2.317
Abril	834	1.067	1.389	1.903	2.070	1.557	1.986	2.275
Maiο	677	1.164	1.700	1.872	2.143	1.497	2.194	2.536
Junho	785	1.143	1.532	1.864	2.037	1.968	2.335	2.280
Julho	961	1.167	1.589	1.789	1.922	2.006	2.028	2.360
Agosto	912	1.409	1.639	1.935	1.997	2.317	2.376	3.115
Setembro	996	1.324	1.494	1.667	2.100	2.164	2.099	2.392
Outubro	943	1.387	1.822	1.872	2.036	2.018	2.240	2.189
Novembro	815	1.159	1.749	1.655	1.838	2.078	2.279	2.253
Dezembro	803	1.525	1.618	2.232	1.717	2.212	2.013	2.470
Total exames ao ano	8.829	13.934	18.750	21.585	23.709	23.257	26.004	29.266

Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022.

Na Figura 29, é apresentada a quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por ano no Brasil (em todas as regiões). Os dados utilizados estão apresentados na Tabela 28. Observa-se que a partir de 2015 até 2022, houve um aumento na quantidade de exames em torno de 232%.

Figura 29 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por ano no Brasil (todas as regiões)



Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022.

Na Tabela 29, são apresentados os exames PET/CT realizados e aprovados pelo SUS, por região no Brasil desde 2015 até 2021. Os exames PET/CT pelo SUS na Região Norte do país iniciaram em setembro de 2021, o que explica a falta de equipamentos e de exames realizados nessa região.

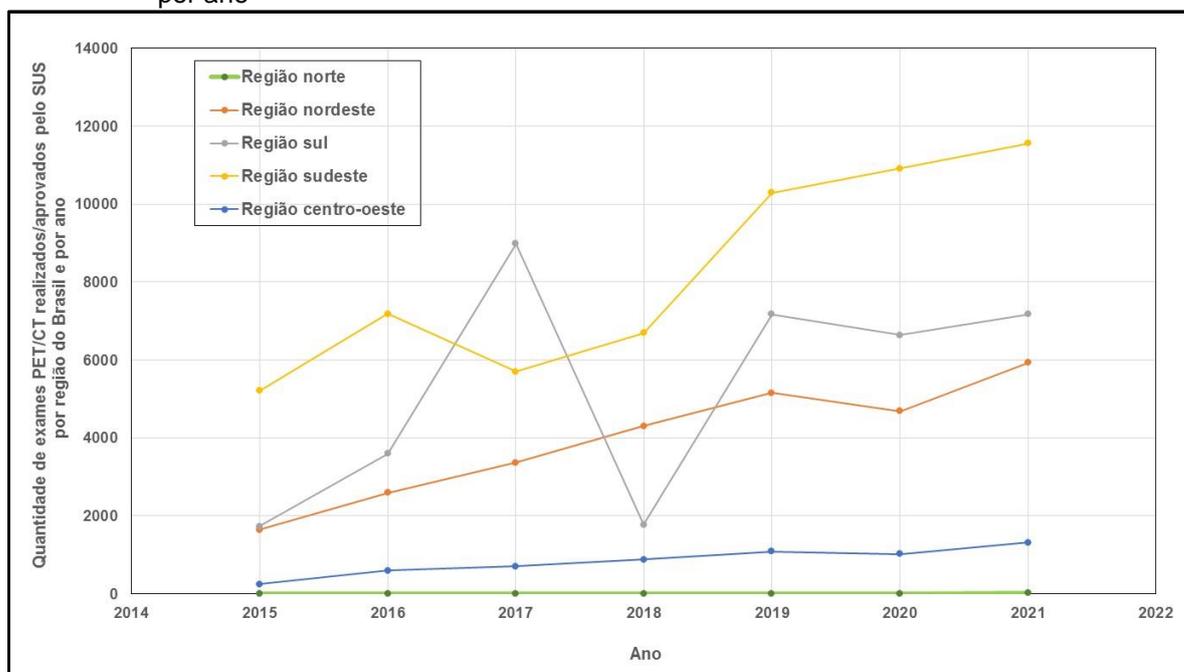
Tabela 29 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por região do Brasil e por ano

Ano	Região Norte	Região Nordeste	Região Sul	Região Sudeste	Região Centro-Oeste
2015	0	1.640	1.730	5.208	251
2016	0	2.592	3.596	7.184	596
2017	0	3.364	8.986	5.702	709
2018	0	4.308	1.778	6.698	881
2019	0	5.157	7.177	10.293	1.090
2020	0	4.684	6.637	10.917	1.019
2021	28	5.928	7.177	11.559	1.319

Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022.

Na Figura 30, é apresentada a quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por região do Brasil e por ano, a partir dos dados da Tabela 29.

Figura 30 – Quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS por região do Brasil e por ano



Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022.

O custo do exame PET/CT de cabeça e pescoço, com finalidade diagnóstica, pelo SUS, no período de 2015 até 2022, segundo dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP), são apresentados a seguir. Neles estão computados apenas o serviço ambulatorial, enquanto o restante dos serviços é zerado. (SIGTAP, 2022).

- Serviço Ambulatorial: R\$ 2.107,22
- Serviço Profissional: R\$ 0,00
- Serviço Hospitalar: R\$ 0,00
- **Total: R\$ 2.107,22**

Os valores aprovados fornecidos pelo SUS, segundo dados do DATASUS, para realização de exames PET/CT, em todas as regiões do Brasil, no período de 2015 até 2022, são apresentados na Tabela 30 e Figura 31.

Tabela 30 – Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ano/mês, desde janeiro de 2015 até dezembro de 2022

Ano	Mês	Valor aprovado R\$	Total R\$
2015			
	Janeiro	326.619,10	
	Fevereiro	922.962,36	
	Março	1.074.682,20	
	Abril	1.757.421,48	
	Maio	1.426.587,94	
	Junho	1.654.167,70	
	Julho	2.025.038,42	
	Agosto	1.921.784,64	
	Setembro	2.098.791,12	
	Outubro	1.987.108,46	
	Novembro	1.717.384,30	
	Dezembro	1.692.097,66	
Total (2015)			18.604.645,38
2016			
	Janeiro	1.717.384,30	
	Fevereiro	1.721.598,74	
	Março	2.016.609,54	
	Abril	2.248.403,74	
	Maio	2.452.804,08	
	Junho	2.408.552,46	
	Julho	2.459.125,74	
	Agosto	2.969.072,98	
	Setembro	2.793.120,11	
	Outubro	2.929.035,80	
	Novembro	2.450.696,86	
	Dezembro	3.216.671,33	
Total (2016)			29.383.075,68
2017			
	Janeiro	2.629.810,56	
	Fevereiro	2.691.973,55	
	Março	3.582.274,00	
	Abril	2.926.928,58	
	Maio	3.582.274,00	
	Junho	3.228.261,04	
	Julho	3.348.372,58	
	Agosto	3.453.733,58	
	Setembro	3.148.186,68	
	Outubro	3.839.354,84	
	Novembro	3.685.527,78	
	Dezembro	3.409.481,96	
Total (2017)			39.526.179,15

Tabela 30 – Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ano/mês, desde janeiro de 2015 até dezembro de 2022 (continuação)

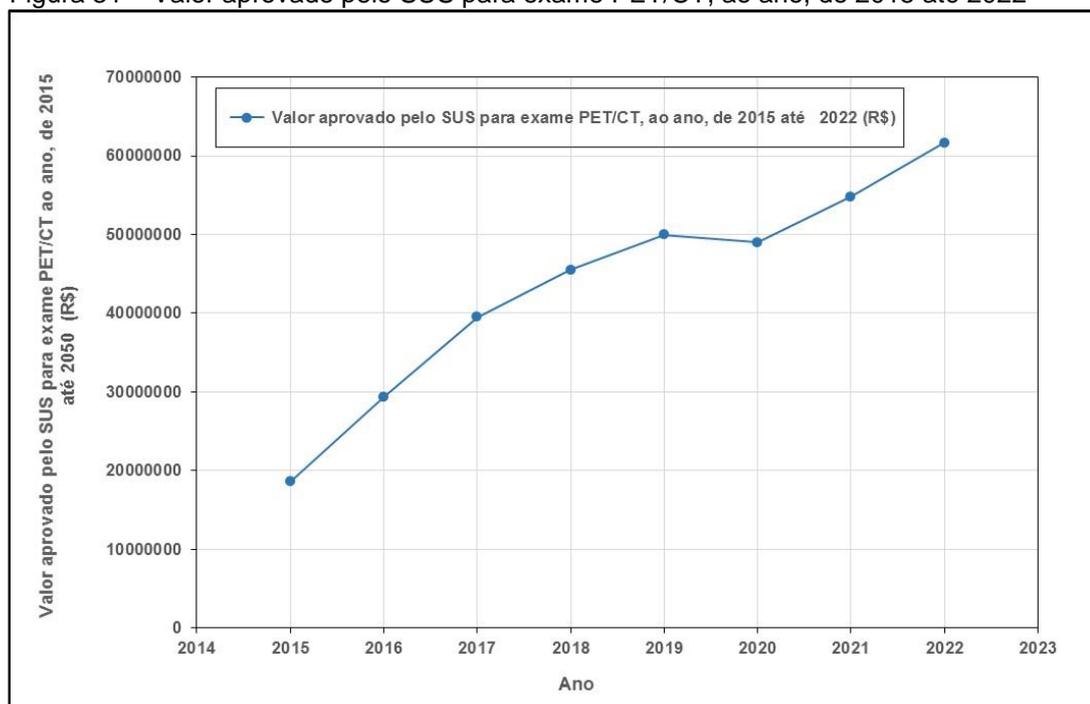
Ano	Mês	Valor aprovado R\$	Total R\$
2018			
	Janeiro	3.076.541,20	
	Fevereiro	3.354.694,24	
	Março	3.674.991,68	
	Abril	4.010.039,66	
	Maio	3.944.715,84	
	Junho	3.927.858,08	
	Julho	3.769.816,58	
	Agosto	4.077.470,70	
	Setembro	3.512.735,74	
	Outubro	3.944.715,84	
	Novembro	3.487.449,10	
	Dezembro	4.703.315,04	
Total (2018)			45.484.343,70
2019			
	Janeiro	4.098.542,90	
	Fevereiro	4.056.398,50	
	Março	4.170.188,38	
	Abril	4.361.945,40	
	Maio	4.515.772,46	
	Junho	4.292.407,14	
	Julho	4.050.076,84	
	Agosto	4.208.118,34	
	Setembro	4.425.162,00	
	Outubro	4.290.299,92	
	Novembro	3.873.070,36	
	Dezembro	3.618.096,74	
Total (2019)			49.960.078,98
2020			
	Janeiro	3.742.422,72	
	Fevereiro	3.746.637,16	
	Março	3.974.216,92	
	Abril	3.280.941,54	
	Maio	3.154.508,34	
	Junho	4.147.008,96	
	Julho	4.227.083,32	
	Agosto	4.882.428,74	
	Setembro	4.560.024,08	
	Outubro	4.252.369,96	
	Novembro	4.378.803,16	
	Dezembro	4.661.170,64	
Total (2020)			49.007.615,54
2021			
	Janeiro	4.151.223,40	
	Fevereiro	4.425.162,00	
	Março	5.023.612,48	
	Abril	4.184.938,92	

Tabela 30 – Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ano/mês, desde janeiro de 2015 até dezembro de 2022 (continuação)

Ano	Mês	Valor aprovado R\$	Total R\$
2021	Maio	4.623.240,68	
	Junho	4.920.358,70	
	Julho	4.273.442,16	
	Agosto	5.006.754,72	
	Setembro	4.423.054,78	
	Outubro	4.720.172,80	
	Novembro	4.802.354,38	
	Dezembro	4.256.584,40	
	Total (2021)		
2022	Janeiro	5.299.658,30	
	Fevereiro	5.402.912,08	
	Março	4.882.428,74	
	Abril	4.793.925,50	
	Maio	5.343.909,92	
	Junho	4.804.461,60	
	Julho	4.973.039,20	
	Agosto	6.563.990,30	
	Setembro	5.040.470,24	
	Outubro	4.612.704,58	
	Novembro	4.747.566,66	
	Dezembro	5.204.833,40	
	Total (2022)		
Total Geral			348.446.738,37

Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2023.

Figura 31 – Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ao ano, de 2015 até 2022



Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2023.

Destaca-se que no SUS, 95% dos exames de PET/CT utilizam o radiofármaco ^{18}F -FDG. Então, o custo total representa praticamente o custo dos exames realizados com o ^{18}F -FDG.

Já em 2021, um exame PET/CT na rede privada, por exemplo, no Hospital Israelita Albert Einstein, localizado no estado de São Paulo, tinha o custo de R\$ 3.712,80 (ZAPPAROLLI JÚNIOR, 2021¹⁸).

Embora o SUS não realize exames para diagnosticar e estadiar o câncer de próstata com o PET/CT, são realizados os seguintes exames para estadiamento: Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e Cintilografia Óssea (CO). Neste item do trabalho, os valores de exames com PET/CT utilizando o ^{18}F -FDG são apresentados apenas para comparação com os valores dos exames privados e são também comparados com os valores dos exames PET/CT utilizando o ^{69}Ga -PSMA-11.

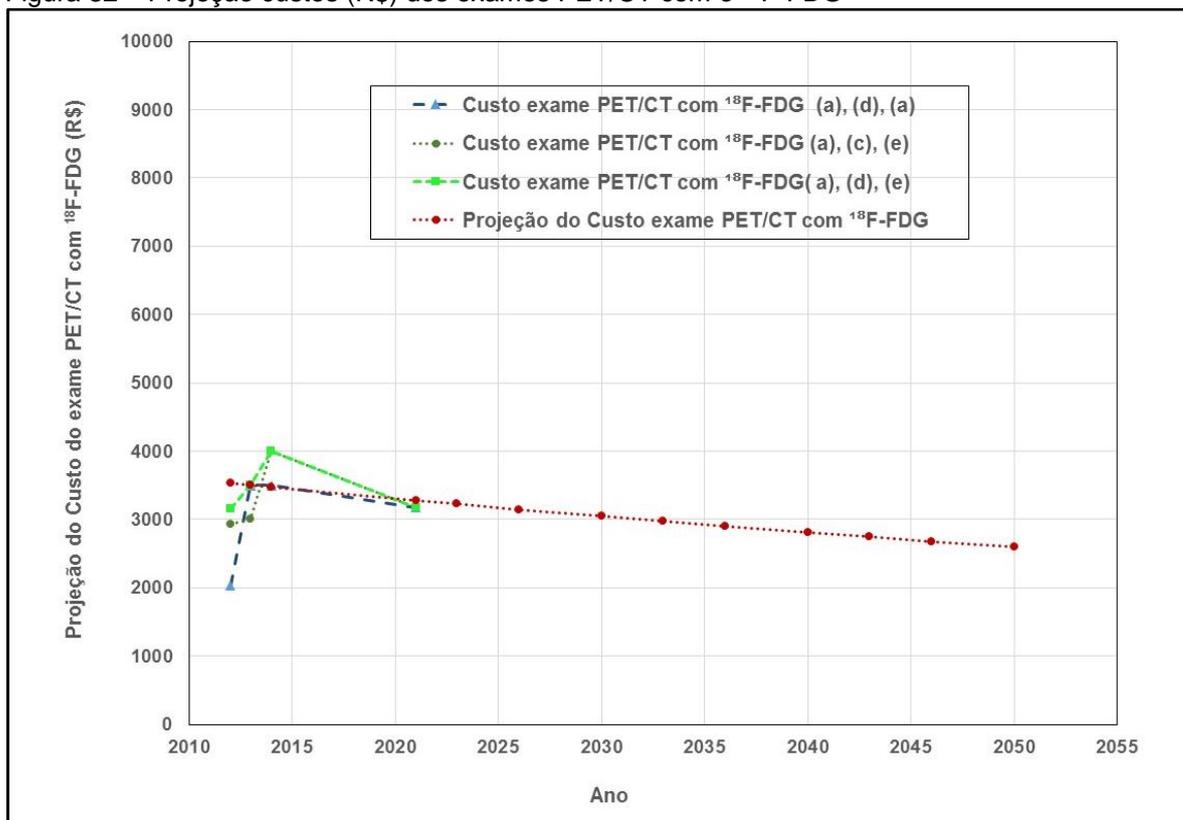
4.5.2 Projeção dos custos dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG

A seguir serão apresentadas as projeções dos custos do exame PET/CT com ^{18}F -FDG, da quantidade dos exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil realizados/aprovados pelo SUS e dos valores aprovados pelo SUS para exame PET/CT ao ano, até 2050.

Projeção dos custos de exame PET/CT com ^{18}F -FDG até 2050

Na Figura 32 e na Tabela 31, é apresentada a projeção dos custos de cada exame PET/CT com o ^{18}F -FDG no Brasil, por ano, entre a rede privada e o Hospital das Clínicas da UNICAMP, a partir dos dados disponíveis na Tabela 27. A projeção foi realizada de acordo com a curva de tendência exponencial, apresentada na Equação (7) e obtida por meio do *software* Microsoft Excel.

¹⁸ Comunicação pessoal, fornecida por ZAPPAROLLI JÚNIOR, C. L., 2021 em São Paulo.

Figura 32 – Projeção custos (R\$) dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG

Fonte: (a) CERCI, J. J. et al., 2012; (c) HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP, 2013; (d) MMCONEX, 2013; (b) CAETANO, R. et al., 2014; (e) GLOBO, 2014, autora da dissertação.

$$Y_7 = 4,6299656221832E+57 * x^{-16,3815} \quad (7)$$

Tabela 31 – Projeção custos (R\$) dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG

Ano	Projeção do Custo exame PET/CT com ^{18}F -FDG
2012	3.525,30
2013	3.496,72
2014	3.468,39
2021	3.276,75
2023	3.224,08
2026	3.146,76
2030	3.046,71
2033	2.973,89
2036	2.902,92
2040	2.811,07
2043	2.744,20
2046	2.679,03
2050	2.594,67

Fonte: autora da dissertação.

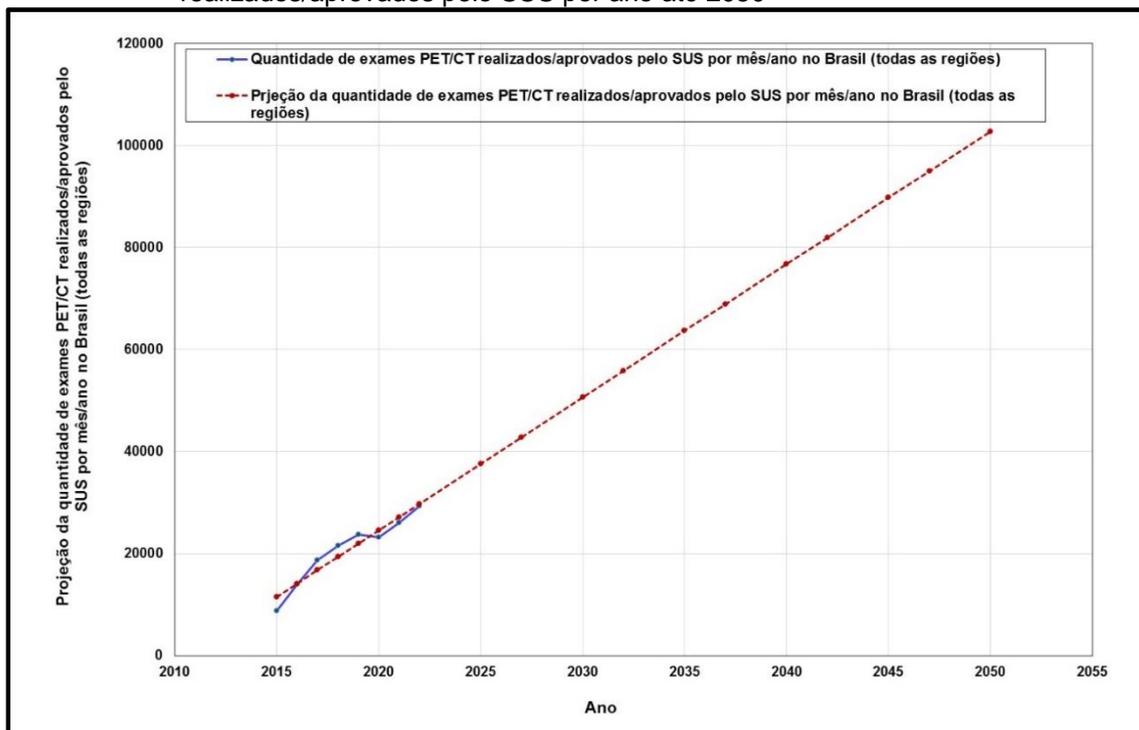
Observa-se por meio dessa projeção dos custos dos exames PET/CT com o ^{18}F -FDG uma tendência de queda nos preços, o que era esperado com base na Figura 32. Esta diminuição dos custos pode ser benéfica para o país, facilitando o acesso a esse exame pela população, tanto na rede pública como na rede privada. Isso poderia, inclusive, estimular a adesão do exame PET/CT com ^{18}F -FDG nos casos de câncer de próstata, que atualmente não está incluso no SUS, conforme mencionado anteriormente neste trabalho.

