INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**ESTUDO DE DEMANDA DO RADIOFÁRMACO ^{18}F -FDG NAS REGIÕES
METROPOLITANAS DE SÃO PAULO E ÁREAS ADJACENTES**

RENATO CESAR SATO

**Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de Mestre
em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear –
Aplicações.**

**Orientadora:
Desirée Moraes Zouain**

**São Paulo
2006**

Dedico esse trabalho aos meus pais, meus primeiros professores.

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar a minha orientadora, Prof. Dra. Desirée Moraes Zouain, por ter acreditado no trabalho desde o início, fornecendo apoio e numerosas sugestões; suas aulas e explicações influenciaram muitas das idéias expostas nesse trabalho.

Ao Dr. Edson Roman da Silva, pela disposição e inestimável ajuda oferecida para compreender as questões mais difíceis e atuais da realidade brasileira de radiofármacos.

Ao Prof. Dr. Valdir Sciani, pelas informações e ajuda prestada nas questões relacionadas à produção de radioisótopos produzidos em ciclotrons.

Aos Dr. José Cláudio Meneghetti do Instituto do Coração (INCOR-HCFMUSP) e Jairo Wagner do Hospital Albert Einstein por aceitarem prontamente participar das entrevistas e acreditarem na pesquisa.

A todos os médicos, pesquisadores, profissionais da área de medicina nuclear que participaram da etapa empírica da pesquisa.

À Graziela Tiemy Kajita pela incansável colaboração na leitura e apoio durante a pesquisa.

Aos meus pais, irmãos e amigos pelo constante apoio durante toda a pesquisa.

“We are at the very beginning of time for the human race. It is not unreasonable that we grapple with problems. But there are tens of thousands of years in the future. Our responsibility is to do what we can, learn what we can, improve the solutions, and pass them on”.

Richard Feynman (1918 - 1988)

ESTUDO DE DEMANDA DO RADIOFÁRMACO ^{18}F -FDG NAS REGIÕES METROPOLITANAS DE SÃO PAULO E ÁREAS ADJACENTES

Renato Cesar Sato

RESUMO

No Brasil e no mundo a medicina nuclear vem ganhando destaque com as técnicas diagnósticas que permitem o estudo metabólico de doenças, alterando significativamente o gerenciamento dos pacientes. Essa tecnologia inovadora vem trazendo expectativas tanto para os setores especializados como para a sociedade. Nesse trabalho foi estudada a utilização do radiofármaco ^{18}F -FDG na região metropolitana de São Paulo e nas áreas adjacentes, bem como a estrutura do mercado atual e das dificuldades a serem superadas com o aumento da demanda do ^{18}F -FDG. A pesquisa contou com uma análise do mercado de radiofármacos internacional e das principais alterações que vem ocorrendo nessa área no Brasil nos últimos anos. Foram realizadas entrevistas com profissionais atuantes na área de medicina nuclear e coleta de dados através de questionário enviado para os centros consumidores do radiofármaco na região coberta pela pesquisa. As entrevistas expressaram as opiniões dos entrevistados sobre as transformações nesse setor e as tendências futuras e os dados coletados no questionário serviram de complementação a utilização do radiofármaco nos equipamentos do tipo *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*, *Positron Emission Tomography (PET)* e *Positron Emission Tomography / Computer Tomography (PET/CT)*. O maior uso do ^{18}F -FDG tem sido para o diagnóstico oncológico nos equipamentos do tipo PET e PET/CT. Essa utilização deverá crescer nos próximos anos, podendo se expandir para outras especialidades como neurologia e cardiologia. Apesar de restrita atualmente as cidades de São Paulo e Rio de Janeiro deverá haver uma expansão dessa modalidade diagnóstica nos outros Estados do país que começam a estruturar produção do radioisótopo. A recente alteração na constituição que permite a produção e comercialização de radioisótopos de meia-vida curta também deverá aumentar o interesse da iniciativa privada nesse mercado, que internacionalmente possui projeções otimistas de crescimento. Existe também uma expectativa que a aprovação dos planos de saúde para a cobertura dos exames utilizando ^{18}F -FDG no PET impulse esse mercado ainda mais, repetindo a experiência internacional. Os recentes investimentos realizados pelo IPEN para aumentar a produção do ^{18}F -FDG deverá garantir a oferta com confiabilidade, para a região Sudeste e Sul do país.

STUDY OF THE DEMAND FOR RADIOPHARMACEUTICAL ^{18}F -FDG IN THE METROPOLITAN REGIONS OF SÃO PAULO AND ADJACENT AREAS

Renato Cesar Sato

ABSTRACT

Nuclear Medicine in Brazil and worldwide has developed distinction with diagnosis techniques that allow metabolic research of the disease, changing in a significant fashion the patient's outcome. This innovative technology leads expectations from specific fields up to society itself. This research studied the use of ^{18}F -FDG radiopharmaceutical in the metropolitan region of São Paulo and adjacent areas, as well as the recent trade structure and the difficulties that should be overcome with the increase of the ^{18}F -FDG demand. This research counted on the analysis of the international radiopharmaceutical trade and the main changes that have been happening in this area in Brazil during the past few years. Interviews were performed with professionals within the area of nuclear medicine and data has been collected through questionnaire sent to the consuming centers of the radiopharmaceutical in the region covered in this research. The interviews expressed the opinions of the interviewees concerning transformations in this field and future tendencies and the information obtained from the survey was the basis of complementation of the use of radiopharmaceutical on equipments such as *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*, *Positron Emission Tomography (PET)* and *Positron Emission Tomography / Computer Tomography (PET/CT)*. The major use of ^{18}F -FDG has been used for oncology diagnosis with equipments such as PET and PET/CT. This use shall grow in the next years, maybe expanding to other specialties such as neurology and cardiology. Although nowadays restricted to the cities of São Paulo and Rio de Janeiro, there is a possibility of expansion to other diagnosis modalities in other states of the country that are starting to structure the production of the radioisotope. The recent change in the constitution permitting the production and commerce of short half-life radioisotopes also contributes to the increase the interest of private funding of this sector in which internationally holds optimistic projections of increase. There is also the expectancy that approving health care plans coverage of these exams using ^{18}F -FDG with PET to boost more this sector, repeating international experience. Recent investments made by IPEN to increase the production of ^{18}F -FDG shall guarantee the offer of confidentiality for the Southeast and Southern regions of the country.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
3.1 O Impacto Tecnológico na Sociedade.....	16
3.2 A Inovação Tecnológica.....	19
3.3 A Sociedade e a Complexidade da Inovação Tecnológica.....	25
3.4 Direcionadores, Barreiras e Tendências do Diagnóstico por Imagem..	30
3.5 Seleção de Radiofármacos.....	35
3.6 O Diagnóstico através do <i>PET (Positron Emission Tomography)</i>	38
3.7 Análise da Indústria Internacional de Radiofármacos.....	42
3.7.1 Visão Geral da Indústria e Tendências.....	42
3.7.2 A Concentração no Mercado Internacional.....	45
3.7.3 Os Preços na Indústria.....	46
3.7.4 Análise da Indústria por Categoria de Produto.....	47
3.7.5 Distribuições e Segmentação do Mercado.....	49
3.7.6 O 18F-FDG para Imagem Metabólica.....	50
3.8 Aplicações do 18F-FDG no <i>PET</i> (e <i>PET/CT</i>).....	55
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	69
4.1 Fase de Definição do Objeto.....	69
4.2 Observação.....	70
4.2.1 Delimitação do Espaço da Pesquisa e Seleção da Amostra.....	70
4.2.2. Regiões Metropolitanas Pesquisadas.....	72
4.2.3 Clínicas e Hospitais que fazem uso do 18F-FDG na área pesquisada.....	77
4.2.4 Os Procedimentos na Coleta dos Dados.....	79
4.3. Análise Descritiva dos Dados.....	80
4.4 Análise Interpretativa dos Dados.....	80
4.5 Conclusões.....	80

4.6 Fases da Pesquisa.....	81
5. RESULTADOS.....	83
5.1 A Medicina Nuclear na Região Metropolitana de São Paulo.....	83
5.2 A Demanda do 18F-FDG no Brasil.....	86
5.3 A Produção de Radioisótopos.....	93
5.4 O Monopólio da Produção de Radiofármacos.....	95
6. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	96
7. CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	105
APÊNDICES	
Apêndice A – Questionário de Pesquisa.....	109
Apêndice B – Roteiro de Entrevistas.....	115
Apêndice C – Ciclotron para produção de radioisótopos de meia-vida curta.....	117
Apêndice D – Evolução Histórica dos Tomógrafos por Emissão de Pósitrons (<i>PET</i>).....	123
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	133

LISTA DE TABELAS

TABELA	DESCRIÇÃO	Página
3.1	Tendências na área de medicina diagnóstica.....	33
3.2	Vendas de Equipamentos <i>PET</i> nos Estados Unidos e Mundo.....	39
3.3	Empresas de Radiofármacos, Volume de Vendas e Participação no Mercado Mundial.....	47
3.4	Vendas de 18F-FDG nos Estados Unidos.....	50
4.5	Regiões Metropolitanas Pesquisadas.....	71
4.6	Área, População e PIB, incluído São José dos Campos.....	72
4.7	As dez maiores densidades populacionais no Estado de São Paulo.....	73
4.8	Municípios formadores o Macro Eixo do Vale do Paraíba.....	76
4.9	Centros Consumidores de 18F-FDG no Estado de São Paulo.....	77
5.10	Utilização do 18F-FDG por especialidade.....	89
5.11	Origem dos pacientes que realizaram exames com o 18F-FDG em São Paulo.....	90
5.12	Opinião sobre a melhoria no diagnóstico com o 18F-FDG no <i>PET</i> (e <i>PET/CT</i>).....	90
5.13	Opinião sobre a Substituição de Outros Exames Diagnósticos pelo 18F -FDG.....	91
5.14	Mudança na Conduta Médica com o Uso do 18F-FDG.....	91
5.15	Opinião sobre Melhoria na Evolução Clínica com o Uso do 18F-FDG.....	92
5.16	Opinião sobre o custo benefício do uso do 18F-FDG no diagnóstico.....	92
6.12	Ciclotrons Disponíveis Atualmente.....	101
A.13	Uso de Ciclotrons para Produção de Radionuclídeos	118
A.14	Métodos comuns para produção de partículas emissoras de pósitrons.....	119
A.15	Propriedades nucleares do ¹⁸ F.....	120