A seguir, é apresentada a projeção da quantidade de exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil, realizados/aprovados pelo SUS até 2050. Esta projeção tem como objetivo evidenciar a necessidade do SUS incorporar o exame PET/CT para o câncer de próstata, o qual atualmente não está incluído no rol da ANS, além de adotar o uso de outros radiofármacos mais modernos.

Projeção da quantidade dos exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil realizados/aprovados pelo SUS até 2050

Na Figura 33 e na Tabela 32, é apresentada a projeção da quantidade de exames PET/CT com o ^{18}F -FDG no Brasil realizados/aprovados pelo SUS por ano até 2050, a partir dos dados disponíveis na Tabela 28. A projeção foi realizada de acordo com a curva de tendência linear, apresentada na Equação (8) e obtida por meio do *software* Microsoft Excel.

Figura 33 – Projeção da quantidade dos exames PET/CT com ^{18}F -FDG no Brasil realizados/aprovados pelo SUS por ano até 2050



Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022, autora da dissertação.

$$Y_8 = 2607,785714286x - 5243148,71428571 \quad (8)$$

Observa-se por meio da projeção da quantidade de exames PET/CT realizados/aprovados pelo SUS, que há uma tendência de aumento no número desses exames no país, o que é vantajoso para a população que depende do SUS para ter acesso a esse tipo de procedimento. Mesmo que no momento muitos tipos de cânceres não sejam contemplados, tem-se a expectativa de que em um futuro próximo, o câncer de próstata seja atendido, principalmente devido ao aumento esperado de exames até 2050.

Tabela 32 – Projeção da quantidade dos exames PET/CT com $^{18}\text{F-FDG}$ no Brasil realizados/aprovados pelo SUS por ano até 2050

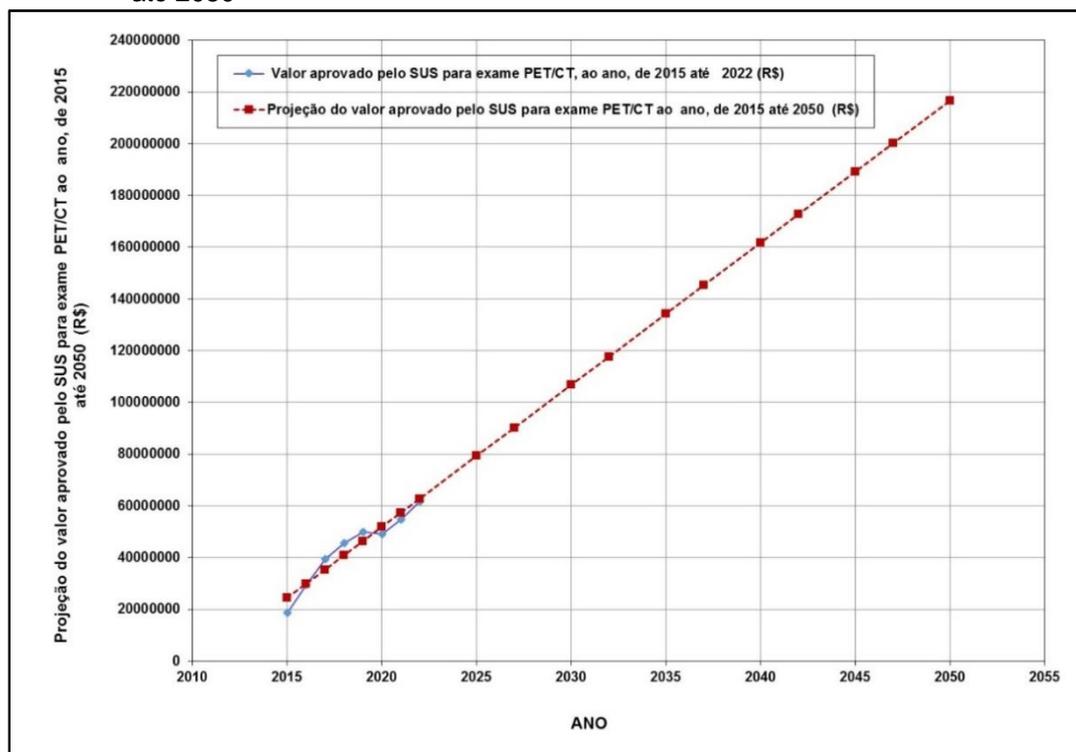
Ano	Quantidade de exames PET aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ao ano, no Brasil (todas as regiões)	Projeção da quantidade de exames PET/CT, aprovados pelo SUS, ao ano, no Brasil (todas as regiões) até 2050
2015	8.829	11.540
2016	13.934	14.147
2017	18.750	16.755
2018	21.585	19.363
2019	23.709	21.971
2020	23.257	24.578
2021	26.004	27.186
2022	29.266	29.794
2025	–	37.617
2027	–	42.833
2030	–	50.656
2032	–	55.872
2035	–	63.695
2037	–	68.911
2040	–	76.734
2042	–	81.950
2045	–	89.773
2047	–	94.989
2050	–	102.812

Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2022, autora da dissertação.

Projeção do total dos valores aprovados pelo SUS para exame PET/CT ao ano até 2050

Na Figura 34 e na Tabela 33, é apresentada a projeção do total de valores aprovados pelo SUS, para realização de exames PET/CT, ao ano, até 2050, a partir dos dados fornecidos pela Tabela 30. A projeção foi realizada de acordo com a curva de tendência linear, apresentada na Equação (9) e obtida por meio do *software* Microsoft Excel.

Figura 34 – Projeção do total dos valores aprovados pelo SUS de exames PET/CT, ao ano, até 2050



Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2023; autora da dissertação.

$$Y_9 = 5494237,48964146x - 11046562530,5476 \quad (9)$$

Tabela 33 – Projeção do total de valores aprovados pelo SUS de exames PET/CT, ao ano, até 2050

Ano	Valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT, ao ano, de 2015 até 2022 (R\$)	Projeção do valor aprovado pelo SUS para exame PET/CT ao ano, de 2015 até 2050 (R\$)
2015	18.604.645,38	24.326.011,08
2016	29.383.075,68	29.820.248,57
2017	39.526.179,15	35.314.486,06
2018	45.484.343,70	40.808.723,55
2019	49.960.078,98	46.302.961,04
2020	49.007.615,54	51.797.198,53
2021	54.810.899,42	57.291.436,02
2022	61.669.900,52	62.785.673,51
2025	—	79.268.385,98
2027	—	90.256.860,96
2030	—	106.739.573,42
2032	—	117.728.048,40
2035	—	134.210.760,87
2037	—	145.199.235,85
2040	—	161.681.948,32
2050	—	216.624.323,22

Fonte: DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS, 2023; autora da dissertação.

A seguir, são apresentados os custos dos exames PET/CT com o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11, salientando que o acesso a esse exame no Brasil é baixo, devido a sua menor realização pelo SUS. Parte da população que tem acesso a esse exame faz uso da rede privada e particular, por essa razão, os valores apresentados são referentes aos dados de hospitais privados e clínicas particulares do Brasil.

4.5.3 Valores do custo do exame PET/CT com o radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11

No ano de 2021, o exame PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11, fornecido pelo Hospital Israelita Albert Einstein, localizado no estado de São Paulo, tinha o custo de R\$ 5.066,29 (ZAPPAROLLI JÚNIOR, 2021¹⁸).

Nesse mesmo ano, na rede privada do estado de São Paulo, em clínicas especializadas, laboratórios e hospitais que realizavam o exame PET/CT com o ^{68}Ga -PSMA, os custos desse exame variavam de R\$3.800,00 a R\$5.000,00 (CLÍNICA URO ONCO, 2021).

No ano de 2023, o custo do exame PET/CT com o ^{68}Ga -PSMA-11, no estado de São Paulo, em uma clínica especializada, era de R\$ 5.066,29 (GRUPO MND CAMPINAS, 2023). No Hospital Israelita Albert Einstein o custo desse exame era R\$5.592,19 (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2023).

Os valores referentes ao custo do exame PET/CT, em 2021 e 2023, com o uso do radiofármaco ^{68}Ga -PSMA-11, são apresentados na Tabela 34.

Tabela 34 – Custo do exame PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 em 2021 e 2023

Ano	Custo exame PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11
2021	R\$ 5.066,29 (a)
	R\$3.800,00 a R\$5.000,00 (b)
2023	5.066,29 (c)
	5.592,19 (d)

Fonte: (a) ZAPPAROLLI JÚNIOR, C. L., 2021¹⁸; (b) CLÍNICA URO ONCO, 2021; (c) GRUPO MND CAMPINAS, 2023, (d) HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2023.

4.5.4 Valores do custo do exame PET/CT com o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007

Os valores do custo do exame PET/CT com o radiofármaco ^{18}F -PSMA-1007 foram obtidos do estado do Rio Grande do Sul, onde os exames vêm sendo

realizados desde o ano de 2020 no Hospital Mãe de Deus, conforme apresentado na Tabela 35, sem alteração no valor desse exame até a finalização deste estudo.

Tabela 35 – Custo do exame PET/CT com ^{18}F - PSMA- 1007

Ano	Custo exame PET/CT com ^{18}F - PSMA-1007 (R\$)
2020	4.200,00
2021	4.200,00
2022	4.200,00
2023	4.200,00

Fonte: HOSPITAL MÃE DE DEUS, 2023.

4.5.5 Comparação dos valores dos exames PET/ CT com o ^{18}F -FDG, o ^{18}F -PSMA-1007 e o ^{68}Ga -PSMA-11

Na Tabela 36, é apresentada uma comparação entre os custos do exame PET/CT com os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 e ^{68}Ga -PSMA-11, em 2021.

Tabela 36 – Comparação dos valores dos exames PET/CT no Brasil em 2021

Exame PET/CT	Preço (R\$)
^{18}F -FDG	3.712,80 (Einstein)
^{18}F -PSMA-1007	4.200,00 (Clínica Uro Onco)
^{68}Ga -PSMA-11	5.066,29 (Einstein)
	3.800,00 a 5.000,00 (Hospital Mãe de Deus)

Fonte: ZAPPAROLLI JÚNIOR, C. L, 2021¹⁸; HOSPITAL MÃE DE DEUS, 2023; CLÍNICA URO ONCO, 2021.

A seguir são apresentados os custos dos equipamentos que produzem os radionuclídeos ^{18}F e ^{68}Ga , e os custos dos aparelhos PET/CT no Brasil.

4.6 Custos e quantidades dos equipamentos

Neste item do trabalho, que constitui a sexta etapa do trabalho, são apresentados os custos dos equipamentos que produzem os radionuclídeos e dos equipamentos PET/CT, assim como as suas quantidades e projeções até 2050.

O IPEN possui dois ciclotrons, eles são descritos a seguir.

O custo do ciclotron Cyclone 30, que produz o ^{123}I , além do ^{67}Ga , tálio-201 (^{201}Tl), índio-111 (^{111}I) e ^{18}F e se encontra no IPEN, foi de US\$ 5 milhões (FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2000).

O Cyclone-18, fabricado pela IBA da Bélgica e adquirido pelo IPEN no ano de 2007, atualmente produz somente o ^{18}F e seus compostos, tendo custado € 1.100.000,00 (INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, 2015).

O custo da produção do ^{18}F em ciclotron é de aproximadamente de 1 a 3 milhões de USD/EUR, enquanto o custo do gerador de ^{68}Ga varia entre \$ 10 mil até \$ 50 mil (ISOTOPES, 2005; HEIDARI, et al., 2016; KESCH et al., 2017).

4.6.1 Custos do equipamento de PET/CT no Brasil

Segundo o site da empresa MMConex, um aparelho PET/CT, que foi adquirido pelo Hospital Mãe de Deus, no estado do Rio Grande do Sul, teve um custo de R\$ 1,5 milhão em 2019 (MMCONEX, 2019).

No Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa no estado da Paraíba, foi adquirido um aparelho PET/CT com o custo de R\$ 5,2 milhões, para realização de exames gratuitamente pelo SUS (PARAIBAONLINE, 2020).

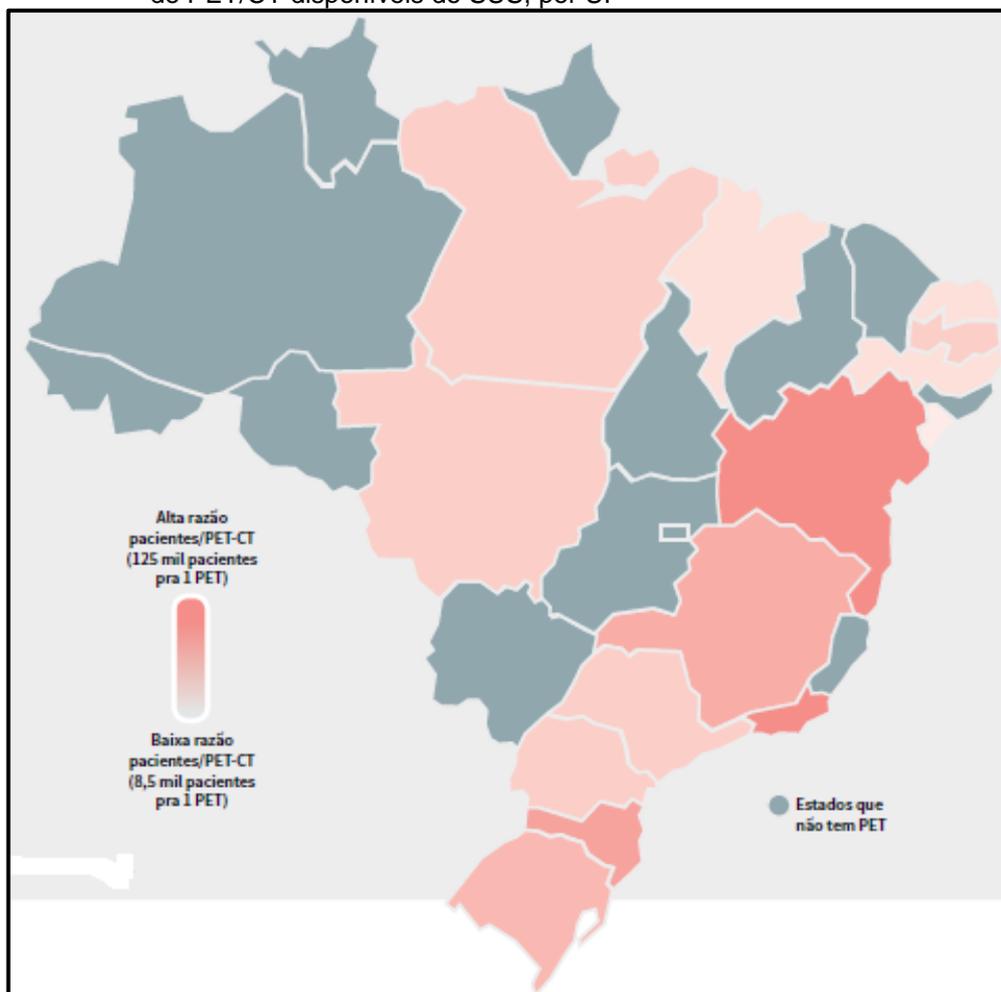
O Hospital das Clínicas (HC) em São Paulo, conta com um aparelho PET/CT, adquirido pelo valor de aproximadamente R\$ 4,2 milhões. A previsão é de que o aparelho consiga realizar entre 15 a 20 exames por dia. Esse aparelho foi adquirido para a realização de pesquisas e para exames (HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP, 2013).

O SUS incorporou o uso do equipamento PET/CT, em 2014, porém com indicações restritas ao estadiamento do câncer de pulmão, para detecção de metástases hepáticas do câncer colorretal e para estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento de linfomas. O Ministério da Saúde declarou que seria investido cerca de R\$ 31 milhões por ano para a realização desses exames, o que beneficiaria aproximadamente 20 mil pessoas (CÂNCER NO BRASIL, 2019).

No SUS, em 2019, existiam somente 43 aparelhos PET/CT, atendendo principalmente a população na região Sul e Sudeste do país, sendo que não existe nenhum aparelho em seis dos sete estados do Norte. O fato de o atendimento ficar concentrado em alguns poucos locais, faz com que os pacientes aguardem longas

filas de espera, afetando o diagnóstico e prognóstico de uma possível doença, como pode ser visto pela Figura 35 (CÂNCER NO BRASIL, 2019).

Figura 35 – Razão entre pacientes de câncer tratados no SUS em 2018 e aparelhos de PET/CT disponíveis do SUS, por UF



Fonte: CÂNCER NO BRASIL, 2019.

No Rio Grande do Norte, a instituição privada e filantrópica Liga Norte Riograndense contra o Câncer adquiriu o aparelho PET/CT pelo custo de R\$ 3,3 milhões, sendo um dos únicos aparelhos disponíveis para a realização desse exame nessa região do país (MOSMANN, 2014).

O exame PET/CT com ^{68}Ga -PSMA-11 não tem ampla cobertura pelo SUS, com exceção do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), onde é possível a realização desse exame pela rede pública de saúde. Na rede privada do Estado de São Paulo existem clínicas especializadas, laboratórios e hospitais que realizam esse exame (CLÍNICA URO ONCO, 2021).

Na Tabela 37, é apresentada a quantidade de equipamentos PET/CT no Brasil e os estabelecimentos que fazem parte do SUS, segundo o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) do DATASUS, os valores são referentes aos equipamentos PET/CT no ano de 2022:

- Equipamentos existentes no Brasil: 115
- Equipamentos em uso no Brasil: 115
- Equipamentos existentes no SUS: 60
- Equipamentos em uso no SUS: 60

Tabela 37 – Equipamentos de Diagnóstico por Imagem - PET/CT

ESTABELECIAMENTO	EXISTENTES	EM USO	SUS
A C CAMARGO CANCER CENTER	2	2	S
A MEDICINA DIAGNOSTICA E DIAGNOSON	1	1	N
AEPY	1	1	N
ALTA LEBLON DIAGNOSTICOS	1	1	N
ASSOCIACAO MARIO PENNA	1	1	S
BOLDRINI CAMPINAS	1	1	S
BP MIRANTE	2	2	S
CASA DE SAUDE SAO JOSE	1	1	N
CEDIMEN FILIAL I	1	1	N
CEDOC	1	1	S
CEM CENTRO DE ESPECIALIDADES MÉDICA DE SINOP	1	1	S
CENTRO DA MEDICINA NUCLEAR DA GUANABARA COPACABANA	1	1	S
CENTRO DE DIAGNOSTICOS UNIMED	1	1	N
CENTRO MÉDICO FILIAL SOROCABA	1	1	S
CETAC	2	2	S
CETTRO CENTRO DE RADIOTERAPIA DA ASA SUL	1	1	N
CLÍNICA DE IMAGEM MOLECULAR DO AMAZONAS	1	1	S
CLÍNICA DE MEDICINA NUCLEAR VILLELA PEDRAS MATRIZ	1	1	S
CLÍNICA MÉDICA DR GIBRAN	1	1	N
CLÍNICA MEMORIAL LTDA	1	1	S
CLÍNICA POPULAR SAUDE FAMILIA	1	1	N
CLÍNICA VILLAS BOAS S A	1	1	N
CLINIPETSCAN DIAGNOSTICO POR IMAGEM LTDA	1	1	N
CLINRADI IMAGEM	1	1	S
CONSULTORIO ODONTOLOGICO ELIANA MARIA SIMIONATO	1	1	S
CORPUS IMAGENS	1	1	S
DASA CDPI SHOPPING TIJUCA	1	1	N
DI IMAGEM I UNIDADE DE ULTRASSONOGRRAFIA LTDA	1	1	N
DIAGNOSTICA	1	1	S
DIMEN SAO PAULO	1	1	S
ESPECIALLE	1	1	N
FISIOTERAPIA E ORTOPEDIA NAVEGANTES	2	2	N
FLEURY MEDICINA E SAUDE UNIDADE PARAISO	1	1	N
FUNDACAO CLIMEDI	1	1	S
FUNDACAO NAPOLEAO LAUREANO	1	1	S
FUNDACAO PIO XII BARRETOS	1	1	S

Tabela 37 – Equipamentos de Diagnóstico por Imagem - PET/CT (continuação)

ESTABELECIMENTO	EXISTENTES	EM USO	SUS
HC DA FMUSP INSTITUTO DO CORACAO INCOR SÃO PAULO	1	1	S
HC DA FMUSP HOSPITAL DAS CLÍNICAS SAO PAULO	1	1	S
HC DA FMUSP INSTITUTO DO CORACAO INCOR SAO PAULO	1	1	S
HFA	1	1	N
HOSPITAL AMARAL CARVALHO JAU	1	1	S
HOSPITAL BENEFICENCIA PORTUGUESA	1	1	N
HOSPITAL DAS CLÍNICAS	1	1	S
HOSPITAL DAS CLÍNICAS FAEPA RIBEIRAO PRETO	1	1	S
HOSPITAL DE BASE DE SAO JOSE DO RIO PRETO	1	1	S
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL	1	1	S
HOSPITAL DE CLÍNICAS	1	1	S
HOSPITAL DO CANCER DE MURIAE	1	1	S
HOSPITAL DR LUIZ ANTONIO	1	1	S
HOSPITAL FELICIO ROCHO	1	1	S
HOSPITAL HSM	1	1	N
HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN	2	2	N
HOSPITAL MUNICIPAL DE BRASNORTE	1	1	S
HOSPITAL NAVAL MARCILIO DIAS	3	3	N
HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEICAO	1	1	S
HOSPITAL ORTHOMED CENTER	1	1	N
HOSPITAL POMPEIA	1	1	S
HOSPITAL PORTO DIAS	1	1	N
HOSPITAL SAMARITANO	1	1	N
HOSPITAL SANTA ISABEL	1	1	S
HOSPITAL SANTA PAULA	1	1	N
HOSPITAL SAO DOMINGOS	1	1	S
HOSPITAL SAO LUCAS DA PUCRS	1	1	S
HOSPITAL SIRIO LIBANES	2	2	N
HOSPITAL UNIVERSITARIO CLEMENTINO FRAGA FILHO	1	1	S
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SERGIPE HUSE	1	1	S
HOSPITAL VILA NOVA STAR	1	1	N
HOSPITAL VITORIA AMC	1	1	N
IMEB IMAGENS MÉDICAS DE BRASÍLIA FILIAL ASA SUL ADVANCE	1	1	N
IMIP	1	1	S
ÍMPAR SERVICOS HOSPITALARES FILIAL SANTA PAULA	1	1	N
ÍMPAR SERVICOS HOSPITALARES FILIAL SANTA PAULA ONCOLOGIA	1	1	N
INSTITUTO DE MEDICINA NUCLEAR DE RIBEIRAO PRETO	1	1	S
INSTITUTO DE ONCOLOGIA SANTA PAULA	1	1	N
INSTITUTO DE RADIOLOGIA DE NATAL	1	1	S
INSTITUTO DE RADIOLOGIA PRESIDENTE PRUDENTE	1	1	S
INSTITUTO HERMES PARDINI AIMORES 66	1	1	S
INSTITUTO SAUDE	1	1	S
IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE PORTO ALEGRE	1	1	S
KOZMA DIAGNOSTICO POR IMAGEM	1	1	N
MANOEL FLORENCIO DIAGNOSTICOS	1	1	S
MS DIAGNOSTICOS MEDICOS	1	1	N
MS INCA HOSPITAL DO CANCER I	1	1	S
NOVA DIAGNOSTICO POR IMAGEM	1	1	N

Tabela 37 – Equipamentos de Diagnóstico por Imagem - PET/CT (continuação)

ESTABELECIMENTO	EXISTENTES	EM USO	SUS
NUCLEAR MARANHAO	1	1	N
NUCLEOS CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR	1	1	N
PORTO DIAS DIAGNOSTICO POR IMAGEM	1	1	N
QUANTA DIAGNOSTICO E TERAPIA	2	2	S
REAL HOSPITAL PORTUGUES	1	1	S
REDE CUIDAR NORTE	1	1	S
REDE DOR SAO LUIZ S A DC 39	1	1	N
RESSONAR	1	1	N
RWE TELEDIAGNOSTICOS	2	2	N
TAKEDA FERNANDES	1	1	N
UDDO DIAGNOSTICOS MEDICOS	1	1	N
UDI 24 HORAS	1	1	N
ULTRAMED UNIDADE DE ULTRASSONOGRRAFIA LONDRINA	1	1	S
UMA	1	1	N
UNID AVANCADA EINSTEIN JARDINS	1	1	N
UNIDADE AVANCADA EINSTEIN PERDIZES	1	1	N
UNIDADE BASICA DE SAUDE DO JURUNAS	1	1	S
UNIDADE BRASILIA III	1	1	N
UNIDADE INTEGRADA DE SAUDE	1	1	S
UNIMED RIO HOSPITAL BARRA DA TIJUCA	1	1	N
W PET SA	1	1	S
WNUCLEAR	1	1	S
Total	115	115	60
Total de Equipamentos: 115	115	115	60

Fonte: CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE, 2022.

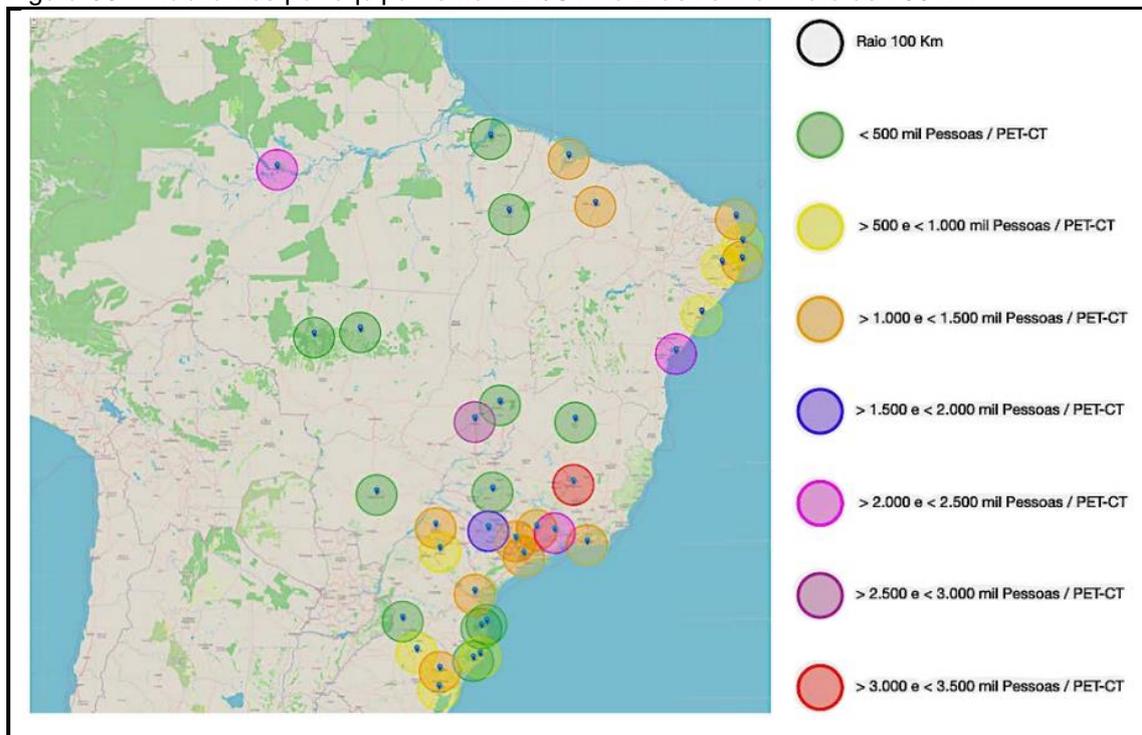
No entanto, um estudo de 2022 analisou a distribuição geográfica de aparelhos PET/CT no Brasil, constatando que atualmente, o país possui 119 aparelhos PET/CT para atender cerca de 212 milhões de habitantes. Isso equivale a uma média de 1,8 milhões de habitantes para um equipamento disponível, sendo que em países de alta renda o número de equipamentos PET/CT ideal é de um aparelho para cada 500 mil habitantes. Esse estudo chegou à conclusão que o Brasil precisaria de aproximadamente 512 aparelhos PET/CT adicionais. Todo equacionamento deste estudo e programação feita em *Python* foi realizada por CIABATTARI e SOUZA (2022).

Geograficamente, a distância ideal de acesso da população até um equipamento PET/CT seria de 100 km. Segundo dados analisados por CIABATTARI e SOUZA (2022), somente um oitavo do território brasileiro possui cobertura dentro do raio de 100km, como pode ser observado na Figura 36.

Ainda segundo CIABATTARI e SOUZA (2022), 110 milhões de habitantes precisam se deslocar por mais de 100 km para ter acesso a um equipamento PET/CT. Mesmo em regiões como São Paulo onde a quantidade dos

equipamentos disponíveis é maior, esse número ainda é deficitário, sendo 1 aparelho para mais de 1 milhão de habitantes. Em Belo Horizonte esse déficit é ainda maior, sendo 1 equipamento para 3 milhões de habitantes (CIABATTARI e SOUZA, 2022).

Figura 36 – Habitantes por equipamento PET/CT no Brasil em um raio de 100 km



Fonte: CIABATTARI, F. M. C. e SOUZA, T. R., 2022.

A Tabela 38 apresenta a quantidade de clínicas ou hospitais com aparelhos PET/CT no Brasil desde 2001 até 2022 (CIABATTARI e SOUZA, 2022).

Tabela 38 – Quantidade de aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil desde 2001 a 2022

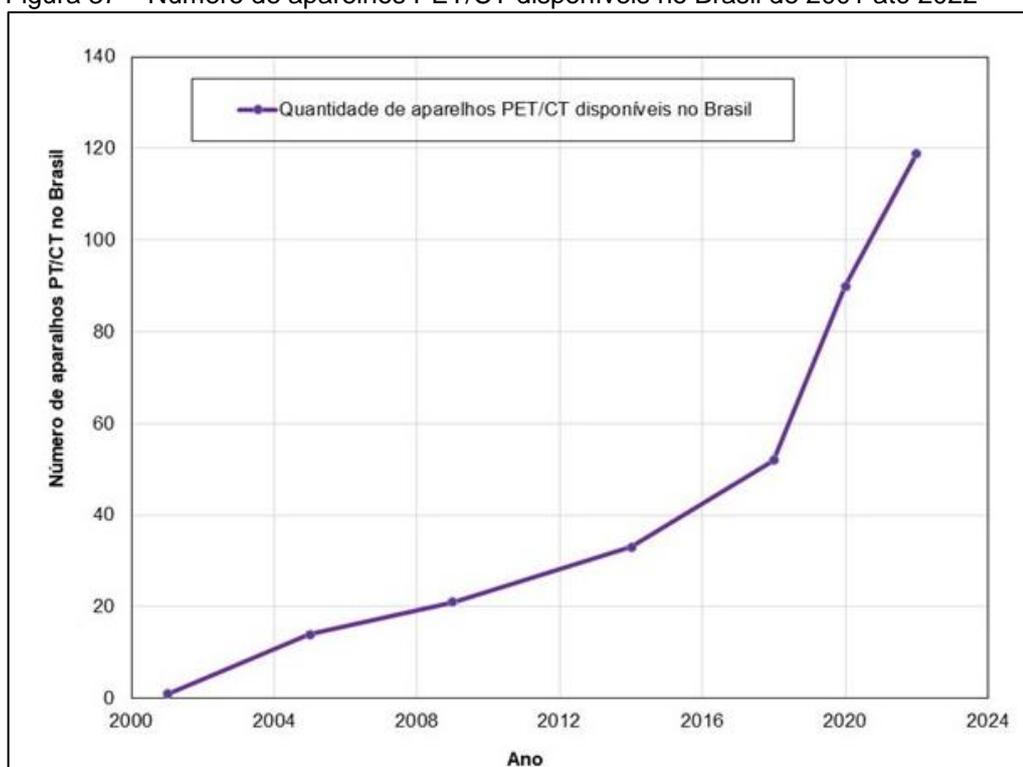
Ano	Quantidade
2001	1
2005	14
2009	21
2014	33
2018	52
2020	90
2022	119

Fonte: CIABATTARI, F. M. C. e SOUZA, T. R., 2022.

A partir dos dados apresentados na Tabela 38 foi possível construir a Figura 37, que apresenta a quantidade de aparelhos de PET/CT no Brasil até 2022.

Observa-se que, para manter o atendimento aos pacientes nas mesmas condições atuais, serão necessários em torno de 2.600 aparelhos de PET/CT no Brasil. Em comparação com o número apresentado para 2022, em 2050 haverá 22 vezes mais aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil.

Figura 37 – Número de aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil de 2001 até 2022



Fonte: CIABATTARI, F. M. C. e SOUZA, T. R., 2022.

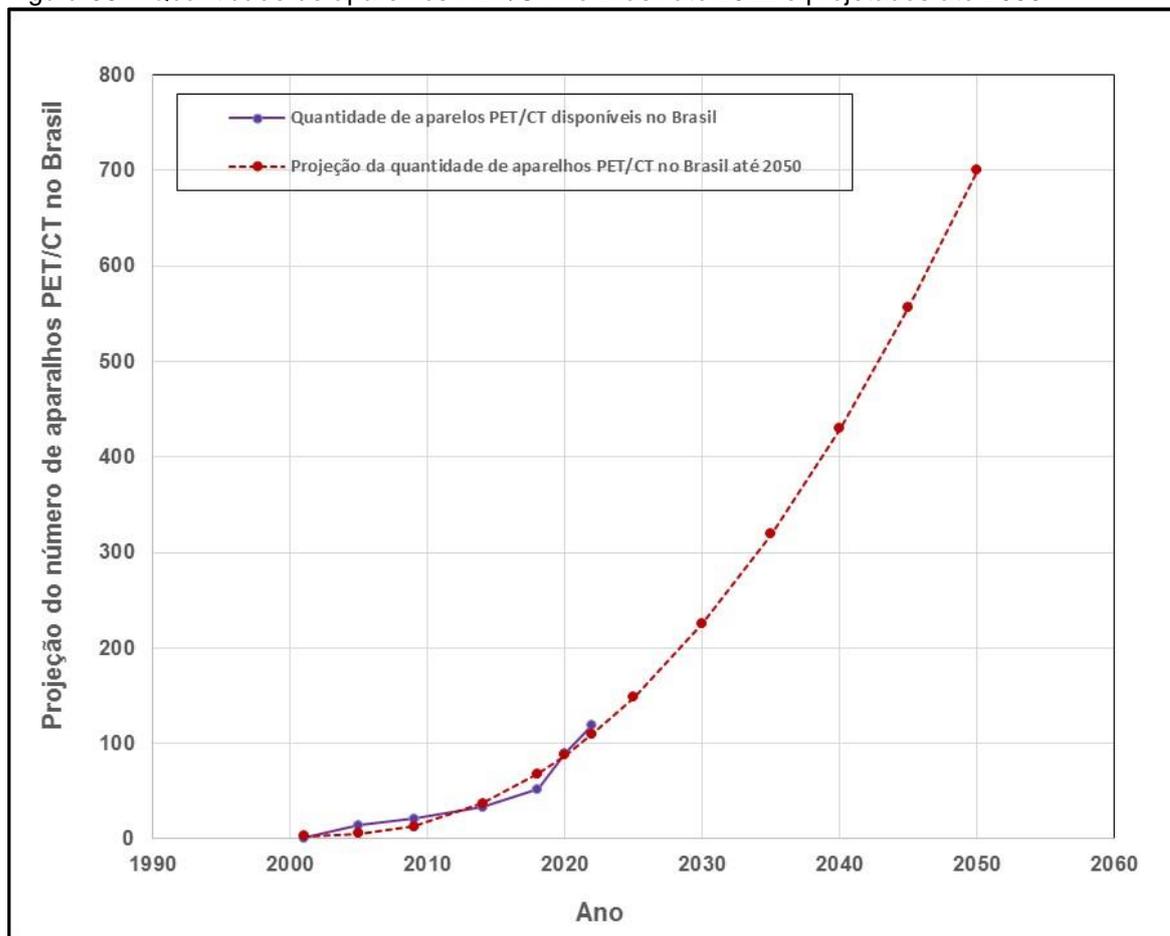
Na sequência é apresentada a projeção da quantidade de equipamentos PET/CT no Brasil até 2050, evidenciando a necessidade de investir em equipamentos PET/CT para atender a mais regiões do país e facilitar o acesso da população a este exame, que atualmente fica restrito às Regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste.

4.6.2 Projeção da quantidade de equipamentos PET/CT no Brasil até 2050

Na Figura 38 e na Tabela 39, é apresentada projeção até 2050 da quantidade de aparelhos PET/CT no Brasil até 2022, a partir dos dados disponíveis na Tabela 38. A projeção foi realizada de acordo com a curva de tendência

exponencial, apresentada na Equação (10) e obtida por meio do *software* Microsoft Excel.

Figura 38 – Quantidade de aparelhos PET/CT no Brasil até 2022 e projetados até 2050



Fonte: CIABATTARI, F. M. C. e SOUZA, T. R., 2022; autora da dissertação.

$$Y_{10} = 0,331413866x^2 - 1328,445444337x + 1331246,50077763 \quad (10)$$

Os valores obtidos por meio da Equação (10) e os que foram utilizados na projeção, encontram-se na Tabela 39.

Tabela 39 – Aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil desde 2001

Ano	Quantidade de aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil	Projeção da quantidade de aparelhos PET/CT até 2050
2001	1	3
2005	14	5
2009	21	13
2014	33	37
2018	52	68
2020	90	88
2022	119	110
2025	–	148
2030	–	226
2035	–	319
2040	–	430
2045	–	557
2050	–	700

Fonte: CIABATTARI F. M. C. e SOUZA T. R., 2022; autora da dissertação.

Atualmente, a quantidade de aparelhos PET/CT disponíveis no Brasil é muito inferior à quantidade que seria necessária para atender à população do país, conforme citado anteriormente neste trabalho. A projeção para 2050 apresenta um aumento de 488% em relação à quantidade disponível em 2019, porém essa quantidade de equipamentos PET/CT não será suficiente para atender à demanda da população que está em crescimento no país. Esse cenário pode mudar se o país investir em mais equipamentos PET/CT até 2050.

5 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo permitem concluir que os objetivos foram alcançados. A análise da literatura revelou que os casos de câncer de próstata no Brasil apresentam uma tendência de aumento em torno de 150% entre os anos de 2025 e 2050. Isso evidencia a necessidade da utilização de métodos de diagnóstico, estadiamento e acompanhamento mais eficientes, como o PET/CT, fazendo uso dos radiofármacos discutidos neste trabalho. É importante ressaltar que, atualmente, este exame não é coberto pelo SUS para o câncer de próstata, o que limita o acesso da maior parte da população a essa importante ferramenta de diagnóstico.