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
3.1	Ciência, Tecnologia e a Utilização de seus Produtos, Apresentação dos Canais de Comunicação entre os Três Fluxos.....	18
3.2	O Impacto da Mudança Tecnológica Incremental e de Ruptura.....	20
3.3	Ciclo de Vida de Adoção Tecnologia.....	23
3.4	Interações entre Inovação e Tecnológica.....	26
3.5	Mudanças nos Sistemas Envolvendo Inovações Tecnológicas.....	29
3.6	Direcionadores e Barreiras para Procedimentos em Diagnóstico de Medicina Nuclear.....	31
3.7	Crescimento do número de equipamentos <i>PET</i> no mundo..	40
3.8	Evolução da Tecnologia no <i>PET</i>	41
3.9	Crescimento das Vendas de Radiofármacos para Diagnóstico.....	44
3.10	Volume de Vendas das Companhias de Radiofármacos.....	48
3.11	Participação das Companhias de Radiofármacos.....	48
3.12	Vendas de Produtos de Medicina Nuclear (1997-2008).....	52
3.13	Crescimento das Vendas de Novos Agentes de Viabilidade, Coágulos, Imagem Vascular (1997-2008).....	53
4.14	FDG e Áreas de Influência.....	70
4.15	Regiões Metropolitanas de São Paulo.....	72
4.16	Municípios da Região Metropolitana de São Paulo.....	74
4.17	Municípios de Região Metropolitana da Baixada Santista....	75
4.18	Municípios de Região Metropolitana da Campinas.....	75
4.19	Municípios que compõem o Vale do Paraíba Paulista.....	76
5.20	Quantidade de Doses de 18F-FDG Distribuídas pelo IPEN.	87
6.21	Distância entre São Paulo, Campinas e Rio de Janeiro.....	99
6.22	Distribuição das Doses de 18F-FDG por Tipo de Equipamento.....	100
6.23	Ciclotrons Instalados e Possíveis Locais para Novas Instalações.....	102
A.24	Frequência do Ciclotron.....	117
A.25	Esquema do Ciclotron.....	118
A.26	Número de Ciclotrons Instalados por Ano (1972-2001*).....	121
A.27	Distribuição dos Radioisótopos Produzidos pelos	

	Respondentes do Questionário da IAEA (IAEA)	121
A.28	Porcentagem do uso de um Determinado Componente (IAEA, 2001).....	122

1 INTRODUÇÃO

Em 1996, o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), localizado no Campus da Universidade de São Paulo, realizou a primeira produção de 2-Flúor-2dioxi-D-Glicose, um análogo da glicose também conhecido como ^{18}F -FDG, no Ciclotron. Naquela época, a produção de Gálio-67 e Tório-201 ocorriam rotineiramente na instalação, porém no mundo afora, especialmente nos Estados Unidos, o uso clínico do ^{18}F -FDG começava a ganhar reconhecimento com promessas inovadoras no diagnóstico através do equipamento conhecido como *Positron Emission Tomography (PET)*. O ^{18}F -FDG é o radiofármaco com maior crescimento nos últimos anos no IPEN, e esse crescimento é decorrente dos investimentos para aquisição dos equipamentos *PET/CT* pelos hospitais, seguindo uma tendência mundial da área de diagnóstico através da imagem molecular. A sociedade brasileira mudou ao longo desses dez anos e a tecnologia na área da saúde acompanhou essa evolução. No entanto, são poucas as pesquisas existentes sobre a situação do ^{18}F -FDG no mercado brasileiro; isso faz com que muitos dos investimentos e análises desse mercado sigam as percepções que nem sempre contam com pesquisas sobre as tendências do setor. Assim, uma maior compreensão sobre o mercado do radiofármaco ^{18}F -FDG, tanto no Brasil como no mundo, poderá ajudar na decisão de investimentos para aquisição de equipamentos do tipo *PET/CT* que, apesar da contínua diminuição de preço, ainda custam no mínimo 1,5 milhões de dólares.

Uma análise dos procedimentos mais realizados com o ^{18}F -FDG e o que se espera para os próximos anos também servem de subsídio para traçar estratégias tanto na esfera pública quanto privada, pois a dinamicidade do mercado em responder às demandas da medicina nuclear produz mudanças na estrutura social, muitas vezes oferecendo novas soluções para os problemas existentes, mas que também podem gerar novas questões a serem respondidas.

Neste trabalho é apresentada uma análise sobre o impacto da tecnologia na sociedade e como isso vem afetando a indústria de radiofármacos

internacional e nacional. Também são oferecidos dados sobre a situação do mercado brasileiro e o uso do radiofármaco ^{18}F -FDG nas regiões metropolitanas de São Paulo e áreas adjacentes, especialmente para uso nos equipamentos do tipo *PET* e *PET/CT*. São também apresentadas as mudanças ocorridas recentemente com a relação à produção e comercialização de radioisótopos de meia-vida curta e os possíveis impactos na sociedade brasileira, com foco no ^{18}F -FDG.

Novos produtos e tecnologias contam hoje com canais dinâmicos e interligados de divulgação tanto para os públicos leigos quanto especializados. A medicina molecular hoje é uma realidade que poderá alterar o modo como se conhece o diagnóstico, e dentro dessa área, a tecnologia nuclear atuará oferecendo novos produtos e avançando nos existentes para o benefício da humanidade. Muitas soluções poderão surgir nessa área fértil, mas o primeiro passo é compreender a inserção dessas tecnologias na sociedade em que vivemos.

O texto está estruturado em sete capítulos, a saber:

- Nos capítulos 1 e 2, introdução e objetivos, são apresentadas a contextualização da pesquisa, a importância do problema, os pressupostos, os objetivos e as questões de pesquisa;
- No capítulo 3 são apresentadas a revisão da literatura e a fundamentação teórica;
- No capítulo 4 é apresentada a metodologia da pesquisa;
- No capítulo 5 e 6 são apresentados, analisados e discutidos os resultados da pesquisa;
- No capítulo 7 são apresentadas as conclusões e recomendações para pesquisas futuras.

O texto conta ainda com apêndices, glossário e referências bibliográficas.

2 OBJETIVOS

Pressupostos de caráter amplo:

- Os radioisótopos consistem em área de grande destaque no contexto da tecnologia nuclear e seu uso na medicina nuclear tem feito com que empresas se esforcem no desenvolvimento e suprimento das demandas do mercado.
- A disponibilidade comercial do ^{18}F -FDG vem crescendo e a situação de reembolso vem melhorando, encorajando os especialistas a utilizarem o diagnóstico *Positron Emission Tomography* - *PET* com o ^{18}F -FDG (Biotech, 2003).

Pressupostos de caráter específico:

- Na região da cidade de São Paulo, e municípios adjacentes que compõem a região metropolitana, a medicina nuclear deverá crescer com a ampliação do uso do ^{18}F -FDG nos equipamentos *PET* e *PET/CT*;
- O IPEN tem papel fundamental na difusão dessa tecnologia com a produção do ^{18}F -FDG;
- O uso do ^{18}F -FDG no *PET* e *PET/CT* deve crescer, nos próximos anos, na região metropolitana de São Paulo, podendo se espalhar para outras regiões do Brasil.
- Novos desafios deverão se formar com a flexibilização do monopólio da produção de radiofármacos de meia-vida curta.

Proposições deste estudo:

Objetivo:

Estudar, identificar e compreender os fatores críticos de sucesso da estruturação do mercado para os radiofármacos de meia vida curta, especificamente o 2-Flúor-2dioxi-D-Glicose – ^{18}F -FDG, com foco na região da Grande São Paulo e áreas adjacentes.

Questões de pesquisa:

As questões de pesquisa envolvem aspectos relacionados à:

- ▣ A questão da adoção dos procedimentos ou o uso do radiofármaco 2-Flúor-2dioxi-D-Glicose – ^{18}F -FDG no contexto das especialidades médicas;
- ▣ A questão da estrutura do mercado e as dificuldades que este mercado deve enfrentar quando se considera o aumento de demanda.

Contribuições desta Pesquisa:

- ▣ A pesquisa contribui para suprir a lacuna de estudos e pesquisas sobre estrutura de mercados para radiofármacos de meia vida curta, especificamente no caso do 2-Flúor-2dioxi-D-Glicose – ^{18}F -FDG, particularmente no caso da região metropolitana de São Paulo e áreas adjacentes.

3 REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nesse capítulo são apresentadas tanto as revisões da literatura quanto a fundamentação teórica que possibilitaram o desenvolvimento dessa pesquisa.

O capítulo foi organizado com os temas relacionados aos objetivos propostos, possibilitando compor o objeto de pesquisa a partir dos itens: impacto tecnológico na sociedade, a inovação tecnológica, a sociedade e a complexidade da inovação tecnológica, direcionadores, barreiras e tendências do diagnóstico por imagem, o diagnóstico através do *Positron Emission Tomography (PET)*, radiofármacos para diagnóstico e o ^{18}F -FDG, aplicações do ^{18}F -FDG no *PET* e *Positron Emission Tomography/Computer Tomography (PET/CT)*.

Durante a construção do objeto de pesquisa, por se tratar de uma tecnologia de recente inserção na sociedade brasileira se comparado com o histórico da medicina nuclear no país, foram identificados os efeitos das mudanças tecnológicas, bem como a aplicabilidade dessa tecnologia e suas vantagens, para então compor um cenário de estudos. A composição desse cenário e a apresentação de seus principais sistemas tiveram a finalidade de entender o objeto de pesquisa em suas várias perspectivas, com base nas argumentações de autores, pesquisadores e nas argumentações presentes na literatura atual.

3.1 O Impacto Tecnológico na Sociedade

Conforme Betz (2003) a tecnologia pode ser definida como o conhecimento da manipulação da natureza para fins humanos.

Na etimologia da palavra *tecnologia*, encontramos sua origem no grego, como uma forma de conhecimento, sendo “tecno” o processo de fazer algo, e “logia” a compreensão sistemática de alguma coisa.