No Brasil, o acesso ao exame PET/CT é limitado para a população em geral devido a diversos fatores, incluindo a escassez de equipamentos, sua concentração predominantemente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do país, sendo insuficiente para o atendimento da demanda populacional, e também devido ao seu custo elevado na rede privada.

O radiofármaco ^{18}F -FDG, que é o mais utilizado pelo SUS até o momento, é eficaz para diversos tipos de câncer, porém apresenta limitações em relação ao câncer de próstata, conforme discutido anteriormente. Por outro lado, na rede privada, o ^{68}Ga -PSMA-11 é preferencial para este tipo de câncer, devido às suas características mais favoráveis, no entanto, devido ao seu custo elevado, sua utilização está limitada a uma pequena parcela da população brasileira.

Os radiofármacos apresentados oferecem vantagens em sua utilização em PET/CT, com destaque para o ^{18}F -PSMA-1007, recentemente aprovado pela ANVISA para comercialização no país. Embora ainda haja poucos estudos sobre ele na literatura, espera-se que se torne uma opção promissora para o câncer de próstata nas próximas décadas.

A incorporação de exame PET/CT pelo SUS com o uso dos radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007 para o câncer de próstata pode resultar em uma diminuição no número de óbitos decorrentes desse

tipo de câncer nas próximas décadas, que está estimado por volta de 250% até 2050.

5.1 Trabalhos futuros

Por meio dos estudos realizados neste trabalho, viu-se a necessidade de conscientização da população e das autoridades públicas para um aumento dos exames com o PET/CT, utilizando os radiofármacos ^{18}F -FDG, ^{68}Ga -PSMA-11 e ^{18}F -PSMA-1007, que são próprios para o diagnóstico, estadiamento e acompanhamento dos pacientes com o câncer de próstata.

O radiofármaco que se mostrou mais promissor para ser utilizado nos exames PET/CT é o ^{18}F -PSMA-1007, que ainda requer alguns estudos adicionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFSHAR-OROMIEH A.; HABERKORN U.; EDER M.; EISENHUT M.; ZECHMANN CM. [⁶⁸Ga] Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ¹⁸F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. v. 39, p. 1085–1086, 2012.
- ALBISINNI, S.; ARTIGAS, C.; AOUN, F.; BIAOU, I.; GROSMAN, J., GIL, T.; VAN VELTHOVEN, R. Clinical impact of ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU international*, v. 120, n. 2, p. 197-203, 2017.
- ALMUHAIDEB, A.; PAPATHANASIOU, N.; BOMANJI, J. ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Annals of Saudi medicine*, v. 31, n. 1, p. 3-13, 2011.
- ALVES, C.; ALMEIDA, M.; SILVA, T.; HELENA, I.; NASCIMENTO, R. Atenção à saúde do homem: Índice de mortalidade pelo câncer de próstata no município de Aracaju-SE. *Congresso Nacional de Enfermagem - CONENF*. v. 1, n. 1, 2019.
- ANGER, H. O.; GOTTSCHALK, A. Localization of brain tumors with the positron scintillation camera. *Journal of Nuclear Medicine (US)*, v. 4, 1963.
- ARAUJO, E. B.; LAVINAS, T.; COLTURATO, M. T.; MENGATTI, J. Garantia da qualidade aplicada à produção de radiofármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm Online*, v.44, n.1 p. 1-12, 2008.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR (ABEN), CDTN inicia a produção do novo radiofármaco Radiopros®, 2023. Disponível em: <<https://aben.org.br/cdtn-inicia-producao-do-novo-radiofarmaco-radiopros/>> Acesso em: 28 ago. 2023.
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE HOSPITAIS PRIVADOS, 2018. OMS divulga projeção de câncer mundial até 2040, dados não eram atualizados há 6 anos. Disponível em: <<https://www.anahp.com.br/noticias/oms-divulga-projecao-de-cancer-mundial-ate-2040-dados-nao-eram-atualizados-ha-6-anos/#>> Acesso em: 25 jul. 2023.
- BACH-GANSMO, T.; NANNI, C.; NIEH, P. T.; ZANONI, L.; BOGSRUD, T. V.; SLETTEN, H.; WILLOCH, F. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine ((¹⁸F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J. Urol.*, v. 197, n. 3, p. 676-683, 2017.
- BANERJEE, S. R.; PULLAMBHATLA, M.; BYUN, Y.; NIMMAGADDA, S.; GREEN, G, Fox. JJ, et al. ⁶⁸Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem*. v. 53 p. 5333–5341, 2010.

BARONI, R. H. Ressonância magnética e câncer de próstata: uma breve história no tempo. **Radiologia Brasileira**, v. 42, n. 1, p. V-VII, 2009.

BLAU, M.; NAGLER, W.; BENDER, M. A. Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. **J. Nuclear Med.**, v. 3, 1962.

BOENO, N.; NABINGER, P. M.; SCHMITT, V. M. Revisão comparativa dos Ga-DOTA-peptídeos 68, **Alasbimn Journal**, 2014.

BRAMBILLA, T. P. **Estudo de materiais adsorvedores para o preparo de geradores de Ge-68/Ga-68**. 2013. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Aplicações) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Nº 64, de 18 de dezembro de 2009. Diário Oficial da União, 23 dez. 2009, 2009. p.81-84.

BRASIL. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) Nº 63, de 18 de dezembro de 2009. Diário Oficial da União, 23 dez. 2009, 2009a. p.81-84.

BRIDGES, R. L.; WILEY, C. R.; CHRISTIAN, J. C.; STROHM, A. P. An introduction to Na¹⁸F bone scintigraphy: basic principles, advanced imaging concepts, and case examples. **J Nucl. Med. Technol.**, v.35, p.64-76, 2007.

BRUNNER, L. S.; SUDDARTH, D. S. Tratamento de pacientes com distúrbios intestinais e retais. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 10ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan**, p. 1087-133, 2006.

CADASTRO NACIONAL DE ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE, 2022 (CNES). Indicadores – Equipamentos. Disponível em: http://cnes2.datasus.gov.br/Mod_Ind_Equipamentos_Listar.asp?VCod_Equip=18&VTipo_Equip=1&VListar=1&VEstado=00&VMun=&VComp= Acesso em: 11 mai. 2022.

CAETANO, R.; SCHLUCKEBIER, L. F.; BASTOS, C. R. G.; SILVA, R. M. D.; CARNEIRO, M. P.; SILVA, J. W. E. D.; BIZ, A. N. Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18 F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 379-392, 2014.

CALAIS, J.; FENDLER, W. P.; EIBER, M.; GARTMANN, J.; CHU, F. I.; NICKOLS, N. G.; HERRMANN, K. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n. 3, p. 434-441, 2018.

CALDERONI, L.; FAROLFI, A.; PIANORI, D.; MAIETTI, E.; CABITZA, V.; LAMBERTINI, A.; FANTI, S. Evaluation of an Automated Module Synthesis and a Sterile Cold Kit-Based Preparation of ⁶⁸Ga-PSMA-11 in Patients with Prostate Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 5, p. 716-722, 2020.

CÂNCER NO BRASIL - A jornada do paciente no sistema de saúde e seus impactos sociais e financeiros, 2019. Disponível em:

<<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/cancerno-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeirosinterfarma.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

CAO, W.; CHEN, H. D.; YU, Y. W.; LI, N.; CHEN, W. Q. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese Medical Journal*, 2021.

CARUSO, F.; SANTORO, A. *Do átomo Grego à Física das Interações Fundamentais*, Rio de Janeiro: Ed. CBPF, p.88-90, 2000.

CARVALHO, R. P.; OLIVEIRA, S. M. V. *Aplicações da Energia Nuclear na Saúde*. [Livro Eletrônico]. São Paulo: SBPC; Viena: IAEA, 2017.

CENTRO DE DESENVOLVIMENTO DA TECNOLOGIA NUCLEAR. Unidade de Pesquisa e Produção de Radiofármacos. Disponível em:<<https://www.cdtm.br/instalacoes-de-grande-porte/unidade-de-pesquisa-e-producao-de-radiofarmacos>>. Acesso em: 18 fev. 2020.

CENTRO DE DIAGNÓSTICO MÉDICO. Medicina Nuclear e PET-CT. Disponível em:

<<https://cdmcdm.com.br/cdm/pt/institucional/visualizar/codinstitucional/18/Medicina+Nuclear>>. Acesso em: 23 ago. 2021.

CENTRO REGIONAL DE CIÊNCIAS NUCLEARES DO NORDESTE. Produção de Radiofármacos. Disponível em: <<http://www.crcn.gov.br/ptbr/producao-deradiofarmacos.php>> Acesso em: 18 fev. 2020.

CERCI, J. J.; TAKAGAKI, T. Y.; TRINDADE, E.; MORGADO, R.; MORABITO, F.; MUSOLINO, R. S.; MENEGHETTI, J. C. A tomografia por emissão de pósitrons com 2-[¹⁸F]-fluoro-2-desoxi-D-glicose é custo-efetiva em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células no Brasil. *Radiologia Brasileira*, v. 45, n. 4, p. 198-204, 2012.

CHO, S. Y.; GAGE, K. L.; MEASE, R. C.; SENTHAMIZHCHELVAN, S.; HOLT, D. P.; JEFFREY-KWANISAI, A.; POMPER, M. G. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ¹⁸F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 53, n. 12, p. 1883-1891, 2012.

CIABATTARI, F. M. C.; SOUZA, T. R. *Distribuição geográfica e situação de atendimento dos equipamentos PET-CT NO BRASIL, considerados os fatores distância e população: estudo e proposta a partir dos dados do DATASUS*. Trabalho de Conclusão de Curso (Ciência da Computação) – Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, 2022.

CLÍNICA URO ONCO, PET CT Ga-PSMA. Entendendo do preparo ao custo. Disponível em:<<https://www.clinicauroonco.com.br/post/pet-ct-ga-psma-entendendo-do-preparo-ao-custo>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

COLE, E. L.; STEWART M, N.; LITTICH, R., HOAREAU, R.; JH SCOTT, P. Radiosyntheses using Fluorine-18: the Art and Science of Late Stage Fluorination. **Curr Top Med Chem**. v. 14, n. 7, p. 875–900, 2014.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN), 2020a. CNEN publica norma específica para licenciar e controlar a produção de radioisótopos com acelerador ciclotron, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/cnen/pt-br/assunto/ultimas-noticias/cnen-publica-norma-especifica-para-licenciar-e-controlar-a-producao-de-radioisotopos-com-acelerador-ciclotron>>. Acesso em: 06 de abril de 2022.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN). Instalações Radioativas, 2020b. Disponível em: <<http://antigo.cnen.gov.br/images/cnen/documentos/drs/cgmi/Instalacoes-Radiativas-v4.pdf>>. Acesso em 20 mar.2023.

COMISSÃO NACIONAL DE ENERGIA NUCLEAR (CNEN). Instalações Autorizadas, 2022. Disponível em: <<http://antigo.cnen.gov.br/index.php/instalacoes-autorizadas-2>>. Acesso em: 11 abr. 2022.

CONCEIÇÃO, M. B. M. **Tendência temporal da mortalidade por câncer de próstata segundo macrorregiões do Brasil no período de 1980 e 2010**. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

CORRÊA, R.; SILVA, F.; HORTALE, V. A. Rastreamento do Câncer de Mama no Brasil: Quem, Como e Por quê? **Rev Bras Cancerol**. v. 58, n.1, p. 67–71, 2012.

COX, P. J. **The Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology**: Volume 8, Deuterium and Tritium to Elastomers, Polyethers. Chichester: WileyInterscience, 1994.

CYCLOTRON CO. 2016. Generator $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Disponível em: <<http://www.isotop.ru/en/production/medical/427/446/>> . Acesso em 06 abr. 2022.

DANTAS, V. Uma crise anunciada: pode faltar molibdênio-99 em 2016. Revista Brasil Nuclear, Agosto 2014. Disponível em: <http://www.aben.com.br/revista-brasil-nuclear/edicao-n-42/especial_12> . Acesso em: 16 abr. 2022.

DASH, A; CHAKRAVARTY, R. Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. **Am J Nucl Med Mol Imaging**, n. 9, v. 1, p. 30-66, 2019.

DA SILVA, D. C.; NASCIMENTO, R. J. M. Controle de qualidade de marcações de PSMA-11, utilizando um gerador itinerante de Ge68-Ga68 para estudos de PET-CT. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 3, p. 485-488, 2020.

DECRISTOFORO, C. et al. A fully automated synthesis for the preparation of ^{68}Ga -labelled peptides. **Nuclear medicine communications**, v. 28, n. 11, p. 870-875, 2007.

DEGRADO, T. R.; COLEMAN, R. E.; BALDWIN, S. W.; PRICE, D. T.; ORR, M. D.; WANG, S. ***¹⁸F-labeled choline analogs***. U.S. Patent n. 6.630, 2003.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS). Atlas de Mortalidade por Câncer, 2021. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=19465>> Acesso em: 2 jun. 2021.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS), 2021. PRODUÇÃO AMBULATORIAL DO SUS - BRASIL - POR LOCAL DE ATENDIMENTO. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/qauf.def>> Acesso em: 11 jan. 2021.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS), 2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLO_GIABR.def>. Acesso em: 12 mai. 2022.

DEPARTAMENTO DE INFORMÁTICA DO SUS (DATASUS), 2023. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/d05m.htm>> Acesso em: 23 fev. 2023.

DIETLEIN, M.; KOBE, C.; KUHNERT, G.; STOCKTER, S.; FISCHER, T.; SCHOMÄCKER, K.; SCHMIDT, M.; DIETLEIN, F.; ZLATOPOLSKIY, B. D.; KRAPF, P.; RICHARZ, R.; NEUBAUER, S.; DRZEZGA, A.; NEUMAIER, B. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMAHBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. ***Mol Imaging Biol.***, v. 17, p. 575-84, 2015.

DIMEN. Medicina Nuclear. ¹⁸F-PSMA PET/CT na avaliação de resposta ao tratamento com ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 de pacientes com câncer de próstata metastático resistente a castração. Disponível em: <<https://www.dimen.com.br/para-medico/casos-clinicos/68ga-psma-x-18f-psma/>> Acesso em: 23 ago. 2021.

EBENHAN, T.; VORSTER, M.; MARJANOVIC-PAINTER, B.; WAGENER, J.; SUTHIRAM, J.; MODISELLE, M.; SATHEKGE, M. Development of a single vial kit solution for radiolabeling of ⁶⁸Ga-DKFZ-PSMA-11 and its performance in prostate cancer patients. ***Molecules***, v. 20, n. 8, p. 14860-14878, 2015.

ECKERT ZIEGLER. 2016. Generator ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga. Disponível em: <<http://www.capintec.com/capintec-inc-and-eckert-ziegler-sign-distribution-agreement-formodular-lab-and-analytical-product-lines/>> . Acesso em: 06 abr. 2022.

EDER, M.; WANGLER, B.; KNACKMUSS, S.; LEGALL, F.; LITTLE, M.; HABERKORN, U.; MIER, W.; EISENHUT, M. Tetrafluorophenolato of HBED-CC: a versatile conjugation agent for Ga-68-labeled small recombinant antibodies. ***Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging***, v. 35, p. 1878-1886, 2008.

EDER, M.; KRIVOSHEIN, A.V.; BACKER, M.; BACKER, J.M.; HABERKORN, U.; EISENHUT, M. ScVEGF-PEG-HBED-CC e scVEGF-PEG-NOTA conjugates: comparison of easy-to-label recombinant proteins for ^{68}Ga PET imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature. *Nucl. Med. Biol.*, v. 37, p. 405-412, 2010.

EDER, M.; SCHÄFER, M.; BAUDER-WÜST, U.; HULL, W. E.; WÄNGLER, C.; MIER, W.; EISENHUT, M. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.*, v. 23, p. 688-697, 2012.

EDER, M.; NEELS, O.; MÜLLER, M.; WÜST, U. B.; REMDE, Y.; SCHÄFER, M.; HENNRICH, U.; EISENHUT, M.; AFSHAR-OROMIEH, M.; HABERKORN, U.; KOPKA, K. Novel preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [^{68}Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: **A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer**. *Pharmaceuticals*, v. 7, p. 779-796, 2014.

FACINA, T. Estimativa 2012–Incidência de Câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57, n. 4, p. 557-557, 2011.

FELIX, R. C. M.; CORREA, P.; AZEVEDO, J. C.; DOHMANN, H. F. R.; MESQUITA, E. T.; MESQUITA, C. T. Impacto Clínico da Tomografia por Emissão de Pósitrons Realizada pelo Sistema de Coincidência com FDG- ^{18}F , na Conduta Terapêutica de Pacientes com Cardiopatia Isquêmica Pós-Infarto do Miocárdio Clínico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 86, n. 5, 2006.

FERREIRA, R. M.; MARQUES, F. L. N. Radiofarmácia. In: HIRONAKA, F. H.; SAPIENZA, M. T.; ONO, C. R.; LIMA, M. S.; BUCHPIGUEL, C. A. (Ed.) **Medicina Nuclear - Princípios e Aplicações**. São Paulo, SP: Editora Atheneu, p. 55- 66, 2012.

FINANCIADORA DE ESTUDOS E PROJETOS, 2021. Finep/MCTI apoiou primeiro radiofármaco brasileiro para diagnóstico precoce de câncer de próstata que chega ao mercado. Disponível em: <<http://www.finep.gov.br/noticias/todas-noticias/6317-finep-mcti-apoiou-primeiro-radiofarmaco-brasileiro-para-diagnostico-precoce-de-cancer-de-prostata-que-chega-ao-mercado>> Acesso em: 3 jun. 2021.

FOWLER, J. S.; IDO, T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ^{18}F FDG. In: **Seminars in nuclear medicine**. WB Saunders, 2002. p. 6-12.

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2000. Medicina nuclear. Disponível em:<<https://revistapesquisa.fapesp.br/ipen-lanca-iodo-123-ultrapuro/>> Acesso em: abr. 2022.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DO ESTADO DE SÃO PAULO 2014-2018 - FOSP, 2018. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/cancer-no-brasil-n-a-jornada-do-paciente-no-sistema-de-saude-e-seus-impactos-sociais-e-financeiros-interfarma.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2019.

FUNDAÇÃO ONCOCENTRO DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2022. Banco de dados do RHC. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br/fosp/diretoria-adjunta-de-informacao-e-epidemiologia/rhc-registro-hospitalar-de-cancer/banco-de-dados-do-rhc/>> . Acesso em: 3 ago. 2022.

GABRIEL, M.; DECRISTOFORO, C.; KENDLER, D.; DOBROZEMSKY, G.; HEUTE, D.; UPRIMNY, C.; VIRGOLINI, I. J. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 48, n. 4, p. 508-518, 2007.

GENERAL ELECTRIC, 2021. Ciclotrons| GE Healthcare. Disponível em: <<https://www.gehealthcare.com.br/products/molecular-imaging/ciclotrons#:~:text=Com%20uma%20capacidade%20de%2012,mais%20sistemas%20de%20PET%2DTC>> Acesso em: 17 jun. 2021.

GIESEL, F. L.; CARDINALE, J.; SCHÄFER, M.; NEELS, O.; BENEŠOVÁ, M.; MIER, W.; KRATOCHWIL, C. ^{18}F -Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, v. 43, n. 10, p. 1929-1930, 2016.

GIESEL, F. L.; WILL, L.; LAWAL, I.; LENGANA, T.; KRATOCHWIL, C.; VORSTER, M.; SATHEKGE, M. Intraindividual Comparison of ^{18}F -PSMA1007 and ^{18}F -DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: a Pilot Study. *J Nucl Med.*, v. 59, n. 7, p. 1076-1080, 2018a.

GIESEL, F. L.; SPOHN, F.; MAURER, T.; FLECHSIG, P.; NEELS, O.; WEBER, W.; EIBER, M. Detection efficacy of [^{18}F] PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. 2018b.

GLOBO, 2014. SUS incorpora exame PET-CT para monitorar pacientes com câncer. Disponível em: <<http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2014/04/sus-incorpora-exame-pet-ct-para-monitorar-pacientes-com-cancer.html>> Acesso em: 23 jun. 2021.

GRANT F.D.; FAHEY F.H.; PACKARD A.B.; DAVIS R.T.; ALAVI A.; TREVES S.T. Skeletal PET with ^{18}F -Fluoride: applying new technology to an old tracer. *J. Nucl. Med.*, v. 28, p. 68-78, 2008.

GREEN, M. A.; WELCH, M. J. Gallium radiopharmaceutical chemistry. International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part B. *Nuclear Medicine and Biology*, v. 16, n. 5, p. 435-448, 1989.

GRUPO MND CAMPINAS. PET/CT COM PSMA. RADIOFÁRMACO. PSMA- ^{68}Ga ou PSMA- ^{18}F , 2023. Disponível em: <<https://grupomnd.com.br/wp-content/uploads/2021/08/PET-CT-COM-PSMA.pdf>> Acesso em: 29 jan. 2023.

HAN, S.; WOO, S.; KIM, Y. J.; SUH, C. H. Impact of ^{68}Ga -PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European urology*, v. 74, n. 2, p. 179-190, 2018.

HARA T.; KOSAKA N., SHINOURA N.; KONDO T. PET imaging of brain tumor with [methyl¹¹C]choline. *J Nucl Med.* v. 38, n. 6, p. 842–847, 1998.

HEIDARI, P.; SZRETTTER, A.; RUSHFORD, L. E.; STEVENS, M.; COLLIER, L.; SORE, J.; MAHMOOD, U. Design, construction and testing of a low-cost automated ⁶⁸Gallium-labeling synthesis unit for clinical use. *American journal of nuclear medicine and molecular imaging*, v. 6, n. 3, p. 176, 2016.

HILLIER, S. M.; MARESCA, K. P.; FEMIA, F. J.; MARQUIS, J. C.; FOSS, C. A.; NGUYEN, N.; ZIMMERMAN, C. N.; BARRETT, J. A.; ECKLEMAN, W. C.; POMPER, M. G.; JOYAL, J. L.; BABICH, J. W. Preclinical evaluation of novel glutamate-urea lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen a molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res.* v. 69, n. 17, p. 6932-6940, 2009.

HILLNER, B. E.; SIEGEL, B. A.; SHIELDS, A. F.; LIU, D.; GAREEN, I. F.; HUNT, E.; COLEMAN, R. E. Relationship between cancer type and impact of PET and PET/CT on intended management: findings of the national oncologic PET registry. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 49, n. 12, p. 1928-1935, 2008.

HOFMAN, M. S.; KONG, G.; NEELS, O. C.; EU, P., HONG, E.; HICKS, R. J. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *Journal of medical imaging and radiation oncology*, v. 56, n. 1, p. 40-47, 2012.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS UNICAMP. HC recebe um dos mais modernos equipamentos PET/CT do país, 2013. Disponível em: <<https://www.hc.unicamp.com.br>>. Acesso em: 17 dez. 2019.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2023. Exames. Disponível em: <<https://www.einstein.br/exames/todos>> Acesso em: out. 2023.

HOSPITAL MÃE DE DEUS, 2023. Custo exame PET/CT. Disponível em:<<https://www.maededeus.com.br/categoria/centro-de-diagnostico-por-imagem/pet-ct/>> . Acesso em 15 jul 2023.

IGAMI, M. P. Z.; VIEIRA, M. M. F. *Guia para a elaboração de teses e dissertações: programa de Pós-graduação Tecnologia Nuclear* – IPEN/USP. 3. ed., São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, 2017.

ILLUMET. 2021. Introducing illumet™ (kit for the preparation of ⁶⁸Ga-PSMA-11 injection), the first comprehensive kit for preparing the investigational diagnostic imaging agent, ⁶⁸Ga-PSMA-11. Disponível em:<<https://illumet.com/>>. Acesso em: 9 abr. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Registro de Câncer de Base Populacional – RCBP, 2022. Disponível em: <<https://ces.ibge.gov.br/base-de-dados/metadados/ministerio-da-saude/registro-de-cancer-de-base-populacional-rcbp.html>> Acesso em: 27 jul. 2022.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES, Acelerador de Partículas Ciclotron Cyclone 18 – IPEN, 2015. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=839&campo=5060>. Acesso em: 17 dez. 2019.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES (IPEN). Centro de Farmácia. 2020. Disponível em: <https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=632>. Acesso em: 02 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Saúde. **Controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. 3a ed. Rio de Janeiro: INCA, 1999.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativas 2000**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/releases/2000/press_estimativas_2000.html#:~:text=Segundo%20as%20%22Estimativas%20da%20Incid%C3%Aancia,ano%2C%20em%20todo%20o%20pa%C3%ADs> Acesso em: 2 jun. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. 2a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2005**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_versaofinal.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **A situação do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2006**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2006b. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/277249237_Estimativa_2006_Incidencia_de_Cancer_no_Brasil>. Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2010**: Incidência de Câncer no Brasil – Síntese de Resultados e Comentários. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2012**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/Estimativa_2012.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Atlas de Mortalidade por Câncer no Brasil**: 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2014:** Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/Estimativa_2014.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2016:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>> . Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2018:** Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2019. O que é câncer. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer>> Acesso em: 08 ago. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Ministério da Saúde. **Estimativa 2020:** Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020a. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2020b. **Estimativa 2020.** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2021a. Estatísticas de câncer. Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 25 mar. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. 2021b. Câncer de próstata. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022a. Atlas de Mortalidade por Câncer. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>>. Acesso em: 14 mar. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022b. Registros Hospitalares de Câncer (RHC). Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer/registros-hospitalares-de-cancer-rhc>> Acesso em: 23 jun. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2022c. Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Disponível em: < <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer/registro-de-cancer-de-base-populacional>> Acesso em: 14 jul. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2023. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025#:~:text=S%C3%A3o%20esperados%20704%20mil%20casos,cerca%20de%2070%25%20da%20incid%C3%Aancia>> Acesso em: 10 abr. 2023

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Radioisotope Handling Facilities and Automation of Radioisotope Production**, IAEA-TECDOC-1430. Vienna: IAEA, 2004.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W** . Radioisotopes and radiopharmaceuticals series n^o 2. Vienna: IAEA, 2010.

ISOTOPES. 2005. Cost/Benefit Comparison for a 45 MeV and 70 MeV Cyclotrons, Conducted by Juptier TM for the U.S. Department of Energy. Disponível em: <<https://www.osti.gov/servlets/purl/1299047>>. Acesso em: 26 abr. 2021.

ITG. Generator $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Disponível em: <<http://radiomedix.com/gallium-generators/>>. Acesso em: 06 abr. 2022.

ITHEMBA. Generator $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Disponível em: <http://tlabs.ac.za/?page_id=294>. Acesso em: 06 abr. 2022.

JACOBSON, O.; KIESEWETTER, D. O.; CHEN, X. Fluorine-18 radiochemistry, labeling strategies and synthetic routes. **Bioconjugate chemistry**, v. 26, n. 1, p. 1-18, 2014.

JADVAR, H. PSMA PET in prostate cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 56, n. 8, p. 1131-1132, 2015.

JADVAR, H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer?. In: **Seminars in nuclear medicine**. WB Saunders. p. 502-506, 2016.

KERSEMANS, K.; DE MAN, K.; COURTYN, J.; VAN ROYEN, T.; PIRON, S.; MOERMAN, L.; DE VOS, F. Automated radiosynthesis of Al [^{18}F] PSMA-11 for large scale routine use. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 135, p. 19-27, 2018.

KESCH C.; KRATOCHWIL C.; MIER W.; KOPKA K.; GIESEL FL. ^{68}Ga or ^{18}F for prostate cancer imaging?. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. 5, p. 687-688, 2017.

KHAZAEI, Z. et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide prostate cancers and their relationship with the human development index. **Advances in Human Biology**, v. 9, n. 3, p. 245, 2019.

KRYZA, D.; TADINO, V.; FILANNINO, M. A.; VILLERET, G.; LEMOUCHEUX, L. Fully automated [^{18}F] fluorocholine synthesis in the TracerLab MXFDG Coincidence synthesizer. **Nuclear medicine and biology**, v. 35, n. 2, p. 255-260, 2008.

KUTEN, J.; FAHOUM, I.; SAVIN, Z., SHAMNI, O.; GITSTEIN, G.; HERSHKOVITZ, D.; EVEN-SAPIR, E. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 with ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in staging prostate cancer using histopathology and immunohistochemical analysis as a reference standard. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 61, n. 4, p. 527-532, 2020.

LANDINI, L. M. S. *Desenvolvimento de Sistema de Irradiação de Água Natural para Produção de ^{18}F no Ciclotron do IPEN*. 97p. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 1994.

LEDERER, C. M.; HOLLANDER, J. M.; PERLMAN, L. *Table of isotopes*. 6ª ed. New York: Willey, 1967.

LIU, S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Advanced drug delivery reviews*, v. 60, n. 12, p. 1347-1370, 2008.

LUIZ, L. C. *Introdução aos Aceleradores de Partículas e um Exemplo de suas Aplicações*. 48p. Monografia (Bacharelado), Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, 2004.

LUIZ, L. C.; MONTEIRO, K. T. S.; BATISTA, R. T. Os Aceleradores de Partículas e sua Utilização na Produção de Radiofármacos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 92, n. 03, p. 90- 95, 2011.

MARESCA, K. P.; HILLIER, S. M.; FEMIA, F. J.; KEITH, D.; BARONE, C.; JOYAL, J. L.; ZIMMERMAN, C. N.; KOZIKOWSKI, A. P.; BARRETT, J. A.; ECKELMAN, W. C.; BABICH, J. W. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. *J Med Chem.*, v. 52, p. 347-357, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde do Homem. *Política nacional de atenção integral à saúde do homem: princípios e diretrizes*. Brasília: Ministério da Saúde, 92 p., 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde Recomenda o não Rastreamento Populacional do Câncer de Próstata, 2023. Disponível em: <<https://agenciagov.ebc.com.br/noticias/202310/ministerio-da-saude-recomenda-o-nao-rastreamento-populacional-do-cancer-de-prostata>> Acesso em: 25 jan. 2024.

MMCONEX. 2013. Conheça o PET-CT, o exame mais preciso para detecção do câncer. Disponível em: <<https://www.mmconex.com.br/>>. Acesso em: 19 nov. 2019.

MMCONEX, 2019. Produtos. Disponível em: <<https://www.mmconex.com.br/>> Acesso em: nov. 2023.

MMCONEX, 2021. Cassete MMC SET (Ga-68). Disponível em:

<<https://www.mmconex.com.br/produtos/cassete-mmc-set-ga-68#conteudo3-tab>>. Acesso em: 9 de abr. 2021.

MOCHIZUKI, T.; TSUKAMOTO, E.; KUGE, Y.; KANEGAE, K.; ZHAO, S.; HIKOSAKA, K.; TAMAKI, NI. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med.* v. 42, p. 1551–1555, 2001.

MOISSAN, H. Sur la décomposition de l'acide fluorhydrique par un courant électrique. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences.* v. 1886, n. 103, p. 202-205.

MORRIS, M. J.; AKHURST, T.; OSMAN, I.; NUNEZ, R.; MACAPINLAC, H.; SIEDLECKI, K.; SCHER, H. I. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology*, v. 59, n. 6, p. 913-918, 2002.

MOSMANN, M. P. *¹⁸F-FDG PET/CT oncológico no Estado do Rio Grande do Norte: caracterização dos usuários e indicações do exame*. 2014. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

MUTARELLI, Rita de Cássia. *Tendência de mercado de radiofármacos do IPEN: uma abordagem de Dinâmica de Sistemas*. 2020. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Reatores) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

NAGLER, H. M.; GERBER, E. W.; HOMEL, P.; WAGNER, J. R.; NORTON, J.; LEOVITCH, S.; PHILLIPS, J. L. Digital rectal examination is barrier to population-based prostate cancer screening. *Urology*, v. 65, p. 1137-1140, 2005.

NANABALA, R.; ANEES, M. K.; SASIKUMAR, A.; JOY, A.; PILLAI, M. R. A. Preparation of [⁶⁸Ga]PSMA-11 for PET-CT imaging using a manual synthesis module and organic matrix based 68Ge/68Ga generator. *Nuclear Medicine and Biology*, v. 43, n. 8, p. 463-469, 2016.

NGUYEN, A.; BOUSCAREL, B. Bile acids and signal transduction: role in glucose homeostasis. *Cellular signalling*, v. 20, n. 12, p. 2180-2197, 2008.

OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA, 2017. PET-CT em Oncologia no SUS. Disponível em: <<https://observatoriodeoncologia.com.br/pet-ct-em-oncologia-no-sus/>> Acesso em: 28 jun. 2021.

OKA, S.; HATTORI, R.; KUROSAKI, F.; TOYAMA, M.; WILLIAMS, L. A. YU, W.; ITO, O. A preliminary study of anti-1-amino-3-18Ffluorocyclobutyl-1-carboxylic acid for the detection of prostate cancer. *J Nucl Med.*, v. 48, p. 46-55, 2007.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*; v.2 n.2, p. 151- 165, 2006.

OLIVEIRA, R. S. **Radiofarmácia** - Com Monografias de Radiofármacos Extraídas da Farmacopeia Internacional. São Paulo: Atheneu, 2010.

OLIVEIRA, C. M.; SÁ, L. V. D.; ALONSO, T. C.; SILVA, T. A. D. Suggestion of a national diagnostic reference level for ¹⁸F-FDG/PET scans in adult cancer patients in Brazil. **Radiologia Brasileira**, v. 46, n. 5, p. 284-289, 2013.

ONCOGUIA, 2020. Pesquisa projeta aumento de 80% nos casos de câncer de próstata até 2040. Disponível em:

<<http://www.oncoagua.org.br/conteudo/pesquisa-projeta-aumento-de-80-nos-casos-de-cancer-de-prostata-ate-2040/14011>>. Acesso em: 17 mar. 2021.

OSUL, 2020. Um novo exame de câncer de próstata já pode ser feito em Porto Alegre. Disponível em: <<https://www.osul.com.br/a-puc-de-porto-alegre-e-a-primeira-instituicao-autorizada-pela-anvisa-a-realizar-um-novo-exame-de-cancer-de-prostata/>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

OSSO, J.; KNAPP, R. **Principles and operation of radionuclide generators**. In: THEOBALD, T. Sampson's Textbook of Radiopharmacy. Cornwall, Padstow: Pharmaceutical Press. 4. ed. p. 339-364, 2011.

PAINEL ONCOLOGIA DO SUS, 2020. **Relatório do intervalo entre diagnóstico e início do tratamento do câncer no SUS**. Dados do Painel-Oncologia - Ano 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/relatorios/relatorio-do-intervalo-entre-diagnostico-e-inicio-do-tratamento-do-cancer-no>> Acesso em 20 mar. 2023.

PANORAMA FARMACÊUTICO, 2021. R2IBF investe R\$ 35 milhões em nova fábrica de radiofármacos. Disponível em:

<<https://panoramafarmaceutico.com.br/2021/01/06/r2ibf-investe-r-35-milhoes-em-nova-fabrica-de-radiofarmacos/>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

PARAIBAONLINE, 2020. PET Scan será entregue hoje aos pacientes do Hospital Napoleão Laureano. Disponível em:

<<https://paraibaonline.com.br/2020/03/pet-scan-sera-entregue-hoje-aos-pacientes-do-hospital-napoleao-laureano/>>. Acesso em: 11 mai. 2021.

PAYOLLA, F. B.; MASSABNI, A. C.; ORVIG, C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review. **Eclética Química Journal**, v. 44, n. 3, p. 11-19, 2019.

PEREIRA, V. D. S. **Gestão de radiofármacos no Brasil**: o caso da produção de fluordesoxiglicose. 2016.

PESQUISA DO INSTITUTO ONCOGUIA. **Conhecendo a realidade dos pacientes com câncer de próstata**, 2015.

PETRONOTÍCIAS, 2020. Novo medicamento nuclear para diagnóstico de câncer é produzido no Brasil pela primeira vez. Disponível em:

<<https://petronoticias.com.br/novo-medicamento-nuclear-para-diagnostico-de-cancer-e-produzido-no-brasil-pela-primeira-vez/>>. Acesso em: 3 mar. 2021.

PRADO JÚNIOR, L. M.; MARINO, F. M.; BARRA, R.; PRADO, L. F. M. D.; BARRA SOBRINHO, A. Experiência de um ano com PET/CT ^{68}Ga -PSMA: aplicações e resultados na recidiva bioquímica do câncer prostático. **Radiologia Brasileira**, v. 51, n. 3, p. 151-155, 2018.

PRADO, M. D. F. **Análise comparativa dos indicadores de produção e controle de qualidade da síntese do ^{18}F FDG produzido por dois diferentes equipamentos**. 2015.

RADAR DO CÂNCER, 2020. **Câncer de Próstata**. Disponível em: <<http://radardocancer.org.br/painel/prostata/>>. Acesso em: 26 mar. 2021.

RADAR DO CÂNCER, 2021. **Impacto da covid no tratamento oncológico**. Disponível em: <<http://radardocancer.org.br/painel/covid/>> Acesso em: 3 jun. 2021.

RAKIAS, F.; ZOLLE, I. **Handbook of quality control methods of $^{99\text{mTc}}$ -radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine**. COST B3: WG-1, 1996.

RAUSCHER, I.; MAURER, T.; FENDLER, W.P.; SOMMER, W. H.; SCHWAIGER, M.; EIBER, M. ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. **Cancer Imaging**, v. 16, n. 1, p. 1-10, 2016.

RAUSCHER, I.; KRÖNKE, M.; KÖNIG, M.; GAFITA, A.; MAURER, T.; HORN, T.; EIBER, M. Matched-pair comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 1, p. 51-57, 2020.

RAZBASH, A. A.; SEVASTIANOV, Y. G.; KRASNOV, N. N.; LEONOV, A. I.; PAVLEKIN, V. E. **Germanium-68 row of products**. In: Proceedings of the 5th International Conference on Isotopes, 5ICI, Brussels, Belgium April, p. 25-29, 2005.

REBELO, M. S.; de PAIVA REBELO, P. A.; de SOUZA, M. C.; SANTOS, M.; CABRAL, E.; GOLDFARB, R.; SZKLO, M. Sobrevida geral em cinco anos de pacientes com câncer de próstata, assistidos no Instituto Nacional de Câncer/Hospital do Câncer I, no Rio de Janeiro, para o período de 1990 a 1994. **Cancer**, v. 37, p. S4-S66, 2001.

RIFKIN, M. D.; DÄHNERT, W.; KURTZ, A. B. State of the art: endorectal sonography of the prostate gland. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 154, n. 4, p. 691-700, 1990.

ROBILOTTA, C. C. A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira. **Revista Pan-americana de Saúde Pública**. São Paulo, v. 20, n. 2-3, p.134- 142, 2006

ROESCH, F.; FILOSOFOV, D. V. **Production, Radiochemical Processing and Quality Evaluation of ^{68}Ge** . IAEA. 2008.

ROESCH F.; RISS P. R. The Renaissance of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Radionuclide Generator Initiates New Developments in ^{68}Ga Radiopharmaceutical Chemistry. ***Current Topics in Medicinal Chemistry***, v. 10, p. 1633-1668, 2010.

RÖSCH, F. Past, present and future of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators. ***Applied Radiation and Isotopes***, v. 76, p. 24-30, 2013.

ROUSSEAU, E.; WILSON D.; LACROIX-POISSON, F.; KRAUZE. A.; CHI, K.; GLEAVE, M.; BÉNARD, F. A Prospective Study on ^{18}F -DCFPyL PSMA PET/CT Imaging in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. ***Journal of Nuclear Medicine***, Apr. 2019.