Todos os passos para modificar um estado inicial da natureza em um estado tecnológico final é ainda um estado da natureza, requerendo sua manipulação no estado natural (Betz, 2003). A tecnologia nem cria nem destrói a

natureza, ela apenas a transforma, o que analogamente podemos comparar com a lei da conservação das massas proposta por Lavoisier¹.

O potencial de qualquer tecnologia é limitado pela ciência, ou seja, só pode haver uso tecnológico daquilo que já foi descoberto. Assim a tecnologia pode sistematicamente manipular a natureza somente na sua extensão conhecida. Allen (1977) relata que as evoluções da ciência e da tecnologia não ocorrem simultaneamente na mesma velocidade. Assim, muitos dos conhecimentos científicos de hoje podem ainda não possuir uso tecnológico, ou seja, não podem ser manipulados sistematicamente para fins humanos.

Partindo do uso comercial da tecnologia, além do descompasso com a ciência, nem sempre a tecnologia se beneficia prontamente de sua aplicação. Betz (1998) aponta para a existência de uma lacuna entre a área técnica e a área de negócios; existe uma lacuna no modo em que os engenheiros e gestores enxergam o processo tecnológico, impossibilitando esses atores de compreenderem o processo de inovação da maneira mais completa. Os gestores preocupam-se com a utilização gerada pela tecnologia, pois somente assim ela pode ser comercializada em um mercado competitivo, ao passo que os engenheiros, entendendo os mesmos como os atores responsáveis pelo progresso tecnológico ao estado da arte, caminham no espectro do conhecimento, buscando a evolução da tecnologia existente. Allen (1977) considera que essa diferença de ponto de vista também pode ser verificada entre os cientistas e os engenheiros. Infere-se então que os agentes desse sistema composto por ciência, tecnologia e negócios possuem características de comunicação distintas entre seus grupos.

Cada um desses grupos possui um limiar delimitado pelo tempo, enquanto que a ciência atua no limite do conhecimento, a tecnologia atua no estado da arte² e a necessidade prática na utilização.

As interações e o descompasso desses grupos ao longo do tempo podem ser verificados na FIG. 3.1.

¹ Antoine Lavoisier (1743-1794), químico francês tido como fundador da química moderna, propôs que a matéria não pode ser criada nem destruída em mudanças químicas. McMurry, J.; Castellion e M. **Fundamentals of General, Organic, and Biological Chemistry**. New Jersey: Prentice-Hall. 1999.

² A palavra Estado da Arte é o nível mais alto do desenvolvimento em métodos, materiais ou conhecimento (Longman, 2003).

FIGURA 3.1 – Ciência, Tecnologia e a utilização de seus produtos, apresentação dos canais de comunicação entre os três fluxos. Adaptado de Allen (1977)

As linhas sólidas da FIG.3.1 representam os canais de desenvolvimento da ciência, tecnologia e sua utilização. O processo em que os resultados científicos são assimilados e utilizados na tecnologia para se chegar ao Estado da Arte, pode ser verificado pela seta “a”. Na utilização de um produto, a necessidade prática ou de uso busca soluções ou melhorias na tecnologia, esse processo está representado pela seta “b”, após a tecnologia ter aprimorado o produto ao Estado da Arte, ele é devolvido para utilização – seta “c”. Como nem sempre a tecnologia é capaz de responder as necessidades práticas, ela retorna à ciência na busca desse conhecimento para poder avançar, esse fluxo é representado pela seta “d”.

Apesar do processo de evolução tecnológica ser dinâmico ele não ocorre em sincronia com a ciência e o uso prático. A tecnologia é delimitada pela ciência, que atua dentro de paradigmas, ou seja, modelos e áreas em que a ciência avança. Thomas Kuhn em seu livro *A Estrutura das Revoluções Científicas* (2003) conceitua a ciência como:

“[...] a pesquisa firmemente baseada em uma ou mais realizações científicas passadas. Essas realizações são reconhecidas durante

algum tempo por uma comunidade científica específica como proporcionando os fundamentos para a sua prática posterior”.

A comunidade científica participa na seleção desse paradigma, que a ciência fará avançar e conseqüentemente causará o avanço tecnológico.

“[...] uma comunidade científica, ao adquirir um paradigma, adquire igualmente um critério para escolhas de problemas que, enquanto o paradigma for aceito, podem ser considerados como dotados de uma solução possível. Numa larga medida, esses são os únicos problemas que a comunidade admitirá como científicos ou encorajará seus membros a resolver”.

(Thomas Kuhn) ³

Kuhn (2003) analisa a questão da resistência da comunidade científica ao estar atrelada a um paradigma, já que é a partir desse paradigma que ela trabalhará no avanço do conhecimento. Uma mudança nesse paradigma cria uma revisão da ciência e da sua capacidade de aplicação tecnológica, pois surgem novas possibilidades baseadas nesse avanço do conhecimento. Uma mudança tecnológica é fruto de um processo de inovação.

3.2 A Inovação Tecnológica

“[...] stream of human activity oriented toward incorporating human knowledge into physical hardware, which will eventually meet with some human use. Then there is a much more general form of human activity in which the ideas of science and the hardware of technology are actually put to some use in the stream of human affairs. The last stream we will label utilization.”

(Thomas J.

Allen)⁴

“Technological innovation is the invention of new technology and the development and introduction into the marketplace of products, process, or services based on the new technology”.

(Frederick Betz)⁵

A introdução de um novo produto ou processo baseado numa nova tecnologia tende a alterar a estrutura do mercado e o modo que seus vários atores se comportam. De acordo com Betz (2003), durante esse processo de avanço tecnológico ocorre a inovação tecnológica. A natureza desse processo inventivo que culminará na inovação é motivada pelo desejo de resolver

³ Kuhn, T. S. **Estrutura das Revoluções Científicas**. São Paulo: Perspectiva, p. 60, 2003. Título original: The Structure of Scientific Revolutions.

⁴ Allen, T. **Managing the Flow of Technology**. Cambridge, MA: MIT. p.40, 1977.

⁵ Betz, F. **Managing Technological Innovation: Competitive Advantage from Change**. New York: John Wiley, p.3, 1998.

problemas ou fornecer novas capacidades funcionais a uma estrutura já instalada. Assim, a inovação gera a utilização comercial desse conhecimento no mercado. De um modo mais amplo, a inovação tecnológica combina as idéias de invenção ou evolução tecnológica e a inovação nos negócios. A inovação tecnológica possui em seu âmago a força criadora que se estrutura com a invenção, o desenvolvimento e/ou formatação de novos produtos, processos ou serviços para então ser planejada, produzida e comercializada cobrindo todo o espectro desde sua criação até a utilização do conhecimento para fins econômicos.

Betz (2003) resume a cobertura da inovação tecnológica da seguinte maneira:

- “Invenção é a criação de um modo funcional para fazer algo, uma idéia para uma nova tecnologia”⁶.
- “Inovação é a introdução de um novo ou aperfeiçoado produto, processo ou serviço no mercado”⁷.

Ainda sobre as tecnologias de inovação, Christensen (2001) apresenta uma diferenciação entre as chamadas tecnologias incrementais e de ruptura, conforme é mostrado na FIG. 3.2.

⁶ Betz, F. **Managing Technological Innovation: Competitive Advantage from Change**. New York: John Wiley. 1998. “Invention is the creation of a functional way to do something, an idea for a new technology”.

⁷ Ibid. “Innovation is introducing a new or improved product, process, or service into the marketplace”.

FIGURA 3.2 - O impacto da mudança tecnológica incremental e de ruptura. Christensen (2001).

As inovações tecnológicas incrementais visam uma melhoria no desempenho dos produtos já estabelecidos e a valorização que os clientes atribuem nesses produtos.

Por outro lado, a chamada inovação tecnológica de ruptura traz ao mercado valores muito diferentes daqueles que vinham sendo praticados possuindo outras características e vantagens adicionais de valor para o cliente. Conforme Christensen (2001) os produtos baseados nesse tipo de tecnologia são geralmente mais baratos, mais simples, menores e frequentemente mais convenientes de usar, após seu estabelecimento no mercado. Alguns exemplos apresentados nos estudos de Christensen (2000, 2001, 2003) sobre as tecnologias de ruptura que são: o uso dos transistores substituindo a válvula; medidores portáteis da presença glicêmica no sangue em substituição as grandes máquinas para teste de glicose; os microcomputadores substituindo os grandes computadores centralizados; os equipamentos de ultra-som como tecnologia disruptiva em relação à de raios-X, com sua capacidade de fornecer imagens de tecidos moles para diagnósticos não captáveis pela tecnologia tradicional do raio X.

A inovação tecnológica de ruptura em seus estágios iniciais pode não ser economicamente compensadora, se comparado com produtos já estabelecidos no mercado, em virtude das escalas produtivas e barreiras oferecidas por esses produtos. Por diversas razões nem todas as tecnologias de ruptura conseguem ser absorvidas pelo mercado, entretanto elas podem desafiar produtos e estruturas estabelecidas, promovendo um processo de inserção de novos produtos ou processos. De acordo com Christensen e Bohmer (2000):

“[...] we’re talking about being open to disruptive technologies and business models that may threaten the status quo but will ultimately raise the quality of health care for everyone”
(Christensen e Bohmer)⁸

Christensen (2001) relata também que essas tecnologias podem se desenvolver mais rapidamente do que o mercado é capaz de absorver,

⁸ Christensen, C.; Bohmer R., et al. Will Disruptive Innovations Cure Health Care? **Harvard Business Review**. Set - Out: 102-117, 2000.

necessitando um ajuste de demanda para então ela ser incorporada ao mercado, o que ocorre com o tempo. A introdução dessa tecnologia de ruptura segue o ciclo de vida da adoção de um produto apresentado abaixo (FIG 3.3). Moore (1999) descreve em grupos de agentes diferenciados um do outro pelo modo que respondem a uma inovação baseada em uma nova tecnologia.

No grupo definido como inovadores, estão aqueles que seguem as inovações tecnológicas agressivamente, procurando também por aquelas que ainda não foram lançadas no mercado formalmente. Como, por exemplo, os centros de pesquisas experimentais.

Os usuários iniciais são usuários que compreendem e valorizam as novas tecnologias além de reconhecerem benefícios potenciais, assim como os inovadores adquirem produtos durante seu ciclo de vida inicial.