RPH CENTRAL PHARMA, 2017. Mais uma conquista para se orgulhar. Disponível em: <<https://gruporph.com.br>>. Acesso em: 16 jul. 2019.

RUDROFF, T.; KINDRED, J. H.; KALLIOKOSKI, K. K. [^{18}F]-FDG positron emission tomography — an established clinical tool opening a new window into exercise physiology. ***Journal of Applied Physiology***, v. 118, n. 10, p. 1181-1190, 2015.

R2IBF, 2022. PET-CT com PSMA 1007 (^{18}F) para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata. Disponível em: <<https://medicinanuclearnh.com.br/materiais/folder-psma.pdf>> Acesso em: 20 abr. 2022.

SAHA, G. B. ***Fundamentals of nuclear pharmacy***. Springer, 1998. p. 34-170.

SAHA, G. B.; SAHA, G. B. Synthesis of PET radiopharmaceuticals. ***Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations***, p. 131-150, 2010.

SANTOS, P. L. C. ***Guidelines para implantação e utilização de radiofármacos marcados com gálio-68 a partir de gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ em radiofarmácia hospitalar***. 2022. 111 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia das Radiações em Ciências da Saúde) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN-CNEN/SP, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/handle/123456789/33297>> Acesso em: 28 mar. 2023.

SANZ, G.; ROBLES, J.E.; GIMENEZ, M.; AROCENA, J.; SANCHEZ, D.; RODRIGUEZ-RUBIO, F.; BERIÁN, J. M. Positron emission tomography with ^{18}F fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. ***BJU international***, v. 84, n. 9, p. 1028-1031, 1999.

SARACCI, R.; WILD, C. P. International Agency for Research on Cancer - The First 50. Lyon: IARC, 2015. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/iarc50/IARC_50%20years.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2019.

SCIANI, V.; MATSUDA, H.; LAPOLLI, A. L.; SUMIYA, L.; COSTA, O. L.; LIMA, W. Parâmetros Relevantes na Irradiação de Água Enriquecida em Cíclotron, Visando a Otimização e a Segurança Operacional na Obtenção do Íon – F-18, In:

ENCONTRO DE APLICAÇÕES NUCLEARES, 5., 15-20 out., 2000, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro: ABEN, 2001.

SIGTAP. Tabela unificada 2022. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/exibir/0206010095/04/2022>> Acesso em: 19 abr. 2022.

SILVA, G. A.; JARDIM, B. C.; FERREIRA, V. M.; JUNGER, W. L.; GIRIANELLI, V. R. Mortalidade por câncer nas capitais e no interior do Brasil: uma análise de quatro décadas. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 126, 2020.

SOARES JUNIOR, J.; FONSECA, R. P.; CERCI, J. J.; BUCHPIGUEI, C. A.; CUNHA, M. L. D.; MAMED, M.; ALMEIDA, S. A. D. Lista de recomendações do Exame PET/CT com ¹⁸F-FDG em Oncologia: consenso entre a Sociedade Brasileira de Cancerologia e a Sociedade Brasileira de Biologia, Medicina Nuclear e Imagem Molecular. **Radiologia Brasileira**, v. 43, n. 4, p. 255-259, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA NUCLEAR, 2016. Acesso à tecnologia é deficitário e assimétrico no País. Disponível em: <<https://sbmn.org.br/pet-ct-acesso-a-tecnologia-deficitario-e-assimetrico-no-pais-prejudica-assistencia-a-populacao-brasileira/>>. Acesso em: 18 mar. 2021.

SONNI, I.; EIBER, M.; FENDLER, W. P.; ALANO, R. M.; VANGALA, S. S.; KISHAN, A. U.; NICKOLS, N.; RETTIG, M. B.; REITER, R. E.; CZERNIN, J.; CALAIS, J. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT on staging and management of prostate cancer patients in various clinical settings: a prospective single-center study. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 8, p. 1153-1160, 2020.

SPANG, P.; HERRMANN, C.; ROESCH, F. Bifunctional gallium-68 chelators: Past, present, and future. **Seminars in nuclear medicine**. v. 46., n. 5., 2016.

SPENCE, R. A. J.; JONHSTON, P. G. **Oncology**. Oxford University Press: Oxford, p. 1-14, 121-132, 2001.

SROUGI, M. Próstata: isso é com você. In: **Próstata: isso é com você**. 2003. p. 125-125.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **Global battle against cancer won't be won with treatment alone**, Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. Londres: International Agency for Research on Cancer. 2014.

SUNG, J.; ESPIRITU, J. I.; SEGALL, G. M.; TERRIS, M. K. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in the diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer. **BJU international**, v. 92, n. 1, p. 24-27, 2003.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, 2021a.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Cancer Statistics, 2021. CA: **a Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 1, p. 7-33, 2021b.

SUZUKI, K.N. **Estudos de Técnicas de Concentração da Atividade de ^{99m}Tc eluído de Geradores de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Tipo Gel**. 2009. Tese (Doutorado) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - Universidade de São Paulo, São Paulo.

TANG, H.; BROWN, M.; YE, Y.; HUANG, G.; ZHANG, Y.; WANG, Y.; ZHAI, H.; CHEN, X.; SHEN, T.Y.; TENNISWOOD, M. Prostate targeting ligands based on N-acetylated α -linked acidic dipeptidase. **Biochem & Biophys Res Commun.**, v. 307, p. 8-14, 2003.

TRASIS. **Manual AllinOne ^{18}F -PSMA1007 Specific Application Manual**. 2019.

TREGLIA, G. et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 52, n. 5, p. 725-733, 2014.

TROVER, J. K.; BECKETT, M. L.; WRIGHT JR., J. L. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. **International Journal of Cancer**, 1995.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Centro de Imagem Molecular será pioneiro no Brasil em utilizar tecnologia PET/CT para pesquisa de ponta, 2011. Disponível em: <<https://www.ufmg.br/online/arquivos/019444.shtml>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

VALLABHAJOSULA, S. ^{18}F -labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. In: **Seminars in nuclear medicine**. WB Saunders, 2007. p. 400-419.

VALLABHAJOSULA, S. **Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT**. Nova York. p. 1-9, 2009.

VELIKYAN, I. **Synthesis, characterisation and application of ^{68}Ga -labelled macromolecules**. 2005. Tese (Doutorado). Kemiska institutionen.

VELIKYAN, I. Prospective of ^{68}Ga -radiopharmaceutical development. **Theranostics**, v. 4, n. 1, p. 47, 2014.

VIDEIRA, H. S. **Implantação de um processo comercial de produção de doses do radiofármaco ^{18}F -FDG**. 2014.

VIDEIRA, H. S.; DE SOUZA F. U.; ITIKAWA, E. N.; GUIMARÃES, M. I. C. C.; BUCHPIGUEL, C. A.; OKAMOTO, M. R. Y.; FERNANDES, B. L. O cenário mundial de radiofármacos emissores de pósitrons para diagnóstico e estadiamento de câncer de próstata em medicina nuclear. **Brazilian Journal of Radiation Sciences**, v. 8, n. 1, 2020.

VIEIRA, F. S.; SERVO, L. M. S.; PIOLA, S. F.; SÁ, E. B. DE; BENEVIDES, R. P. DE S. E. **Prioriza SUS**: aspectos metodológicos do desenvolvimento do projeto. 2023.

WAHL, R. L.; HERMAN, J. M.; FORD, E. The Promise and Pitfalls of Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography Molecular Imaging–Guided Radiation Therapy. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 21, n. 2, p. 88-100, 2011.

WEINER, R. E.; THAKUR, M. L. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 57, n. 5, p. 749-763, 2002.

WERLANG, F. G. **Desenvolvimento e validação de metodologias analíticas para o controle de qualidade do radiofármaco PSMA-1007 (¹⁸F) para utilização em PET/CT**. 2020.

WERNER, R. A.; DERLIN, T.; LAPA, C.; SHEIKBAHAEI, S.; HIGUCHI, T.; GIESEL, F. L.; ROWE, S. P. ¹⁸F-labeled, PSMA-targeted radiotracers: leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. **Theranostics**, v. 10, n. 1, p. 1, 2020.

WESTPHALEN, A. C. A. Valor preditivo da incorporação da estimativa de volume e extensão do câncer de próstata na ressonância magnética ao nomograma de Kattan para radioterapia externa. 2012.

WOLF, A. M.; WENDER, R. C.; ETZIONI, R. B.; THOMPSON, I. M.; D'AMICO, A. V.; VOLK, R. J.; DESANTIS, C. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 60, n. 2, p. 70-98, 2010.

WORLD NUCLEAR ASSOCIATION, 2021. Radioisotopes in medicine. Disponível em: <<https://world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>> Acesso em: 12 abr.2022.

WORKSHOP RADIOFÁRMACOS. Anais. Os 60 anos de produção de radiofármacos no Brasil - o IPEN na fronteira da Medicina Nuclear. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. 2019.

WÜNSCH FILHO, V.; MONCAU, J. E. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 3, p. 250-257, 2002.

ZEIZSEL S.H. Dietary choline: biochemistry, physiology, and pharmacology, **Annu Ver Nutr**. v.1, p. 95-121, 1981.

ZHOU, X. et al. Intra-individual comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 and ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with prostate cancer. **Frontiers in oncology**, v. 10, p. 2974, 2021.

ZORRILLA, J. M.; ARENCIBIA, J. C. Radiofármacos de galio-68. ***Nucleus***, n. 51, p. 1-5, 2012.

ANEXO 1 – LEI DOS 60 DIAS

Presidência da República

Casa Civil

Subchefia para Assuntos Jurídicos

LEI Nº 12.732, DE 22 DE NOVEMBRO DE 2012.

<u>Vigência</u>	Dispõe sobre o primeiro tratamento de paciente com neoplasia maligna comprovada e estabelece prazo para seu início.
-----------------	---

A PRESIDENTA DA REPÚBLICA Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

Art. 1º O paciente com neoplasia maligna receberá, gratuitamente, no Sistema Único de Saúde (SUS), todos os tratamentos necessários, na forma desta Lei.

Parágrafo único. A padronização de terapias do câncer, cirúrgicas e clínicas, deverá ser revista e republicada, e atualizada sempre que se fizer necessário, para se adequar ao conhecimento científico e à disponibilidade de novos tratamentos comprovados.

Art. 2º O paciente com neoplasia maligna tem direito de se submeter ao primeiro tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS), no prazo de até 60 (sessenta) dias contados a partir do dia em que for firmado o diagnóstico em laudo patológico ou em prazo menor, conforme a necessidade terapêutica do caso registrada em prontuário único.

§ 1º Para efeito do cumprimento do prazo estipulado no caput, considerar-se-á efetivamente iniciado o primeiro tratamento da neoplasia maligna, com a realização de terapia cirúrgica ou com o início de radioterapia ou de quimioterapia, conforme a necessidade terapêutica do caso.

§ 2º Os pacientes acometidos por manifestações dolorosas consequentes de neoplasia maligna terão tratamento privilegiado e gratuito, quanto ao acesso às prescrições e dispensação de analgésicos opiáceos ou correlatos.

§ 3º Nos casos em que a principal hipótese diagnóstica seja a de neoplasia maligna, os exames necessários à elucidação devem ser realizados no prazo máximo de 30

(trinta) dias, mediante solicitação fundamentada do médico responsável. (Incluído pela Lei nº 13.896, de 2019) (Vigência)

Art. 3º O descumprimento desta Lei sujeitará os gestores direta e indiretamente responsáveis às penalidades administrativas.

Art. 4º Os Estados que apresentarem grandes espaços territoriais sem serviços especializados em oncologia deverão produzir planos regionais de instalação deles, para superar essa situação.

Art. 4º-A. As doenças, agravos e eventos em saúde relacionados às neoplasias terão notificação e registro compulsórios, nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos regulamentares. (Incluído pela Lei nº 13.685, de 2018) (Vigência)

Art. 5º Esta Lei entra em vigor após decorridos 180 (cento e oitenta) dias de sua publicação oficial.

Brasília, 22 de novembro de 2012; 191º da Independência e 124º da República.

DILMA ROUSSEFF

José Eduardo Cardozo

Alexandre Rocha Santos Padilha

Este texto não substitui o publicado no DOU de 23.11.2012.

ANEXO 2 – EMENDA CONSTITUCIONAL Nº 49, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2006

Presidência da República
Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos

EMENDA CONSTITUCIONAL Nº 49, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2006

Altera a redação da alínea b e acrescenta alínea c ao inciso XXIII do caput do art. 21 e altera a redação do inciso V do caput do art. 177 da Constituição Federal para excluir do monopólio da União a produção, a comercialização e a utilização de radioisótopos de meia-vida curta, para usos médicos, agrícolas e industriais.

As Mesas da Câmara dos Deputados e do Senado Federal, nos termos do art. 60 da Constituição Federal, promulgam a seguinte Emenda ao texto constitucional:

Art. 1º O inciso XXIII do art. 21 da Constituição Federal passa a vigorar com a seguinte redação:

"Art. 21.

.....

XXIII -

.....

b) sob regime de permissão, são autorizadas a comercialização e a utilização de radioisótopos para a pesquisa e usos médicos, agrícolas e industriais;

c) sob regime de permissão, são autorizadas a produção, comercialização e utilização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas;

d) a responsabilidade civil por danos nucleares independe da existência de culpa;

....." (NR)

Art. 2º O inciso V do **caput** do art. 177 da Constituição Federal passa a vigorar com a seguinte redação:

"Art. 177

.....

V - a pesquisa, a lavra, o enriquecimento, o reprocessamento, a industrialização e o comércio de minérios e minerais nucleares e seus derivados, com exceção dos radioisótopos cuja produção, comercialização e utilização poderão ser autorizadas sob regime de permissão, conforme as alíneas *b* e *c* do inciso XXIII do **caput** do art. 21 desta Constituição Federal.

....." (NR)

Art. 3º Esta Emenda Constitucional entra em vigor na data de sua publicação.

Brasília, em 8 de fevereiro de 2006

Mesa da Câmara dos Deputados	Mesa do Senado Federal
Deputado Aldo Rebelo Presidente	Senador Renan Calheiros Presidente
Deputado José Thomaz Nonô 1º Vice-Presidente	Senador Tião Viana 1º Vice-Presidente
Deputado Ciro Nogueira 2º Vice-Presidente	Senador Antero Paes de Barros 2º Vice-Presidente
Deputado Inocêncio Oliveira 1º Secretário	Senador Efraim Morais 1º Secretário
Deputado Nilton Capixaba 2º Secretário	Senador João Alberto Souza 2º Secretário
Deputado João Caldas 4º Secretário	Senador Paulo Octávio 3º Secretário Senador Eduardo Siqueira Campos 4º Secretário

Este texto não substitui o publicado no DOU 9.2.2006.

ANEXO 3 – DECRETO Nº 3.496, DE 1º DE JUNHO DE 2000.

Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, e dá outras providências.

O VICE-PRESIDENTE DA REPÚBLICA, no exercício do cargo de Presidente da República, usando das atribuições que lhe confere o art. 84, incisos IV e VI, da Constituição,

DECRETA:

Art. 1º Ficam aprovados a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, na forma dos Anexos I e II a este Decreto.

Art. 2º Em decorrência do disposto no artigo anterior, ficam remanejados, na forma do Anexo III a este Decreto, os seguintes cargos em comissão do Grupo-Direção e Assessoramento Superiores - DAS e Funções Gratificadas - FG:

I - da Secretaria de Gestão, do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, provenientes da extinção de órgãos da Administração Pública Federal, para o Ministério da Saúde, quatorze DAS 101.4; dezessete DAS 101.3; um DAS 102.5; um DAS 102.4; oito DAS 102.3; quarenta e seis DAS 102.2; e dezoito DAS 102.1; e

II - do Ministério da Saúde para a Secretaria de Gestão, do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, um DAS 101.6; dois DAS 101.5; oitenta e seis DAS 101.2; cento e cinquenta e dois DAS 101.1; vinte e seis FG-1; cento e vinte nove FG-2; e cento e setenta e cinco FG-3.

Art. 3º Os apostilamentos decorrentes da aprovação da Estrutura Regimental, de que trata o art. 1º deverão ocorrer no prazo de vinte dias, contados da data da publicação deste Decreto.

Parágrafo único. Após os apostilamentos, previstos no caput deste artigo, o Ministro de Estado da Saúde fará publicar, no Diário Oficial da União, no prazo de trinta dias, contados da data de publicação deste Decreto, relação nominal dos titulares dos cargos em comissão do Grupo-Direção e Assessoramento Superiores

- DAS, a que se refere o Anexo II, indicando, inclusive, o número de cargos vagos, sua denominação e respectivo nível.

Art. 4º Os Regimentos Internos dos órgãos do Ministério da Saúde serão aprovados pelo Ministro de Estado e publicados no Diário Oficial da União, no prazo de noventa dias, contados da data de publicação deste Decreto.

Art. 5º O art. 5º do Decreto nº 99.438, de 7 de agosto de 1990, passa a vigorar a seguinte redação:

"Art. 5º Atuará como Secretário do Conselho de Saúde um Coordenador-Geral designado pelo Ministro de Estado da Saúde.

.....
....." (NR).

Art. 6º Este Decreto entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 7º Ficam revogados os Decretos nº 2.477, de 28 de janeiro de 1998; 2.922 de 31 de dezembro de 1998 e o inciso XII do art. 1º do Decreto nº 3.365, de 16 de fevereiro de 2000.

Brasília, 1º de junho de 2000; 179º da Independência e 112º da República.

MARCO ANTONIO DE OLIVEIRA MACIEL José Serra Martus Tavares.

Este texto não substitui o original publicado no Diário Oficial da União - Seção 1 de 02/06/2000.

Publicação:

- Diário Oficial da União - Seção 1 - 2/6/2000, Página 30 (Publicação Original)

ANEXO 4 – Registros Hospitalares de Câncer (RHC)

Os registros hospitalares de câncer foram retirados do documento cuja referência está no rodapé desta página.

Nota:

- Foram incluídos, para o cálculo dos tempos, os registros de casos analíticos, coerentes e validados.
- Para o intervalo de tempos entre consulta e diagnóstico foram considerados somente os registros sem diagnóstico e sem tratamento anterior. Para os outros dois intervalos (Diagnóstico/tratamento; Consulta/tratamento), foram considerados todos os registros sem tratamento anterior, ou seja, aqueles sem diagnóstico e sem tratamento e os com diagnóstico e sem tratamento.
- Foram excluídos os registros com datas consideradas inválidas tais como 99/99/9999 e 88/88/8888, as com formatos diferentes de dd/mm/aaaa e ainda as que o diagnóstico tenha sido anterior a 1980.
- Para o intervalo de tempo entre consulta/diagnóstico foram incluídos somente os registros cujo diagnóstico tenha sido posterior a consulta.
- Para o intervalo de tempo entre o diagnóstico/tratamento foram incluídos somente os registros cujo tratamento tenha sido posterior ao diagnóstico.¹⁹

¹⁹ Disponível em:

<https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/prepararConsultarConsultaRelatorioTempo.action>. Acesso em: 02 jun. 2022.

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2000 até 2001, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	54,0	58,1	12,2	30,0	38,3	
16 a 30 dias	14,1	11,4	15,9	14,1	15,0	
31 a 60 dias	14,1	14,3	26,7	20,9	20,5	
61 a 90 dias	6,4	7,0	16,1	12,3	10,8	
91 a 120 dias	3,5	3,6	9,5	7,4	5,7	
121 a 150 dias	1,9	1,9	5,5	4,3	3,2	
151 a 180 dias	1,1	1,1	3,7	2,6	1,8	
181 a 210 dias	0,8	0,7	2,3	1,7	1,1	
211 a 240 dias	0,5	0,4	1,6	1,1	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,2	0,8	0,6	
271 a 300 dias	0,3	0,2	0,8	0,6	0,4	
301 a 330 dias	0,2	0,2	0,6	0,4	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,2	0,6	0,4	0,2	
Mais de 1 ano	2,4	0,7	3,2	3,4	1,4	
Total de casos	76.174	64.579	39.223	70.523	39.228	

Registros excluídos do cálculo: 39.630

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2001 até 2002, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	53,0	58,1	10,5	30,2	36,8	
16 a 30 dias	14,3	10,6	14,6	13,4	15,5	
31 a 60 dias	14,3	14,0	26,0	20,4	20,4	
61 a 90 dias	6,4	7,2	16,8	12,2	11,2	
91 a 120 dias	3,6	3,8	10,3	7,5	5,9	
121 a 150 dias	2,0	2,1	6,0	4,3	3,3	
151 a 180 dias	1,2	1,3	4,0	2,8	2,0	
181 a 210 dias	0,9	0,8	2,7	2,0	1,3	
211 a 240 dias	0,5	0,5	1,8	1,2	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,3	0,9	0,6	
271 a 300 dias	0,4	0,2	0,9	0,7	0,4	
301 a 330 dias	0,3	0,2	0,7	0,5	0,4	
331 a 365 dias	0,3	0,3	0,7	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	2,4	0,7	3,6	3,4	1,3	
Total de casos	88.245	73.184	48.075	81.390	48.039	

Registros excluídos do cálculo: 52.455

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2002 até 2003, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	52,8	58,1	10,4	30,5	37,4	
16 a 30 dias	14,7	9,9	14,2	13,5	15,6	
31 a 60 dias	14,1	14,1	26,4	19,9	20,8	
61 a 90 dias	6,5	7,4	17,1	12,4	11,2	
91 a 120 dias	3,7	3,8	10,3	7,6	5,8	
121 a 150 dias	2,1	2,3	6,0	4,4	3,1	
151 a 180 dias	1,3	1,3	4,1	2,9	1,9	
181 a 210 dias	0,9	0,8	2,7	2,0	1,2	
211 a 240 dias	0,6	0,5	1,8	1,3	0,7	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,3	0,9	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,2	0,8	0,7	0,3	
301 a 330 dias	0,3	0,2	0,7	0,5	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,2	0,7	0,4	0,2	
Mais de 1 ano	2,1	0,7	3,4	3,1	1,0	
Total de casos	94.546	78.754	53.442	88.104	53.369	

Registros excluídos do cálculo: 59.371

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2003 até 2004, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	52,1	sem diag/sem trat	58,3	sem diag/sem trat	30,1
0 a 15 dias				10,0		40,8
16 a 30 dias	14,7		9,4		13,4	16,1
31 a 60 dias	14,2		14,2		19,5	20,1
61 a 90 dias	6,8		7,6		12,7	10,4
91 a 120 dias	3,8		3,9		7,5	5,2
121 a 150 dias	2,2		2,3		4,6	2,7
151 a 180 dias	1,4		1,3		3,0	1,5
181 a 210 dias	0,9		0,8		2,0	0,9
211 a 240 dias	0,7		0,6		1,5	0,5
241 a 270 dias	0,4		0,3		0,9	0,4
271 a 300 dias	0,3		0,2		0,7	0,2
301 a 330 dias	0,3		0,2		0,6	0,2
331 a 365 dias	0,2		0,2		0,4	0,2
Mais de 1 ano	2,0		0,7		3,0	0,9
Total de casos	102.367		86.772		59.457	96.127

Registros excluídos do cálculo: 70.741

**Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico;
 Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento**

Ano de primeira Consulta: 2004 até 2005, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	52,2	59,5	8,9	30,6	42,7	
16 a 30 dias	14,7	9,0	12,7	13,6	16,2	
31 a 60 dias	14,3	13,7	25,3	19,4	19,5	
61 a 90 dias	6,9	7,3	18,0	12,5	9,9	
91 a 120 dias	3,7	4,0	11,6	7,6	4,9	
121 a 150 dias	2,2	2,2	7,1	4,5	2,4	
151 a 180 dias	1,4	1,3	4,2	3,0	1,4	
181 a 210 dias	0,8	0,8	3,0	1,9	0,8	
211 a 240 dias	0,7	0,5	2,0	1,4	0,5	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,4	0,9	0,3	
271 a 300 dias	0,3	0,2	0,9	0,7	0,3	
301 a 330 dias	0,3	0,1	0,8	0,5	0,2	
331 a 365 dias	0,2	0,3	0,6	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,9	0,7	3,4	2,9	0,8	
Total de casos	118.006	100.774	71.524	110.616	71.559	

Registros excluídos do cálculo: 91.092

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2005 até 2006, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	51,5	59,9	8,2	30,8	41,9	
16 a 30 dias	14,4	8,8	12,1	12,9	15,9	
31 a 60 dias	14,4	13,5	24,2	19,4	19,9	
61 a 90 dias	7,5	7,4	18,3	12,9	10,1	
91 a 120 dias	4,3	4,0	12,1	8,1	5,0	
121 a 150 dias	2,1	2,1	7,4	4,4	2,4	
151 a 180 dias	1,3	1,2	4,6	2,8	1,5	
181 a 210 dias	0,9	0,8	3,2	1,9	0,9	
211 a 240 dias	0,6	0,5	2,2	1,3	0,5	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,5	0,9	0,3	
271 a 300 dias	0,3	0,2	1,0	0,7	0,3	
301 a 330 dias	0,3	0,2	0,8	0,5	0,2	
331 a 365 dias	0,2	0,2	0,7	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,8	0,7	3,7	2,8	0,9	
Total de casos	131.458	110.942	82.293	122.806	82.335	

Registros excluídos do cálculo: 106.940

**Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico;
 Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento**

Ano de primeira Consulta: 2006 até 2007, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	50,5	59,8	7,8	31,1	42,5	
16 a 30 dias	14,2	8,7	11,9	12,3	15,2	
31 a 60 dias	14,9	13,4	23,9	19,5	19,5	
61 a 90 dias	7,7	7,7	18,1	13,0	10,2	
91 a 120 dias	4,5	4,0	12,2	8,0	5,2	
121 a 150 dias	2,3	2,1	7,6	4,5	2,6	
151 a 180 dias	1,4	1,2	4,8	2,9	1,5	
181 a 210 dias	0,9	0,8	3,4	2,0	0,9	
211 a 240 dias	0,6	0,5	2,3	1,3	0,5	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,5	0,9	0,4	
271 a 300 dias	0,3	0,2	1,1	0,7	0,2	
301 a 330 dias	0,3	0,2	0,8	0,5	0,2	
331 a 365 dias	0,2	0,2	0,7	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,8	0,7	3,9	2,8	1,0	
Total de casos	141.574	117.964	90.311	132.108	90.338	

Registros excluídos do cálculo: 118.677

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2007 até 2008, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	50,8	59,7	7,7	32,0	43,0	
16 a 30 dias	14,3	8,8	11,5	12,3	15,0	
31 a 60 dias	15,4	13,4	23,8	19,5	19,2	
61 a 90 dias	7,4	7,5	18,1	12,4	9,8	
91 a 120 dias	3,9	4,1	12,2	7,6	5,3	
121 a 150 dias	2,2	2,2	7,8	4,6	2,6	
151 a 180 dias	1,4	1,3	5,0	2,9	1,6	
181 a 210 dias	0,9	0,8	3,4	2,0	1,0	
211 a 240 dias	0,6	0,6	2,2	1,3	0,5	
241 a 270 dias	0,4	0,3	1,4	0,9	0,4	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,1	0,7	0,3	
301 a 330 dias	0,2	0,2	0,7	0,5	0,2	
331 a 365 dias	0,3	0,2	0,7	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,7	0,7	4,3	2,7	1,1	
Total de casos	151.894	126.273	103.848	142.515	103.799	

Registros excluídos do cálculo: 135.496

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2008 até 2009, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	50,5	59,6	7,3	31,4	42,2	
16 a 30 dias	14,6	8,4	10,9	12,3	15,1	
31 a 60 dias	15,4	13,1	23,4	19,1	19,4	
61 a 90 dias	7,5	7,8	18,3	12,6	9,8	
91 a 120 dias	4,0	4,3	12,4	8,1	5,5	
121 a 150 dias	2,3	2,3	8,0	4,8	2,8	
151 a 180 dias	1,4	1,4	5,3	3,0	1,6	
181 a 210 dias	0,9	0,9	3,5	2,1	1,0	
211 a 240 dias	0,6	0,6	2,3	1,4	0,6	
241 a 270 dias	0,4	0,4	1,5	1,0	0,4	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,1	0,7	0,3	
301 a 330 dias	0,2	0,2	0,8	0,5	0,2	
331 a 365 dias	0,2	0,2	0,8	0,4	0,2	
Mais de 1 ano	1,5	0,7	4,6	2,5	1,0	
Total de casos	159.394	133.541	119.529	149.615	119.438	

Registros excluídos do cálculo: 152.291

**Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico;
 Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento**

Ano de primeira Consulta: 2009 até 2010, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	49,2	58,9	6,9	30,3	41,0	
16 a 30 dias	15,0	8,2	10,5	12,3	14,9	
31 a 60 dias	15,6	13,0	22,9	19,0	19,9	
61 a 90 dias	7,6	8,1	18,4	13,0	10,3	
91 a 120 dias	4,2	4,5	12,6	8,2	5,6	
121 a 150 dias	2,4	2,5	8,2	4,9	2,9	
151 a 180 dias	1,4	1,5	5,4	3,1	1,6	
181 a 210 dias	1,0	0,9	3,6	2,2	1,0	
211 a 240 dias	0,6	0,6	2,5	1,5	0,6	
241 a 270 dias	0,5	0,4	1,6	1,1	0,4	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,2	0,7	0,3	
301 a 330 dias	0,3	0,2	0,9	0,6	0,2	
331 a 365 dias	0,2	0,3	0,8	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,6	0,7	4,5	2,7	1,0	
Total de casos	168.601	140.557	132.398	157.508	132.356	

Registros excluídos do cálculo: 167.509

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2010 até 2011, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	48,0	56,9	6,6	29,1	39,0	
16 a 30 dias	15,1	8,2	10,1	11,9	14,9	
31 a 60 dias	16,2	13,4	22,4	19,2	20,3	
61 a 90 dias	7,8	8,5	18,3	13,1	10,8	
91 a 120 dias	4,2	4,8	12,8	8,3	5,9	
121 a 150 dias	2,4	2,6	8,3	5,0	3,1	
151 a 180 dias	1,5	1,6	5,4	3,3	1,8	
181 a 210 dias	1,0	1,0	3,8	2,3	1,1	
211 a 240 dias	0,7	0,7	2,6	1,6	0,7	
241 a 270 dias	0,5	0,5	1,7	1,2	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,3	0,8	0,3	
301 a 330 dias	0,3	0,2	1,0	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,3	0,3	0,9	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,7	0,9	4,7	2,9	1,1	
Total de casos	178.998	147.847	144.668	167.557	144.650	

Registros excluídos do cálculo: 183.703

**Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico;
 Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento**

Ano de primeira Consulta: 2011 até 2012, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	47,0	56,3	6,3	28,3	37,1	
16 a 30 dias	15,4	8,3	9,7	11,8	14,8	
31 a 60 dias	16,7	13,4	21,8	19,5	20,4	
61 a 90 dias	8,1	8,6	18,0	13,3	11,4	
91 a 120 dias	4,4	5,0	12,9	8,5	6,3	
121 a 150 dias	2,4	2,7	8,6	5,2	3,3	
151 a 180 dias	1,5	1,7	5,8	3,4	2,0	
181 a 210 dias	1,0	1,1	4,0	2,3	1,2	
211 a 240 dias	0,6	0,7	2,8	1,6	0,8	
241 a 270 dias	0,5	0,5	1,9	1,2	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,4	0,8	0,4	
301 a 330 dias	0,3	0,3	1,1	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	0,9	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	1,6	0,9	4,8	2,8	1,2	
Total de casos	186.582	153.952	151.668	175.591	151.811	

Registros excluídos do cálculo: 193.600

**Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1º Consulta e Diagnóstico;
 Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento**

Ano de primeira Consulta: 2012 até 2013, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos,
 Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos
 e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diagn/sem trat	com diagn/sem trat	sem diagn/sem trat	com diagn/sem trat	sem diagn/sem trat	com diagn/sem trat
0 a 15 dias	46,5	57,0	5,9	28,0	36,2	
16 a 30 dias	15,9	8,4	9,6	12,1	15,2	
31 a 60 dias	17,3	13,5	22,0	20,4	21,1	
61 a 90 dias	8,3	8,3	18,4	13,5	11,6	
91 a 120 dias	4,3	4,9	13,0	8,5	6,2	
121 a 150 dias	2,3	2,6	8,6	5,1	3,2	
151 a 180 dias	1,4	1,6	5,8	3,3	1,9	
181 a 210 dias	1,0	1,0	4,0	2,2	1,2	
211 a 240 dias	0,6	0,6	2,8	1,5	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,5	1,9	1,0	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,4	0,7	0,4	
301 a 330 dias	0,2	0,2	1,0	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	0,9	0,5	0,2	
Mais de 1 ano	1,3	0,7	4,7	2,5	1,2	
Total de casos	196.147	161.424	158.451	184.896	158.898	

Registros excluídos do cálculo: 203.616

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2013 até 2014, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	45,7	56,7	5,7	27,3	35,7	
16 a 30 dias	16,2	8,2	9,4	12,2	15,4	
31 a 60 dias	17,7	13,8	22,4	20,9	21,7	
61 a 90 dias	8,5	8,5	18,8	13,8	11,6	
91 a 120 dias	4,3	4,9	13,2	8,6	6,1	
121 a 150 dias	2,3	2,6	8,5	5,2	3,2	
151 a 180 dias	1,4	1,6	5,8	3,2	1,9	
181 a 210 dias	1,0	1,0	3,9	2,3	1,2	
211 a 240 dias	0,6	0,7	2,7	1,5	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,4	1,8	1,0	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,4	0,8	0,4	
301 a 330 dias	0,2	0,2	1,0	0,5	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	0,9	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	1,2	0,7	4,5	2,2	1,1	
Total de casos	207.097	169.264	172.955	195.363	173.613	

Registros excluídos do cálculo: 221.444

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2014 até 2015, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	45,4	55,5	5,4	27,1	34,2	
16 a 30 dias	15,9	8,4	8,9	12,0	15,1	
31 a 60 dias	17,5	14,2	21,9	20,5	21,9	
61 a 90 dias	8,7	8,6	18,7	14,1	12,3	
91 a 120 dias	4,6	5,1	13,4	8,8	6,4	
121 a 150 dias	2,4	2,7	8,7	5,3	3,3	
151 a 180 dias	1,5	1,7	6,0	3,3	2,0	
181 a 210 dias	1,0	1,1	4,0	2,3	1,3	
211 a 240 dias	0,7	0,7	2,8	1,6	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,5	1,9	1,1	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,5	0,8	0,4	
301 a 330 dias	0,3	0,2	1,1	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	1,0	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	1,1	0,7	4,7	2,2	1,1	
Total de casos	214.147	172.653	184.103	202.255	184.788	

Registros excluídos do cálculo: 236.240

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2015 até 2016, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	44,9	55,1	5,1	27,0	32,6	
16 a 30 dias	15,9	8,6	8,5	12,0	15,4	
31 a 60 dias	17,6	14,2	21,7	20,4	22,8	
61 a 90 dias	9,0	8,6	19,0	14,3	12,6	
91 a 120 dias	4,8	5,1	13,9	8,9	6,5	
121 a 150 dias	2,5	2,8	8,9	5,2	3,4	
151 a 180 dias	1,5	1,7	6,0	3,3	2,0	
181 a 210 dias	1,0	1,1	3,9	2,3	1,3	
211 a 240 dias	0,7	0,7	2,8	1,6	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,5	2,0	1,1	0,6	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,4	0,8	0,4	
301 a 330 dias	0,2	0,3	1,1	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	1,0	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	0,9	0,7	4,6	1,9	1,1	
Total de casos	219.913	175.633	167.046	208.193	187.936	

Registros excluídos do cálculo: 242.693

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2016 até 2017, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	43,6	54,5	5,1	26,5	31,8	
16 a 30 dias	16,3	8,5	8,3	11,9	15,7	
31 a 60 dias	18,1	14,5	21,7	20,6	23,1	
61 a 90 dias	9,2	8,8	19,3	14,4	12,6	
91 a 120 dias	4,9	5,3	14,0	9,0	6,6	
121 a 150 dias	2,6	2,9	9,0	5,4	3,5	
151 a 180 dias	1,6	1,7	6,0	3,4	2,0	
181 a 210 dias	1,0	1,1	4,0	2,4	1,3	
211 a 240 dias	0,7	0,7	2,8	1,6	0,8	
241 a 270 dias	0,5	0,4	1,9	1,1	0,6	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,3	0,8	0,4	
301 a 330 dias	0,3	0,3	1,1	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	1,0	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	0,8	0,6	4,5	1,7	1,0	
Total de casos	226.510	178.149	188.386	214.314	189.489	

Registros excluídos do cálculo: 249.509

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2017 até 2018, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	42,5	53,3	4,7	25,6	30,3	30,3
16 a 30 dias	16,4	8,5	7,8	11,8	15,3	15,3
31 a 60 dias	18,5	15,0	21,0	20,9	23,1	23,1
61 a 90 dias	9,2	9,1	19,2	14,5	13,3	13,3
91 a 120 dias	5,1	5,4	14,3	9,3	7,1	7,1
121 a 150 dias	2,8	3,0	9,4	5,5	3,8	3,8
151 a 180 dias	1,6	1,8	6,3	3,5	2,2	2,2
181 a 210 dias	1,1	1,2	4,4	2,5	1,4	1,4
211 a 240 dias	0,7	0,7	2,9	1,6	0,9	0,9
241 a 270 dias	0,5	0,5	1,9	1,1	0,6	0,6
271 a 300 dias	0,4	0,4	1,4	0,9	0,4	0,4
301 a 330 dias	0,3	0,3	1,1	0,6	0,3	0,3
331 a 365 dias	0,2	0,3	1,0	0,5	0,3	0,3
Mais de 1 ano	0,8	0,6	4,5	1,7	1,0	1,0
Total de casos	224.779	174.554	187.657	212.495	188.811	188.811

Registros excluídos do cálculo: 253.227

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1º Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2018 até 2019, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	41,4	52,5	4,1	25,2	29,1	
16 a 30 dias	16,1	8,5	7,2	11,4	15,0	
31 a 60 dias	19,1	15,1	20,1	20,9	23,5	
61 a 90 dias	9,7	9,3	19,3	14,7	13,8	
91 a 120 dias	5,4	5,4	14,9	9,7	7,5	
121 a 150 dias	3,0	3,1	10,1	5,7	4,0	
151 a 180 dias	1,6	1,9	6,7	3,5	2,3	
181 a 210 dias	1,1	1,3	4,6	2,5	1,4	
211 a 240 dias	0,7	0,8	3,0	1,7	0,8	
241 a 270 dias	0,5	0,5	2,0	1,2	0,6	
271 a 300 dias	0,4	0,4	1,5	0,9	0,4	
301 a 330 dias	0,3	0,2	1,1	0,6	0,3	
331 a 365 dias	0,2	0,3	0,9	0,5	0,3	
Mais de 1 ano	0,6	0,6	4,4	1,5	1,0	
Total de casos	207.085	156.498	175.597	193.973	176.578	

Registros excluídos do cálculo: 242.282

Intervalo de tempos (em dias) segundo faixas, entre 1ª Consulta e Diagnóstico; Diagnóstico e o Tratamento; Consulta e Tratamento

Ano de primeira Consulta: 2019 até 2020, Tipos de Casos: Analíticos, Diagnóstico e Tratamento Anterior: Todos, Estadiamento: Todos, Idade: Todos, Localização Tumor Primário: Todos, Estado: Todos, Município: Todos e Instituição: Todos

Faixa de Tempo	Consulta/Diagnóstico (%)		Diagnóstico/Tratamento (%)		Consulta/Tratamento (%)	
	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat	sem diag/sem trat	com diag/sem trat
0 a 15 dias	44,4	50,8	4,0	26,9	29,8	
16 a 30 dias	16,2	9,3	7,6	11,3	15,6	
31 a 60 dias	18,2	16,3	21,1	21,1	24,1	
61 a 90 dias	9,1	9,6	20,0	14,9	13,4	
91 a 120 dias	4,9	5,5	14,9	9,4	7,0	
121 a 150 dias	2,7	3,0	9,6	5,5	3,7	
151 a 180 dias	1,5	1,8	6,4	3,3	2,2	
181 a 210 dias	1,0	1,2	4,4	2,3	1,3	
211 a 240 dias	0,6	0,7	2,9	1,5	0,8	
241 a 270 dias	0,4	0,5	1,9	1,1	0,5	
271 a 300 dias	0,3	0,3	1,4	0,7	0,4	
301 a 330 dias	0,2	0,2	1,0	0,5	0,3	
331 a 365 dias	0,1	0,2	0,9	0,4	0,2	
Mais de 1 ano	0,4	0,6	4,0	1,1	0,7	
Total de casos	145.055	104.966	127.655	133.448	128.003	

Registros excluídos do cálculo: 180.010

ANEXO 5 - Análise dos custos do procedimento PET-TC com 18F-FDG na perspectiva do SUS provedor: estudo em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro, Brasil – 2012

Nas Tabelas 40 a 43 são apresentados os valores de custo dos procedimentos PET com 18F-FDG pelo SUS no estado do Rio de Janeiro no ano 2012.