Na maioridade inicial, estão contidos os usuários que seguem um forte senso de praticidade, entretanto sabem que muitas novas tecnologias falham antes de amadurecerem, portanto observam como o mercado está reagindo antes de adquirirem. Esses usuários desejam fortes referências do produto antes de adquiri-lo. Por comportar uma grande maioria dos usuários, algo perto de um terço do total, a aceitação por esse grupo influencia o sucesso de um novo produto.

Quanto aos usuários considerados na maioridade tardia, eles possuem todas as preocupações dos usuários da maioridade inicial, porém possuem uma preocupação a mais, não são confortáveis em utilizar uma nova tecnologia, portanto, esperam que ela se torne padrão no mercado antes de adquiri-la, e querem ter um amplo suporte do produto. Assim como os usuários da maioridade inicial, eles representam cerca de um terço do total também. Nessa etapa situa-se a outra grande parte do mercado consumidor, exprimindo uma capacidade ainda não preenchida.

Os considerados retardatários simplesmente não querem uma nova tecnologia, por uma variedade de razões que podem ser pessoais ou econômicas. Em muitos casos, o modo de adquirirem uma nova tecnologia ocorre quando ela está embutida em um novo produto, ou seja, o processo de adoção torna-se praticamente inevitável.

Na FIG. 3.3 podemos verificar a existência de um intervalo entre os usuários iniciais e a maioridade inicial. Moore (1999) denominou esse espaço de

“abismo”. Como os usuários iniciais são os primeiros a adotar a nova tecnologia, esperam ter uma vantagem competitiva, seja por um custo mais baixo do produto, agilidade, serviço de atendimento ao cliente mais completo ou alguma outra vantagem comercial, ou seja, alguma vantagem proveniente dessa inovação. Esperam uma ruptura entre o modo antigo e o novo, e pretendem ganhar essa causa vencendo a resistência a uma nova tecnologia. Esses usuários estão preparados para enfrentar inevitáveis problemas e falhas que acompanham qualquer inovação em seus estágios iniciais.

FIGURA 3.3 – Ciclo de vida de adoção tecnologia. Adaptado de Moore (1999).

Por outro lado, a maioria inicial deseja adquirir melhorias de produtividade para as operações existentes, e muitas vezes já instaladas. Buscam minimizar a descontinuidade com os modos já estabelecidos de realizar tarefas, e no momento que adquirem uma nova tecnologia desejam que ela funcione corretamente e sendo integrada com as tecnologias de base já existentes. Essa incompatibilidade de visão entre os usuários iniciais e os da maioria inicial, cria uma cisão no processo de evolução dos produtos. Assim, muitos produtos de ruptura, mesmo que ofereçam vantagens adicionais, podem não ser desejados pela maioria inicial e seus seguidores, não ultrapassando os estágios iniciais.

Portanto, as tecnologias de ruptura podem ter um baixo desempenho no momento inicial, pois a demanda ainda não está estruturada eficientemente para absorvê-la. Moore (1999) aponta também que são consideradas de ruptura as tecnologias que alteram nosso comportamento ou modificam produtos e serviços que dependemos. Então, as tecnologias de ruptura alteram não somente os processos, mas também os comportamentos dos agentes.

O conceito de demanda em economia, conforme a abordagem microeconômica apresentada por Vasconcelos (2000) e Pyndick (2002), é o desejo de consumir algo. Por se tratar de um desejo ela ocorre em função⁹ de itens como bens substitutos, preço, preferências. A demanda então é uma possibilidade e não o consumo efetivo. Além dos fatores econômicos, onde os agentes buscam a maximização das vantagens, temos também os fatores sociais de comportamento, pois os agentes participam e são influenciados por mecanismos sociais do meio onde se inserem.

Conforme Hedstrom (1998) esses mecanismos não funcionam na forma de leis, que é um conceito geralmente relacionado às ciências físicas. Merton (1967) propõe explicar os fenômenos sociais ou mecanismos através das teorias de médio alcance, ficando entre as leis sociais e a simples descrição do fato. Sua proposta baseia-se em identificar esses mecanismos e compreender sob quais circunstâncias eles se apresentam ou falham. Desse modo dentre os mecanismos sociais existentes temos o *Network Diffusion*^{10,11} de Coleman (1957) e *Threshold Theory of Collective Behaviour* de Granovetter¹² (1978).

O mecanismo proposto por Coleman *et al.* (1966) no artigo *Medical Innovations*, citado por Hedstrom (1998) apresenta o conceito de difusão em rede, em que uma nova tecnologia influencia em maior ou menor grau uma determinada comunidade (representando pela comunidade médica nesse caso) e se difunde através dela. Esse estudo inspirou outros estudos posteriores, alguns deles na forma de revisão do mecanismo inicialmente proposto; entre as contribuições mais relevantes estão os trabalhos de Burt (1987) e Strang e Tuma (1993).

No estudo “*Social Contagion and Innovation: Cohesion versus Structural Equivalence*”, Burt (1987)¹³ concluiu que a predisposição pessoal e

⁹ Conforme Montoro Filho (1998) os determinantes que afetam a procura individual são preço do bem (P_x), preços dos outros bens ($P_1, P_2...P_{n-1}$), renda do consumidor (R), gosto ou preferência do indivíduo (g), que pode ser expresso como $D_x=f(P_x, P_1, P_2...P_{n-1}, R, g)$.

¹⁰ BURT, R. S. Social Contagion and Innovation: Cohesion versus Structural Equivalence. **American Journal of Sociology**, v.92, p.1287-1335. 1987.

¹¹ STRANG, D; TUMA, B. N. Spatial and Temporal Heterogeneity in Diffusion. **American Journal of Sociology**, v.99, p.614-639. 1993.

¹² GRANOVETTER, M. Threshold Models of Collective Behaviour. **American Journal of Sociology**, v.83, n.6, May, 1978, p.1420-1443. 1978.

¹³ O conceito de estrutura equivalente é entendido como pessoas que ocupam a mesma posição na estrutura social, e, portanto possuem um padrão de relacionamento com os ocupantes de outras posições. Ou seja, duas pessoas possuem estrutura equivalente na extensão que possuem

contágio pela estrutura equivalente levam ao processo de difusão tecnológica. Já Strang; Tuma (1993) ¹⁴ consideram que a estrutura equivalente não é a única responsável pela difusão, havendo também influência de conselhos e discussões entre os pares.

A conclusão geral desses estudos leva à importância das redes (nesses casos sociais) para a difusão tecnológica, através das informações fornecidas pela e sobre a inovação em questão. Essa difusão através da rede tende a influenciar em determinado grau à propensão individual em adotar uma inovação e a influência causada por terceiros torna-se relevante, sobretudo quando existe uma grande incerteza sobre o real valor da inovação.

O estudo de Granovetter (1978) complementa a idéia anteriormente citada, argumentando que a decisão individual em participar ou não de uma ação coletiva depende em parte de quantos atores já decidiram participar. Sua definição de “limiar” de forma individual refere-se à proporção do grupo já participante antes do ator em questão decidir sobre sua participação e diferenças nesses limiares podem produzir uma vastidão de resultados coletivos diferentes. Esse ainda relata que as influências no processo de decisão dependem também do grau de relacionamento existente, ou seja, dependem da estrutura social e a dispersão social no tempo espaço.

Esses processos de ação através das redes de difusão podem ajudar ou dificultar a passagem pelo abismo tecnológico, especialmente em produtos de ruptura.

O processo de demanda na sociedade sofre tanto influências econômicas quanto sociais, que atuam simultaneamente gerando a complexidade com que esse processo de inovação ocorre.

3.3 A Sociedade e a Complexidade da Inovação Tecnológica

Na sociedade, a difusão tecnológica ocorre através dos agentes em detrimento da aplicabilidade dessa tecnologia que oferece vantagens adicionais como melhor custo benefício em relação à tecnologia anteriormente utilizada. E

relações idênticas com todos os outros indivíduos da população estudada. Burt, R. S. Social Contagion and Innovation: Cohesion versus Structural Equivalence. **American Journal of Sociology**, v.92, p.1291. 1987. “[...] two factors drove the diffusion process: personal predispositions and contagion by structure equivalence”.

¹⁴ STRANG, D; TUMA, B. N. Spatial and Temporal Heterogeneity in Diffusion. **American Journal of Sociology**, v.99, p.638. 1993. “[...] Unlike Burt, we find that contagion in medical innovation is not a simple product of structural equivalence”.

ainda durante o período inicial da tecnologia, seja ela de ruptura ou incremental, a difusão em rede proporciona a aceitação dessa tecnologia, mesmo que inicialmente as vantagens econômicas não se apresentem de maneira conclusiva. Betz (2003) relata que a complexidade da inovação tecnológica ocorre em decorrência da:

- Interação
- Sistema
- Dinâmica

Apresenta-se essa complexidade por meio de um diagrama de Venn (FIG. 3.4). São enfatizadas as várias interações entre tecnologia, negócios, indústria, universidade e governo com tecnologia, produto, clientes e aplicação.

Cada ator desse sistema possui seu modo particular de entender e enxergar o sistema dependendo de sua atuação e dos problemas enfrentados; o modo que o cliente enxerga o produto é sobre o contexto da aplicabilidade. Esse contexto amplia-se na forma de uma rede conectando os diversos agentes.

FIGURA 3.4 - Interações na inovação tecnológica. Betz (1998, p.14)

Na FIG. 3.4, a pesquisa conecta os setores da indústria, da universidade e do governo com a tecnologia e os negócios, o que nesse caso entende-se como indústria, os setores de pesquisa e desenvolvimento ligados a

ela, assim como o financiamento governamental à pesquisa está incluído no governo.

Os negócios que são entendidos como a iniciativa empresarial seja ela pública ou privada fazem uso tanto da pesquisa e da tecnologia para o planejamento e produção de produtos. Pode-se verificar também que o relacionamento dos negócios e seus clientes ocorrem através dos produtos. Na visão dos clientes a experiência ocorre através do produto e sua aplicação. Prahalad (2003) relata que os consumidores devem tornar-se construtores adjuntos do sucesso da inovação.

Assim, essas relações são importantes por causa:

- Da sofisticação tecnológica dos negócios que é cercada pela capacidade de pesquisa da indústria, universidade e governo;
- Da pesquisa e capacidade tecnológica de um negócio que são conhecidas pelo consumidor somente através dos produtos;
- Da satisfação dos consumidores que depende da aplicação do produto; essa aplicação é a maior fonte de incerteza sobre o sucesso comercial para os negócios.

Essa interação entre os agentes é vista como um sistema em que o processo de inovação tecnológica se relaciona com outros sistemas sociais e econômicos.

A definição de sistema como relação das interações tanto internas quanto externas comporta a

“[...] pluralidade de atores individuais interagindo mutuamente numa situação que tem pelo menos um aspecto físico ou ambiental. Os autores são motivados relativamente a uma tendência ao máximo de satisfações, e a relação de cada qual com sua situação e com os outros é definida e mediatizada por um sistema comum de símbolos culturalmente elaborados”.

(Talcott Parsons) ¹⁵

“A padronização de relações sociais ao longo do tempo-espço, entendidas como práticas reproduzidas. Os sistemas sociais devem ser considerados amplamente variáveis em termos do grau de “sistemidade” que apresentam e raramente têm o tipo de unidade interna encontrada em sistemas físicos e biológicos”.

(Anthony Giddens) ¹⁶

¹⁵ PARSONS, T. O Conceito de Sistema Social. In: Cardoso, F. H.; Ianni, O. (Ed.). **Homem e Sociedade**. São Paulo: Editora Nacional, p. 47, 1954. O Conceito de Sistema Social

Segundo Rogers (1995) muitas das tecnologias de inovação necessitam de um longo período de tempo, geralmente anos para estarem disponíveis e amplamente adotadas. A difusão pode ser entendida como o processo em que a inovação é comunicada por meio de certos canais ao longo do tempo aos membros de um sistema social. É nesse processo de comunicação que os participantes criam e dividem informações, criando a difusão tecnológica.

E quanto a complexidade das tecnologias de inovação no processo de difusão Betz (2003) identifica sua origem em vários tipos de sistemas:

- Avanços tecnológicos provêm dos sistemas de pesquisa;
- O desempenho de um produto é resultado do sistema tecnológico;
- As decisões acerca da tecnologia e produtos vêm dos sistemas de negócios;
- O sucesso comercial requer a percepção do cliente no seu sistema de aplicação;
- O sucesso comercial também depende da adequada integração desses diversos sistemas.

Ao ampliar o diagrama apresentado na FIG. 3.4, podemos considerar que uma descontinuidade tecnológica no sistema industrial poderá criar uma reestruturação na indústria. Mudanças na política governamental de Ciência e Tecnologia afetarão os níveis e tipos de pesquisas financiadas pelo governo. Valores adicionais reconhecidos pelos clientes alteram a relação desses com o produto. Novos produtos de alta tecnologia podem criar novas aplicações para os clientes. Assim, temos uma rede de sistemas interligados, na qual a inovação tecnológica afeta a indústria, o governo, os negócios e o mercado nas inter-relações das aplicações (FIG. 3.5).

Porter (1991) afirma que não existe uma única teoria capaz de abraçar todas mudanças tecno-sociais.

¹⁶ GIDDENS, A. **A Constituição da Sociedade**. São Paulo: Martins Fontes, p.444, 2003. Título original: *The Constitution of Society*.

FIGURA 3.5 - Mudanças nos sistemas envolvendo inovações tecnológicas. Betz (1998)

Tanto a sociedade quanto a tecnologia são dependentes de um grande espectro de entidades com vários níveis de agregação. Se por um lado é válido dizer que as tecnologias causam mudanças na sociedade através da reestruturação das organizações e de seus comportamentos, é válido também dizer que as sociedades causam mudanças tecnológicas por investimentos ou processos inovadores¹⁷.

A sociedade tecnológica é aberta e novos elementos podem tanto ser produzidos ou introduzidos nesse sistema. Esses elementos incluem equipamentos tecnológicos, novos princípios, conhecimento científico, instituições, recursos econômicos e financeiros e novos valores, para citar alguns elementos apenas. As mudanças dos elementos citados anteriormente fazem com que ocorra desenvolvimento do conhecimento científico, produção e difusão tecnológica, mudanças nas características e objetivos das instituições, mudanças

¹⁷ PORTER, A. L. **Forecasting and Management of Technology**. New York: Wiley – Interscience, p.20, 1991. “[...] The view that technologies cause societies to change by restructuring institutions and behaviors is as valid as the perspective that societies cause technologies to change by investment or by institutionalizing the process of innovation.”

nas crenças dos seres humanos, mudanças nas riquezas e recursos, bem como mudança de valores (Porter, 1991).

Essas mudanças podem ser percebidas dentro das estruturas de negócios. Os processos tidos como padronizados podem então ser rediscutidos à luz de tecnologias de ruptura capazes de alterar a demanda, ou seja, o desejo de consumo, na busca para atingir maximização econômica e a solução de problemas na forma de novos processos ou produtos.

3.4 Direcionadores, Barreiras e Tendências de Diagnóstico por Imagem

A radiologia passa por um processo radical de mudanças (Margulis e Sunshine, 2000); uma nova área conhecida como imagem molecular começa a se estruturar, possibilitando estudos metabólicos dos órgãos e diagnóstico precoce de doenças. Junto com esse processo de mudança, novos negócios também passam a tomar forma e outros se adaptam a essa nova realidade. Na Medicina Nuclear, novos equipamentos e radiofármacos tornam-se mais disponíveis e conhecidos, com o passar do tempo são tidos como opção no diagnóstico e tratamento.

Esse processo evolutivo no mercado de diagnóstico por imagem sofre a influência tanto dos direcionadores, que incentivam a mudança tecnológica, seja ela física ou não, assim como por barreiras que dificultam essa mudança. Essas barreiras podem ser de natureza social, econômica, tecnológica, entre outras.

Com base na literatura internacional, foram adaptados, nesta pesquisa, os direcionadores e barreiras apresentados por Hack (2005) para a área de diagnóstico por imagem nuclear de ^{18}F -FDG no *PET* conforme demonstrado na FIG. 3.6.

Como forças impulsionadoras do mercado de diagnóstico estão:

- (a) **os procedimentos minimamente invasivos** – os diagnósticos nucleares surgem como alternativa diagnóstica, evitando cirurgias de investigação em determinadas especialidades;
- (b) **diagnósticos mais rápidos e precisos** – baseados nas vantagens apresentadas acima, a situação clínica do paciente é verificada com procedimentos minimamente invasivos e de rápida recuperação;
- (c) **procedimentos guiados por imagem** – as imagens com localização precisam atuar como apoio durante procedimentos cirúrgicos;

(d) **diagnóstico de imagem integrada** – a fusão das imagens metabólicas e anatômicas proporciona diagnósticos precisos.

FIGURA 3.6 – Direcionadores e Barreiras para Procedimentos em Diagnóstico de Medicina Nuclear.

No entanto, como barreiras da difusão tecnológica, existem os custos e o capital, ou seja, os custos tanto para aquisição dos equipamentos quanto para a estrutura de apoio (especialmente mão-de-obra especializada e instalações especiais), que representam uma barreira à difusão de tecnologias com incerto retorno do investimento. Conforme Bodenheimer (2005), os aumentos dos gastos na área de saúde muitas vezes são atribuídos às novas tecnologias.

“The innovations require more capital (cardiac catheterization laboratories), more labor (the time of physicians, nurses, and other caregivers), and more expenses associated with spread of knowledge (fellowships in interventional cardiology) — all of which cost money that was not spent 30 years ago.”

(Thomas Bodenheimer, 2005) ¹⁸

Baker (2005), por outro lado, relata que existe uma grande discussão sobre o aumento de custos que novas tecnologias causam na área da saúde, pois os estudos conduzidos nessa direção não foram conclusivos nessa afirmação.

¹⁸ BODENHEIMER, T. High and Rising Health Care Costs. Part 2: Technologic Innovation. **Annals of Internal Medicine**, v.142, n.11, p.932-937. 2005.

"In the end, this study cannot conclusively demonstrate the amount of savings that would be achieved if technology availability were reduced. Since supply induced demand is a leading explanation, we think it likely that reducing availability would contribute to reductions in spending. Thus, the existence of relationships between technology availability and spending calls for continued attention. While it would be difficult for any study to conclusively predict the effects of reducing technology availability, in the face of steeply rising healthcare costs, prudence dictates that careful consideration continue to be given to the role of technology adoption"

*(Baker et al., 2003)*¹⁹

Cutler et al. (2001) relatam que o aumento do custo direto causado pela tecnologia na área médica pode ser positivo, devendo ser analisado o benefício total do aumento da longevidade, aumento da qualidade de vida, diminuição no afastamento do trabalho.

O advento do diagnóstico, tanto anatômico quanto metabólico, cria a demanda por uma mão-de-obra mais especializada para essa nova tecnologia, conforme pode ser observado pelo *Technologist News* do *Journal of Nuclear Medicine Technology* (2004).

"PET/CT imaging combines skills needed by the technologists who perform CT and PET separately. Radiographers, who perform CT, lack nuclear medicine-specific training, and nuclear medicine technologists, who perform PET, lack background in CT techniques. Radiation therapists may also use PET/CT to provide precise tumor location information for planning intensity modulated radiation therapy (IMRT), where high doses of cancer-killing radiation are delivered directly to cancer cells, sparing the surrounding tissue. The new curriculum addresses the question of which skills each type of practicing technologist needs to add to their existing skill set in order to become competent in both PET and CT"

*(TECHNOLOGIST News, 2004)*²⁰

"Hybrid PET/CT systems have been available commercially since 2000. By the end of 2002, an estimated 150 units were in operation; by 2003, 225 units; and by the end of 2004 more than 400 units will have been sold to hospital-based nuclear medicine, CT, or radiation therapy departments as well as outpatient center-based radiology and oncology departments. In contrast, there are fewer than 5,000 technologists who are certified in both radiology and nuclear medicine, and fewer than 200 technologists are certified in both nuclear medicine and CT. The need for cross training is obvious and is expected to grow rapidly as more and more fusion scanners are deployed in clinical settings."