Tabela 40 – Parâmetros utilizados no caso de referência e nas análises de sensibilidade

Variável	Caso de referência	Variação	
		Pior cenário	Melhor cenário
Número de procedimentos/dia	5	3	10
Salários de carreira de Ciência & Tecnologia (custo anual R\$)	1.298.044,35	2.282.855,23	866.642,30
Salários de carreira do Ministério da Saúde (custo anual R\$)	1.030.319,57	1.276.978,03	820.647,60
Rendimento do 18F-FDG	1 dose por procedimento	1 dose por procedimento	0,6 dose por procedimento
Preço do 18F-FDG (R\$)	834,77	+30%	-15%
Depreciação PET-TC (anos)	7	5	10
Depreciação de acessórios do sistema + obras (anos)	10	5	20
Custos fixos + operacionais	1.428,50	+20%	-20%
Insumos variáveis	14,65	+20%	-20%
Taxa de desconto (%)	5	10	0

18F-FDG: 18F-fluorodeoxiglicose; PET-TC: equipamento híbrido conjugando tomografia de emissão de pósitrons e tomografia computadorizada.

Fonte: CAETANO, R et al., 2014.

Tabela 41 – Processo de produção do procedimento PET/CT segundo duração média das etapas profissionais envolvidos e principais itens de custo relacionados.

Atividades	Duração média em minutos (DP)	Profissionais envolvidos	Principais itens de custo relacionados
Recepção	2 (1,5)	Funcionário administrativo	RH, estrutura física, mobiliário
Anamnese	6 (1)	Médico nuclear	RH, mobiliário
Preparo	69 (8)	Equipe de enfermagem *, **	RH, 18F-FDG; insumos médico-hospitalares
Repouso	57 (4)	Equipe de enfermagem *, **	RH, estrutura física
Exame PET-TC	25 (2)	Técnico de radiologia ***	Equipamento de PET-TC e acessórios
Avaliação da qualidade da imagem	15 (2)	Médico nuclear	RH, equipamentos acessórios (computadores, softwares, estação de trabalho)
Laudo	45 (20)	Médico nuclear	RH, equipamentos acessórios (computadores, softwares, estação de trabalho, rede de comunicação)
Radiofarmácia	28 (9)	Radiofarmacêutico #	RH, estrutura física específica, equipamentos de radiofarmácia
Controles do equipamento e do ambiente	20 (2)	Físico médico	RH, equipamentos de controle do equipamento e de radiação ambiental (phantom, dosímetros etc.)

DP: desvio-padrão; 18F-FDG: 18F-fluorodeoxiglicose; PET-TC: equipamento híbrido conjugando tomografia de emissão de pósitrons e tomografia computadorizada; RH: Recursos Humanos.

* Equipe de enfermagem inclui técnico de enfermagem e enfermeiro de nível superior;

** O médico nuclear, mesmo não participando diretamente do cuidado nestas etapas, necessita estar disponível para atendimento de intercorrências;

*** O exame é realizado pelo técnico de radiologia sob supervisão do médico nuclear;

O físico nuclear é responsável pela supervisão do controle da radiação ambiental após etapas do dia envolvendo o 18F-FDG.

Fonte: CAETANO, R et al., 2014.

Tabela 42 – Custos totais do procedimento PET/CT para os cenários de referência e funcionamento pleno, por componente e tipo de custo, considerando as carreiras salariais de Ciência & Tecnologia e de Saúde (em R\$ de 2012).

Itens de custo	Tipo de custo	Caso de referência (5 exames/dia)		Pleno funcionamento (10 exames/dia)	
		Custo anual (R\$)	Custo total (%)	Custo anual (R\$)	Custo total (%)
Carreira de Ciência & Tecnologia					
Equipamento PET-TC *	Fixo	838.259,17	22,2	838.259,17	17,5
Manutenção PET-TC **	Fixo	283.200,00	7,5	283.200,00	5,9
Insumos duráveis ***	Fixo	261.186,15	6,9	261.186,15	5,4
Custos operacionais (overhead) #	Fixo	80.363,21	2,1	80.363,21	1,7
Insumos médico-hospitalares ##	Variável	17.580,00	0,5	35.160,00	0,7
¹⁸ F-FDG ###	Variável	1.001.724,00	26,5	2.003.448,00	41,7
Salários do Ministério de Ciência & Tecnologia §	Semifixo	1.298.044,35	34,3	1.298.044,35	27,0
Custo total anual		3.780.356,88	100,0	4.799.660,88	100,0
Custo médio unitário		3.150,30		1.999,86	
Carreira do Ministério da Saúde					
Equipamento PET-TC *	Fixo	838.259,17	23,9	838.259,17	18,5
Manutenção PET-TC **	Fixo	283.200,00	8,1	283.200,00	6,2
Insumos duráveis ***	Fixo	261.186,15	7,4	261.186,15	5,8
Custos operacionais (Overhead) #	Fixo	80.363,21	2,3	80.363,21	1,8
Insumos médico-hospitalares ##	Variável	17.580,00	0,5	35.160,00	0,8
¹⁸ F-FDG ###	Variável	1.001.724,00	28,5	2.003.448,00	44,2
Salários do Ministério da Saúde §	Semifixo	1.030.319,57	29,3	1.030.319,57	22,7
Custo total anual		3.512.632,10	100,0	4.531.936,10	100,0
Custo médio unitário		2.927,19		1.888,31	

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluorodeoxiglicose; PET-TC: equipamento híbrido conjugando tomografia de emissão de pósitrons e tomografia computadorizada.

* Equipamento, instalação, computadores, softwares com licença permanente, estação de rede;

** Com troca de peça original;

*** Acessórios do PET-TC, mobiliário, reforma, computadores, câmara plumbífera etc.;

Serviço de limpeza, coleta de resíduos, telefonia, segurança, lavanderia, luz, água e esgoto;

Luva, álcool 70°, fita HGT, agulhas, gaze, algodão, jelco, solução fisiológica, equipo, seringa;

Radiofármaco e transporte;

§ Médico, enfermeiro, farmacêutico, físico médico, técnico em radiologia e enfermagem, administrativo.

Fonte: CAETANO, R et al., 2014.

Tabela 43 – Custo médio por procedimento PET/CT segundo a variação nos parâmetros, na perspectiva de salários das carreiras de Ciência & Tecnologia e do Ministério da Saúde.

Parâmetro	Custo médio por procedimento PET-TC (em R\$)			
	Carreira do Ministério da Saúde		Carreira de Ciência & Tecnologia	
	Pior cenário	Melhor cenário	Pior cenário	Melhor cenário
Número de procedimentos/dia	4.312,37	1.888,30	4.684,21	1.999,86
Salários carreira de Ciência & Tecnologia (custo anual) *	-	-	3.970,97	2.790,79
Salários carreira Ministério da Saúde (custo anual) *	3.132,74	2.752,47	-	-
Rendimento do ¹⁸ F-FDG **, **	-	2.593,28	-	2.816,39
Preço do ¹⁸ F-FDG *	3.052,41	2.676,76	3.275,51	2.899,86
Depreciação PET-TC *	3.162,26	2.752,11	3.385,36	2.975,21
Depreciação de acessórios + obras *	3.066,44	2.859,59	3.289,54	3.082,69
Custos fixos + operacionais *	2.984,12	2.870,27	3.207,22	3.093,37
Insumos variáveis *	2.930,12	2.924,26	3.153,23	3.147,37
Taxa de desconto *	3.106,37	2.763,87	3.329,47	2.986,97

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-fluorodeoxiglicose; PET-TC: equipamento híbrido conjugando tomografia de emissão de pósitrons e tomografia computadorizada.

* Estimativas realizadas considerando produção de 5 exames/dia;

** Estimativa correspondente a realização de 5 procedimentos PET-TC com 3 doses de ¹⁸F-FDG (0,6 dose por procedimento).

Fonte: CAETANO, R et al., 2014.

ANEXO 6 – Taxas de Mortalidade

As Tabelas 44 e 45 apresentam as taxas padronizadas de mortalidade masculina e feminina por principais cânceres e variação percentual de 1980 a 1995: Brasil e regiões, respectivamente.

Tabela 44 – Taxas padronizadas de mortalidade masculina¹ por principais cânceres e variação percentual de 1980 a 1995: Brasil e regiões

Localização	Brasil			Norte			Nordeste			Centro-Oeste			Sudeste			Sul		
	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%
Boca	2,9	3,3	14,9	1,1	2,3	109,1	1,2	1,3	8,3	1,5	2,6	73,3	4,5	4,3	-4,4	3,4	4,3	26,6
Esôfago	4,8	4,1	-14,6	1,3	2,1	61,5	0,9	1,4	55,6	2,7	3,1	14,8	6,0	4,8	20,0	9,7	7,7	-20,6
Estômago	11,3	8,0	-29,2	9,5	9,0	-5,3	3,2	3,2	0,0	6,7	8,2	22,4	16,2	10,2	-37,0	14,4	10,6	-26,4
Colorretal	3,0	3,2	6,7	1,6	1,7	6,3	1,0	1,0	0,0	1,5	2,7	80,0	4,1	4,3	4,9	4,6	4,4	-4,4
Fígado	2,7	2,6	-3,7	2,9	4,2	44,8	1,4	1,6	14,3	2,0	3,1	55,0	3,4	3,0	-11,7	3,2	3,1	-3,1
Pâncreas	2,1	2,2	4,8	0,7	1,1	57,1	0,6	0,9	50,0	1,3	1,7	30,8	2,8	2,7	-3,6	3,3	3,4	3,0
Laringe	2,5	2,5	0,0	2,2	1,9	-13,6	0,7	0,9	28,6	1,6	1,7	6,3	4,5	3,2	-28,9	3,2	3,6	12,7
Pulmão	9,5	10,5	10,5	5,6	10,7	91,1	2,6	3,5	34,6	5,4	10,1	3,4	12,4	12,3	-0,8	16,1	18,6	15,5
Melanoma	0,4	0,5	25,0	0,3	0,3	0,0	0,1	0,1	0,0	0,4	0,5	25,0	0,5	0,6	20,0	0,9	1,1	22,2
Próstata	4,7	6,5	38,3	3,1	6,4	106,5	1,8	3,7	105,6	4,4	7,0	59,1	6,1	7,8	27,9	6,6	8,3	25,8
Bexiga	1,5	1,3	-13,3	0,5	0,9	80,0	0,4	0,5	27,0	0,9	1,1	22,2	2,2	1,7	-22,7	2,4	2,2	-8,3
Rins	0,7	0,8	14,3	0,5	0,8	60,0	0,1	0,3	300,0	0,9	1,1	22,2	2,2	1,7	-22,7	2,4	2,2	-8,3
Cérebro	1,5	1,5	0,0	0,2	1,8	900,0	0,3	0,8	166,7	1,1	1,7	54,5	1,8	1,7	-5,5	2,9	2,1	-27,6
L. Hodgkin	0,5	0,3	-40,0	0,2	0,3	50,0	0,3	0,2	-33,3	0,5	0,5	0,0	0,7	0,3	-57,1	1,8	1,0	-44,4
L. Não-Hodgkin	1,5	1,6	6,7	0,5	0,7	40,0	0,8	0,9	12,5	1,2	1,8	50,0	1,9	2,0	5,3	1,9	2,0	5,3
Leucemia	2,7	2,5	-7,4	1,7	2,2	29,4	1,1	1,6	45,5	2,3	2,3	0,0	3,5	3,0	-14,3	3,7	3,3	-10,8
Todos (exceto pele–não melanócitos)	62,5	62,3	-0,3	36,5	54,9	51,1	21,0	27,5	31,0	41,8	61,2	46,4	67,8	64,5	-4,9	92,6	91,3	-1,4

(¹por 100.000 pessoas-ano, taxas ajustadas por idade pela população masculina brasileira de 1991)

Fonte: WÜNSCH FILHO e MONCAU, 2002.

Tabela 45 – Taxas padronizadas de mortalidade feminina¹ por principais cânceres e variação percentual de 1980 a 1995: Brasil e regiões

Localização Anatômica	Brasil			Norte			Nordeste			Centro-Oeste			Sudeste			Sul		
	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%	1980	1995	%
Boca	0,6	0,8	33,3	0,6	0,5	-16,7	0,4	0,5	25,0	0,7	0,7	0,0	0,8	0,8	0,0	0,5	0,6	20,0
Esôfago	1,5	1,2	-20,0	0,6	0,5	-16,7	0,3	0,5	66,7	0,8	1,6	100,0	1,7	1,2	-29,4	2,8	2,3	-17,9
Estômago	5,8	3,8	-34,5	4,7	4,4	-6,4	2,0	1,9	-5,0	4,8	3,5	-27,1	8,0	4,6	-42,5	6,1	4,2	-31,1
Colorretal	3,5	3,5	0,0	1,5	2,0	33,3	1,2	1,3	8,3	2,2	3,1	4,9	4,6	4,4	-4,3	4,5	4,4	-2,2
Fígado	2,5	2,1	-16,0	2,9	3,1	6,9	1,5	1,5	0,0	2,4	2,4	0,0	3,0	2,5	-16,7	3,2	2,6	-18,8
Pâncreas	1,7	1,9	11,8	0,8	1,4	75,0	0,6	0,8	33,3	0,8	1,6	100,0	2,2	2,2	0,0	2,2	2,5	13,6
Laringe	0,4	0,3	-25,0	0,3	0,4	33,3	0,1	0,1	0,0	0,0	0,3		0,5	0,4	-20,0	0,4	0,4	0,0
Pulmão	3,0	3,8	26,7	2,1	4,2	100,0	1,1	1,6	45,5	2,6	5,3	103,8	3,9	4,2	7,7	3,7	5,5	48,6
Melanoma	0,3	0,4	33,3	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,4	400,0	0,4	0,5	25,0	0,5	0,9	80,6
Mama	7,1	7,8	9,9	3,2	4,4	37,5	3,3	3,8	15,2	4,1	5,9	43,9	9,4	9,9	5,3	7,5	8,7	16,0
Colo útero	4,1	3,7	-9,8	6,5	7,8	20,0	3,6	3,0	-16,7	6,1	4,7	-23,0	4,1	3,5	-14,6	3,6	4,0	11,1
Corpo útero	0,5	0,5	0,0	0,2	0,2	0,0	0,2	0,2	0,0	0,6	0,4	-33,3	0,7	0,7	0,0	0,4	0,6	50,6
Bexiga	0,6	0,5	-16,7	0,1	0,2	100,0	0,2	0,2	0,0	0,4	0,6	50,0	0,8	0,7	-12,5	0,6	0,7	16,7
Rins	0,4	0,6	50,0	0,1	0,6	600,0	0,2	0,2	0,0	0,5	0,8	60,0	0,8	0,7	-12,5	0,5	0,8	60,0
Cérebro	1,2	2,2	83,3	0,4	1,1	175,0	0,3	0,6	100,0	1,0	1,1	10,0	1,5	1,5	0,0	2,3	3,7	60,9
L. Hodgkin	0,4	0,2	0,0	0,1	0,3	300,0	0,1	0,1	0,0	0,3	0,2	-33,3	0,3	0,2	-33,3	0,9	0,5	-4,4
L. Não-Hodgkin	0,2	1,1	22,2	0,4	0,8	200,0	0,5	0,6	20,0	0,7	1,1	57,1	1,2	1,3	8,3	1,2	1,4	16,7
Leucemia	0,9	2,1	-4,5	1,0	1,6	60,0	1,1	1,2	9,1	1,6	2,0	25,0	2,9	2,5	-13,8	3,0	2,5	-16,7
Todos (exceto pele–não melanócitos)	52,5	50,1	-4,8	35,2	49,0	39,2	23,9	27,5	15,1	45,2	52,6	16,4	66,3	58,2	-12,2	68,8	67,3	-2,2

(¹por 100.000 pessoas-ano, taxas ajustadas por idade pela população feminina brasileira de 1991).

Fonte: WÜNSCH FILHO e MONCAU, 2002.

ANEXO 7 – Regulamentação dos radiofármacos

A regulamentação dos radiofármacos é essencial. Na Inglaterra essa regulamentação vem desde 1965 e nos Estados Unidos da América (EUA) desde 1938. As normas internacionais se baseiam em: segurança, eficácia e qualidade, juntamente com aspectos sanitários e radiológicos (OLIVEIRA, 2010).

Nos EUA, os compostos radioativos são regulados pelo FDA da mesma maneira que os fármacos. As BPF fazem parte do *Code of Federal Regulations* (CFR) e são publicadas como *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) (ARAÚJO et al., 2008).

O FDA considera os compostos utilizados em PET como um tipo distinto de radiofármacos. Assim, as BPF desses compostos são descritas em procedimentos de maneira específica (ARAÚJO et al., 2008).

Na Europa, o guia para as BPF na produção de radiofármacos foi elaborado pela *European Association of Nuclear Medicine* (EANM). Esse guia contém duas partes: a primeira, com os radiofármacos preparados a partir de reagentes liofilizados para marcação, e a segunda, com os radiofármacos utilizados em PET e radiofármacos produzidos localmente (ARAÚJO et al., 2008).

No Brasil, a ANVISA é o órgão responsável pela concessão e pela solicitação de registros de radiofármacos. As BPF foram publicadas em 04 de agosto de 2003 na Resolução RDC 210 da ANVISA do Ministério da Saúde (BRASIL, 2003). Segundo essa resolução, todos os radiofármacos produzidos a partir de substâncias radioativas com uso restrito a hospitais e clínicas devem ter registro no Brasil (BRASIL, 2009a).

Algumas informações são obrigatórias no pedido de registro de um radiofármaco como: sua composição, seu tempo de meia-vida, suas propriedades, sua toxicologia e suas características físico-químicas. Além dessas informações é necessário que o fabricante apresente os Relatórios de Farmacovigilância e siga os exemplos de textos de bulas que são determinados pela ANVISA (BRASIL, 2009a).

No Brasil, não existe uma regulamentação específica para a produção de radiofármacos, embora tenham sido tomadas algumas iniciativas nesse sentido. Em 2006, por exemplo, foi instituída uma Subcomissão de Radiofármacos da Farmacopeia Brasileira, com a função de elaborar monografias dos radiofármacos. No mesmo ano, a ANVISA designou uma equipe para desenvolver a regulamentação para a produção e para o registro dos radiofármacos. Além disso, a ANVISA instituiu outra equipe para regulamentar o uso desses radiofármacos nos serviços de medicina nuclear no país (ARAÚJO et al., 2008).

Importante destacar ainda a participação ativa do IPEN e sua contribuição para a regulamentação da produção e do uso dos radiofármacos (ARAÚJO et al., 2008).

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://www.ipen.br>

O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil
<http://www.ipen.br>

O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.