¹⁹ BAKER, L. et al. The Relationship Between Technology Availability and Health Care Spending 2003. Disponível em: <<http://content.healthaffairs.org/cgi/content/full/hlthaff.w3.537v1/DC2>> Acesso em: 09 out. 2005.

²⁰ TECHNOLOGIST News. *J Nucl Med Technol*, v.32, n.2, p.95-98. 2004.

(TECHNOLOGIST News, 2004) ²¹

A radiologia passa por uma reestruturação e com o surgimento dos procedimentos anatômicos e metabólicos simultâneos produzindo uma demanda por novas tecnológicas com alto custo, tanto de investimentos físicos como de processos e de novas capacitações do qual a tecnologia PET/CT participa ativamente nesse processo de mudança. Entretanto, a busca por um melhor diagnóstico, também é entendida como um aumento do custo do procedimento.

Os departamentos estabelecidos dentro das organizações podem adotar as novas tecnologias mais lentamente em detrimento dos investimentos feitos no passado e que ainda não estão totalmente amortizados ou que vêm apresentando sucesso comercial ou estratégico no presente.

“Industry insiders [...] have abundant reasons to be slow to mobilize in developing radical innovations. Economically, they have huge investments in the current technology; emotionally, they and their fortunes are heavily bound up in the status quo; and from a practical point of view, their managerial attention is encumbered by the system they have” (Utterback, 1994) ²²

“Established firms also carry the burden of large investments in people, equipment, plant, materials and knowledge, all of which are closely linked to the established technology. It takes a rare kind of leadership to shift resources away from areas where one currently enjoys success to an area that is new and unproven” (Utterback, 1994) ²³

Na TAB. 3.1 são apresentadas algumas tendências da medicina diagnóstica.

TABELA 3.1 – Tendências na área de medicina diagnóstica

Tendência	Comentários
Sistemas digitais.	Para a utilização do sistema PACS ²⁴ , um pré-requisito para as imagens em três dimensões (3D), o processo de aquisição das imagens devem acontecer de forma digital. O PACS proporciona uma solução eficiente em

²¹ Ibid.

²² UTTERBACK, J., M. **Mastering the Dynamics of Innovation**. Boston, MA: Harvard Business School Press. 1994

²³ Ibid.

²⁴ PACS é o acrônimo da língua inglesa de *Picture Archiving and Communication System*. São computadores ligados em rede, com a função de armazenar, recuperar, distribuir e apresentar imagens. O PACS é capaz de trabalhar com várias modalidades de imagem como ultra-som, ressonância magnética, tomografia computadorizada, tomografia por emissão de pósitrons, radiografia. As imagens são armazenadas no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Disponível em: <<http://www.imagingeconomics.com/library/200505-01.asp>> Acesso em: 10 out. 2005.

Tendência	Comentários
	<p>relatório diagnóstico e arquivamento de imagens, porém esse é apenas uma parte da infra-estrutura total em tecnologia da informação (TI) na saúde (Smedema, 2002).</p> <p>Conforme a Fujitsu, 50% dos sistemas devem ser PACS no período de quatro anos. O PACS deve surgir como solução para análise dos exames realizados em medicina nuclear, em especial o <i>PET</i>, pois o alto custo de mão-de-obra dificulta a manutenção de equipes multidisciplinares em vários locais, podendo, através do PACS, viabilizar a criação de uma célula altamente especializada o que deve oferecer ganhos de escala substanciais.</p>
Procedimentos de imagem não-invasivos.	Os tomógrafos por emissão de pósitrons (<i>PET</i>), assim como outros equipamentos de medicina, vêm permitindo procedimentos diagnósticos minimamente invasivos, mais rápidos, baratos e precisos.
Visualização em três dimensões (3D).	As imagens em 3D são capazes de lidar prontamente com o aumento do número de informações do diagnóstico radiológico. Nesse sistema, milhares de cortes da imagem anatômica do paciente são reconstruídos através em computadores.
Visualização anatômica e metabólica simultânea.	Uma grande conquista da medicina tem sido o diagnóstico anatômico e metabólico durante o mesmo exame, essa conquista vem sendo amplamente divulgada e utilizada através do <i>PET/CT</i> (<i>PET</i> como um tomógrafo computadorizado acoplado). Essa fusão de imagens vem permitindo uma maior precisão no diagnóstico, em virtude da complementaridade desses exames. Enquanto o <i>PET</i> consegue identificar e visualizar metabolicamente, o CT identifica com precisão a área. Praticamente todos os equipamentos

Tendência	Comentários
Aumento no uso de computação	<p><i>PET</i> comercializados atualmente são <i>PET/CT</i> (Camargo, 2005a).</p> <p>Melhoria nos algoritmos de fusão de imagem.</p> <p><i>“Software image registration is a powerful and versatile tool that allows the fusion of molecular and anatomic information. Image registration can be applied to compare anatomic information with function, localize organs and lesions, and plan radiation therapy, biopsy, or surgery”</i> (Slomka, 2004).</p> <p><i>“PET/CT systems were also included as new proposals to improve diagnostic accuracy of PET, allowing effective anatomic integration to functional data”</i> (Tarantola et al., 2003).</p>

3.5 Seleção de Radiofármacos

Todos os radioisótopos comportam-se quimicamente de maneira similar a sua contrapartida não radioativa. A diferença reside no fato que a energia de ligação do núcleo do átomo radioativo não é suficiente para mantê-lo junto, então, ocorre a desintegração. Durante esse processo de desintegração, dois tipos de energia são emitidos: as partículas (alfa ou beta) ou a radiação eletromagnética (gama ou raios-X) podem ser detectadas por instrumentação externa (Biotech, 2003).

O tipo ideal de radiofármaco para imagem possui a maior parte de sua energia na forma de raios gama, com um mínimo de energia em partículas, pois a energia na forma de partícula se espalha no tecido gerando pouco benefício para o diagnóstico. Por outro lado, radiofármacos para terapia são geralmente emissores alfa ou beta que, por possuírem um comprimento de alcance curto, limitam o dano às células adjacentes (Biotech, 2003).

No uso dos emissores gama, o nível de energia deve ser baixo suficiente para evitar efeitos periféricos.

A maior parte dos instrumentos de detecção utilizados para imagem de medicina nuclear é otimizado em determinados níveis de energia. Se a energia é muito baixa (menos de 100 keV), então a resolução e iluminação do local não são

muito eficientes. Por outro lado, se a energia é muito alta, o cristal de cintilação²⁵ deve ser muito fino para determinar o local exato da emissão da energia, reduzindo a resolução. Com o crescimento dos equipamentos *PET*, esses *scanners* tiveram que ser adaptados para altas energias (511 keV) dos emissores de pósitrons. Isso requer cristais mais finos que na imagem convencional. Entretanto, melhorias em *design* e na eletrônica compensaram a perda de sensibilidade dos cristais mais finos.

Os radionuclídeos desintegram-se a uma taxa constante. O tempo necessário para alcançar 50% do número original de átomos é chamado de meia-vida física. Esse é o tempo que leva para o radionuclídeo cair para 50% da sua atividade original em virtude da desintegração física. Todo radionuclídeo possui uma meia-vida variando de segundos até anos (Biotech, 2003).

A maioria dos elementos radioativos utilizados na medicina nuclear é produzida através da conversão de elementos estáveis para suas formas radioativas. Isso pode ser feito através de reatores nucleares ou ciclotrons, com o bombardeamento de elementos estáveis com outras partículas, como os nêutrons ou prótons.

As seguintes características descrevem um radiofármaco ideal para diagnóstico por imagem (Bushberg, 1994; Biotech, 2003; Barboza, 2005).

1. Especificidade alta na afinidade por um órgão em particular, ou local do corpo.
2. Emissor de gama puro com energias ótimas para utilização em instrumentos.
3. Radiação limitada exposta ao paciente.

O custo e a disponibilidade do material também são importantes. Entretanto, o aumento do uso de produtos de ciclotrons mais caros e novos agentes cardiológicos e oncológicos sugerem que o custo é um fator secundário (Biotech, 2003).

Existem algumas etapas na seleção de radiofármacos para imagem nuclear (Biotech, 2003).

1. Estabelecimento do melhor análogo corporal que pode ser representado por um radiofármaco específico.

²⁵ O cintilador é um dispositivo ou substância que absorve altas energias eletromagnéticas (ionizantes) ou partículas radioativas carregadas (Hobbie, 1997).

2. Determinar o tempo de percurso em alcançar o órgão ou alvo de interesse. Determinar os efeitos nas regiões periféricas que podem borrar ou criar confusão na informação diagnóstica. Tentar e obter o máximo contraste, sem comprometer as outras características desejadas.
3. Selecionar os materiais que possuem a meia-vida mínima possível, consistente com o tempo requerido para o embarque e agendamento do procedimento. O objetivo é minimizar a dose para o paciente.
4. Tempo ideal para a injeção para material alcançar o órgão de interesse. Isso irá indicar quando a imagem deve começar. Determinar a dose máxima permissiva que pode ser utilizada. Considerar os efeitos de estudos seqüenciais (quando necessários) e o efeito mascarado de uma dose ou outra, a menos que esse efeito possa ser eliminado no circuito de detecção.
5. Estabelecer uma figura de valor para cada radiofármaco, e determinar se procedimentos complementares irão melhorar o diagnóstico. Um exemplo é a perfusão pulmonar com agregado de ^{99m}Tc Tecnécio-Albumina e um estudo de ventilação com xenônio. Um raciocínio similar é o estudo de perfusão cardíaca, usando ^{201}Tl ou *Cardiolite*²⁶, e um estudo complementar de função cardíaca, usando tecnécio ^{99m}Tc -pirofosfato.

Recentemente, têm sido realizadas tentativas para produzir ciclotrons de menor custo (para serem usados com o *PET*). Essas máquinas são automatizadas, e capazes de produzir os materiais necessários com o mínimo de envolvimento do operador. Os isótopos de meia-vida curta utilizados no *PET* são elementos leves, como carbono, hidrogênio, oxigênio, flúor e nitrogênio.

No mercado internacional, as grandes empresas que comercializam radiofármacos possuem inúmeros ciclotrons em operação e posicionaram esses equipamentos geograficamente para serem capazes de servirem mercados regionais mais eficientemente (Biotech, 2003).

²⁶ *Cardiolite* é o nome comercial do sestamibi produzido pela DuPont. O sestamibi é um agente de imagem tecnécio utilizado para revelar o tecido cardíaco com pouco sangue durante o ataque cardíaco. Disponível em: <www.cardiolite.com>. Acesso em: 18 fev.2006.

Uma recente inovação, que ainda esta em desenvolvimento, é um pequeno acelerador linear, conhecido como *Linac*. O nível de potência é limitada se comparado com os grandes ciclotrons (menos de 10 MeV), entretanto, são adequadas para produtos de certos isótopos médicos para *PET*, como o íon fluoreto. Essas máquinas são também mais simples de operar do que os ciclotrons convencionais e junto com os *baby-ciclotrons* blindados mantêm uma promessa para reduzir os custos de produção do ^{18}F -FDG.

3.6 O Diagnóstico através do *Positron Emission Tomography (PET)*

O diagnóstico através do *PET* é tido como minimamente invasivo, que utiliza radioisótopos de meia-vida curta para detectar, acessar a perfusão e atividade metabólica em vários órgãos. Essa técnica fornece informações sobre o sistema metabólico e funcional, porém com a introdução do *PET/CT*, o *PET* acoplado a um tomógrafo computadorizado, possibilita a obtenção de informações tanto metabólicas quanto anatômicas. Conforme Goerres *et al.* (2004) o *PET/CT* identifica, localiza e delinea com precisão o tamanho e extensão da lesão, dados essenciais para o planejamento cirúrgico e de radioterapia conforme Camargo (2005a).

A maioria dos radioisótopos de imagem decai emitindo energia na forma de fótons. O sistema de imagem baseado nesses fótons usando uma cabeça simples ou dupla de detecção gama câmara produz a imagem em duas dimensões. As técnicas tomográficas como o *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)* ou *Single Photon Emission Tomography (SPET)* podem rotacionar as cabeças e adquirir imagens em 360° do paciente (Flynn *et al.* 1996 apud AusInfo (2000)).

Os *PET* utilizam radioisótopos com excesso de prótons cujo decaimento ocorre por emissão de pósitrons, que são partículas com massa igual à dos elétrons, porém com carga positiva e ao colidirem com um elétron carregado negativamente, resultam em dois fótons de alta energia (511 keV) viajando em direções opostas (Meneghetti, 1998). Como a alta energia do fóton é menos absorvida ou dispersada pelos tecidos, se comparado com os fótons de baixa energia dos exames convencionais, o *PET* produz imagens com qualidade superior (Lewellen *et al.* 1999). Um *PET* com anel circular detecta os fótons simultaneamente para produzir as imagens.

Robert e Milne (1999) apresentam quatro tipos de equipamentos *PET*:

- Sistemas *PET* circulares tradicionais;
- *Scanners PET* de rotação circular parcial;
- Imagem de coincidência com tecnologia de câmera gama modificada;
- Colimador de imagem de alta energia de 511 keV fótons com tecnologia de câmera gama modificada.

Essa classificação pode ainda ser separada em equipamentos que operam em duas ou três dimensões.

Maiores detalhes sobre o funcionamento e evolução histórica do *PET* e *PET/CT* estão descritos no Apêndice D.

Conforme estudo realizado pela Biotech (2005c), as vendas de equipamentos *PET* vêm aumentando anualmente, apresentado na TAB. 3.2. As vendas no mercado internacional em 2004 apresentaram um crescimento de 18,6% e 32,8% respectivamente em relação aos anos de 2003 e 2002. Para o ano de 2004, verifica-se que as vendas no mercado norte-americano não cresceram, ao passo que as do mercado internacional cresceram em 18%.

TABELA 3.2 – Vendas de Equipamentos *PET* nos Estados Unidos e Mundo.

Ano	Quantidade		Faturamento (US\$ milhões)	
	Estados Unidos	Mundo	Estados Unidos	Mundo
2003	295	450	477,5	723,5
2004	296	531	481,5	882

Fonte: Biotech (2005c)

O estudo da Biotech (2005c) afirma que a diminuição das encomendas no mercado norte-americano ocorreu em virtude da tentativa de otimizar a estrutura já instalada. Os Estados Unidos é o país que tem a maior quantidade de equipamentos *PET* instalados. Enquanto isso, no mercado internacional, especialmente no Japão, verificou-se um aumento da consciência do uso do *PET* e da expansão da cobertura de reembolso.

O referido estudo apresenta que as vendas de equipamentos móveis vêm aumentando, em 2003, 24% de todos os equipamentos *PET* vendidos foram unidades móveis, aumentando para 26% em 2004. Esse mercado de equipamentos móveis compreendeu US\$ 116,4 milhões em 2003 e US\$ 126 milhões em 2004, com previsão de crescimento para os próximos anos.

Tanto nos Estados Unidos quanto no mercado internacional, o *PET* foi rapidamente aceito (FIG. 3.7) e, apesar dos princípios científicos serem conhecidos desde a década de quarenta, a viabilização do uso comercial ocorreu somente no final de década de noventa.

FIGURA 3.7 – Crescimento do número de equipamentos *PET* no mundo. Siegel (2005)

A evolução do *PET* não dependia apenas do limiar científico, mas também do desenvolvimento do processo de utilização. O aumento e desenvolvimento de protocolos clínicos com comprovações na comunidade científica culminaram na disseminação da tecnologia nas comunidades médica e científica, impulsionando tanto novos desenvolvimentos quanto incrementando a demanda. Mowery e Rosenberg (1998) citam que o avanço econômico geralmente ocorre com as melhorias das versões iniciais dos produtos.

“[...] realization of the economic consequences of these technological advances has typically required considerable refinement and improvement of the crude early versions of the products that incorporated them.”

(Mowery e Rosenberg 1998) ²⁷

Inicialmente, os equipamentos *PET* estavam limitados às universidades e centros de pesquisa. A aceitação da tecnologia permitiu a sua evolução mercadológica, entre os usuários iniciais e a maioria inicial. A partir dessa

²⁷ MOWERY, D.; ROSENBERG, N. **Paths of Innovation: Technological Change in 20th Century**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, p.8, 1998.

aceitação inicial, tecnologias incrementais surgiram ajudando a consolidação e a viabilidade do método diagnóstico (FIG. 3.8).

FIGURA 3.8 – Evolução da Tecnologia no PET, Mallinckrodt Institute of Radiology (2005).

Siegel (2005) aponta como principais os fatores que influenciaram o crescimento do PET nos Estados Unidos:

- O surgimento da câmara por coincidência;
- Distribuição comercial do ^{18}F -FDG por meio de ciclotrons regionais;
- Serviços móveis de PET²⁸;
- *Food and Drug Administration – Modernization Act* de 1997 (FDAMA);
- Cobertura dos exames pelos seguros de saúde.

O (*United States of America*) *Food and Drug Administration* (U.S. FDA)

²⁹ – *Modernization Act* de 1997 (FDAMA) foi responsável pela flexibilização do

²⁸ São entendidos como serviços móveis equipamentos especialmente instalados para transportes constantes. Um exemplo são os equipamentos de imagem dentro de containers.

²⁹ O U.S. Food Drug Administration (FDA) é a agência governamental dos Estados Unidos responsável pela regulamentação de alimentos (humano e animal), suplementos dietéticos,

uso do diagnóstico através do *PET* e expansão da cobertura de reembolso³⁰. Esse ato também determinou procedimentos padronizados de produção dos radiofármacos (Keppler, 2001).

Estima-se que em 2010 as encomendas do *PET/CT* alcançarão 1.053 unidades, em termos mundiais, representando um volume de vendas de US\$ 1.969 bilhões (Biotech, 2005c). Com esse crescimento, deve-se aumentar a demanda de radiofármacos para diagnóstico nesse equipamento. No estudo de Townsend *et al.* (2004) relataram que o *PET/CT* representa uma importante evolução tecnológica para trazer a imagem molecular à frente do diagnóstico de câncer, estadiamento e monitoração da terapia.

3.7 Análise da Indústria Internacional de Radiofármacos

3.7.1 Visão Geral da Indústria e Tendências

Nos anos iniciais da medicina nuclear, a indústria de radiofármacos era dominada pelas grandes e bem estabelecidas firmas que possuíam presença no tradicional mercado farmacêutico (Biotech, 2003).

Companhias como a Searle, Roche, Merck, Abbott e Squibb eram todas atuantes no campo da medicina nuclear. Acreditavam que os radiofármacos eram uma classe especializada de drogas que ofereceriam oportunidade de diversificar seu mercado. Essa crença era incorreta devido ao fato que os radiofármacos devem ser administrados em um ambiente controlado por tecnólogos especializados e médicos que monitorem os pacientes de perto durante o procedimento. A quantidade de produto utilizado é relativamente pequena se comparado com as drogas tradicionais e o preço por dose é alto para compensar o desenvolvimento e as despesas de “*marketing*”. As companhias de fármacos tradicionais estão condicionadas a mercados onde a base de pacientes é grande e as drogas são administradas repetidamente.

Uma rápida mudança está acontecendo com a entrada dos biofármacos, que oferecem possibilidades do uso de agentes marcados com

cosméticos, equipamentos médicos, biológicos e derivados de sangue. Disponível em: <<http://www.fda.gov/opacom/morechoices/mission.html>>. Acesso em: 02 jan. 2006.

³⁰ Muitas seguradoras de saúde pública e privada possuem uma política de cobertura para certas situações clínicas com o uso do *PET* e *PET/CT* utilizando o 18F-FDG. Os pacientes são responsáveis pelas deduções, pagamentos extras e adicionais. O pagamento é esperado quando os serviços são disponibilizados e se todos os pacientes forem responsáveis em fornecer um cartão da seguradora e uma referência de seu clínico (quando necessário).

técnicas recombinantes e anticorpos totalmente humanizados. Isso abre um caminho para produtos com maior valor em aplicações de diagnóstico e terapia. As companhias de fármacos estão reexaminando as possibilidades em medicina nuclear e aumentando seu investimento nessa área, tanto diretamente quanto através de parceiros.

Empresas de biotecnologia como a Cytogen³¹, Immunomedics³², NeoRx³³, Corixa Pharmaceuticals³⁴, Idec Pharmaceuticals³⁵, Boston Life Sciences³⁶ e Theseus Imaging têm encorajado as grandes companhias investir em biofármacos avançados seja através do desenvolvimento interno ou parcerias com companhias que possuem produtos promissores em produção (Biotech, 2003).

Os radiofármacos terapêuticos também constituem uma importante força direcionadora nesse mercado, desenvolvendo uma ligação próxima entre companhias de biotecnologia e as já estabelecidas firmas de radiofármacos com recursos complementares para propaganda e produção.

Em uma área associada a braquiterapia vem tendo sucesso com os implantes de sementes e as possibilidades em endovascular. Apesar da braquiterapia não ter sido o objetivo final da medicina nuclear, ela estimulou empresas como a Amersham³⁷, Cytogen³⁸, Draximage³⁹ e Syncor⁴⁰ a investir nessa área. Em adição a isso o mercado tivera um crescimento exponencial nas imagens com o *PET* e expansão das indicações que foram recentemente aprovadas. Isso vem aumentando o interesse no papel da medicina nuclear em oncologia e promoveu investimentos em novas tecnologias. Todos esses prenúncios na área de radiofármacos forneceram mais estímulo para o crescimento de mercado e maior visibilidade em diagnósticos e tratamento de doenças complexas (Biotech, 2003).

³¹ Cytogen. Disponível em: <<http://www.cytogen.com/>>. Acesso em: 26 jan. 06

³² Immunomedics, Inc. Disponível em: <<http://www.immunomedics.com/1aboutus/mission.html>>. Acesso em: 26 jan. 06

³³ NeoRX. Disponível em: <<http://www.neorx.com/>>. Acesso em: 26 jan. 06

³⁴ Corixa Corporation. Disponível em: <<http://www.corixa.com/default.asp?pid=company>>. Acesso em: 26 jan. 06

³⁵ Biogen Idec. Disponível em: <<http://www.biogen.com/site/home.html>>. Acesso em: 26 jan. 06

³⁶ Boston Life Sciences. Disponível em: <<http://www.bostonlifesciences.com/>>. Acesso em: 26 jan. 06

³⁷ Amersham. Disponível em: <<http://www.amersham.com/>>. Acesso em: 26 jan. 06

³⁸ Cytogen. Disponível em: <<http://www.cytogen.com/>>. Acesso em: 26 jan. 06

³⁹ Draximage. Disponível em: <<http://www.draximage.com/>>. Acesso em: 26 jan. 06

⁴⁰ Syncor. Disponível em: <<http://nps.cardinal.com/nps/index.asp>>. Acesso em: 26 jan. 06

A previsão da venda de radiofármacos para diagnósticos para o mercado norte-americano no ano de 2008 é de US\$ 3.148.000, representando um crescimento de 390% em relação ao ano de 1997 (US\$ 642.000) (FIG. 3.9).

FIGURA 3.9 – Crescimento das Vendas de Radiofármacos para Diagnóstico, Biotech (2003).

A Biotech (2003) prevê um crescimento do mercado de radiofármacos e uma forte tendência das grandes companhias para o redirecionamento dos seus esforços para versões terapêuticas de seus produtos diagnósticos.

A imagem nuclear se diferencia das demais modalidades de imagem por sua intrínseca interdependência com a instrumentação e os radiofármacos. Para expandir o volume de procedimentos, tem sido necessário desenvolver radiofármacos, e da mesma forma, aumentar o desempenho da instrumentação, e em muitos casos antes mesmo que o potencial total dos novos radiofármacos possa ser atingido. Um exemplo é o estímulo da cardiologia nuclear fornecida pelo alto desempenho das câmaras *SPECT* com multi-detecores e *softwares* associados. Entretanto, o crescimento na área da instrumentação tende a ficar atrás do crescimento na área de radiofármacos (Biotech, 2003).

Em outras modalidades, como ultra-som, ressonância magnética e tomografia computadorizada, a disponibilidade de novos instrumentos produziu um impacto mais direto no crescimento do volume de procedimentos. Enquanto que na medicina nuclear, os radiofármacos têm sido mais essenciais na expansão do volume de procedimentos. Apesar dos avanços na instrumentação nuclear o

desempenho da imagem e o resultado do diagnóstico, não tiveram uma força importante como à disponibilidade de novos radiofármacos (Biotech, 2003).

O mercado da medicina nuclear está limitado em muitos casos pelo ciclo de desenvolvimento do produto e pela dificuldade em selecioná-lo, pois depende de uma base suficiente de pacientes que justifique os custos. Como a medicina nuclear compete com outras modalidades de diagnóstico e terapia, a introdução de produtos com nítido valor para o usuário final e viabilidade econômica é importante. A eficácia de um produto nem sempre justifica seu sucesso em que existem alternativas comprovadas e disponíveis para uso médico.

No desenvolvimento de novos radiofármacos as companhias também aprenderam que não podem simplesmente delegar totalmente o processo logístico. Elas devem manter uma posição pró-ativa, mantendo uma competente equipe de *marketing* para ajudar a geração da demanda e providenciar o suporte adequado para o produto. Parcerias no *marketing* fornecem uma ampla cobertura para gerarem pedidos e atender os consumidores, entretanto, as firmas de radiofármacos devem possuir conhecimento técnico especializado para auxiliar aos usuários obterem o máximo de benefício dos produtos.

3.7.2. A Concentração no Mercado Internacional

Durante os anos 80 e início dos anos 90, existiam três grandes firmas de radiofármacos a DuPont, Mallinckrodt e a Amersham, que se consolidaram através de aquisições e foco nas licitações nacionais, e como resultado obtiveram uma participação de mercado de mais de 90%. Desde aquela época, mudanças na gestão (como a aquisição da DuPont pela Bristol Myers Squibb e o despojamento de uma série de produtos para medicina nuclear), investimentos de companhias internacionais, como a Schering/Berlex e a aquisição de novas linhas de produtos, bem como o crescimento de produtos adjuntos de cardiologia, como o *Adenoscan* (produzido pela Fujisawa) mudaram o balanço, alargando esse mercado (Biotech, 2003).

Ainda, o crescimento do mercado de ^{18}F -FDG introduziu um novo grupo de fornecedores especializados de radiofármacos. O surgimento de pequenas firmas de biofármacos como novos radiofármacos e o aumento das vendas de braquiterapia mudaram o mercado das três maiores companhias que,

quando combinado, atualmente situa-se em torno de 62%, quando visto através dos produtos disponíveis.

Havia poucos produtos introduzidos antes de 1986 e o crescimento das vendas estava focado na cardiologia. O aumento nos procedimentos invasivos criou oportunidades para a medicina nuclear devido ao grande número de angioplastias que tinham que ser rastreadas com estudos de perfusão nuclear (devido à alta taxa de estenose). Em 1999, as vendas de cardiologia contabilizavam 71% do total de receita dos radiofármacos. Entretanto, em 2002, as receitas de cardiologia foram de 66% do total e devem diminuir para 53% em 2008. Apesar das receitas de cardiologia continuarem a crescer, as vendas dos novos produtos para diagnósticos e tratamento irão crescer mais rapidamente (Biotech, 2003).

3.7.3 Os Preços na Indústria

As companhias tradicionais de radiofármacos têm gravitado na precificação de seus produtos em uma faixa similar para agentes de contraste especializados para aplicação em imagem de radiologia, tomografia computadorizada e ressonância magnética. Entretanto, o preço desses agentes vem caindo como resultado do aumento da competição e busca de licitação nacional. A precificação de radiofármacos tem estado também sob pressão desde 1997, depois da introdução do *Myoview*, como uma alternativa para o *Cardiolite*, e expiração da patente do *Persantine* (e introdução do dipiridamole genérico). Entretanto a competição de preços estabilizou-se recentemente.

Novos produtos proprietários introduzidos pela firmas de biofármacos tem sido precificados acima dos radiofármacos tradicionais devido sua natureza especializada, maior custo de fabricação e mercado mais limitado. O argumento de que o alto custo no desenvolvimento e os testes clínicos bem como os benefícios econômicos em diagnósticos específicos e terapia justificam o alto preço.

Os preços dos radiofármacos para terapia são mais elevados do que os tradicionais radiofármacos com a introdução do *Zevalin* a US\$ 21.800 por dose. Produtos para braquiterapia estão também com preços mais altos do que radiofármacos tradicionais. As sementes de próstata estão precificadas na faixa de US\$ 3.000-4.000 por procedimento e braquiterapia endovascular em US\$ 2.500-3.000.

Devido aos altos custos desses produtos, os produtores reconhecem a necessidade de orientarem médicos e pacientes sobre os benefícios e os critérios de uso no intuito de justificar esses custos para as fontes pagadoras dos serviços.

3.7.4 Análise da Indústria por Categoria de Produto

As vendas listadas abaixo são as receitas dos produtores (TAB 3.3) (FIG 3.10). As vendas através das radiofarmácias adicionam um componente de preparação por dose, calibração e manuseio. As maiores companhias como a Mallinckrodt e Amersham entraram na área de radiofarmácia em meados dos anos 80 e ambas recebem uma receita significativa dessa área. A DuPont por outro lado, tem um acordo com a Syncor como um distribuidor de varejo, entretanto a DuPont vende diretamente para as radiofarmácias. As margens brutas da radiofarmácia estão na faixa de 28%-32%. Atualmente a DuPont BMS possui a maior participação no mercado de radiofarmacos (FIG 3.11).

TABELA 3.3 – Empresas de Radiofarmácia, Volume de Vendas e Participação no Mercado Mundial.

Empresa	Volume Vendas	Participação Mercado
DuPont BMS	424,8	33,7%
Amersham	209,6	16,6%
Fujisawa	204,8	16,3%
Mallinckrodt	138,7	11,0%
Distribuidores FDG	190,5	15,1%
Bracco	24	1,9%
CIS-US	21,6	1,7%
Dipyridamole Generica	15,8	1,3%
Cytogen	7,1	0,6%
Draximage	5,5	0,4%
Berlex	9,1	0,7%
Syncor	3,6	0,3%
Immunomedics	4,2	0,3%
Total	1.259,3	100,0%

Fonte: Biotech (2003)

FIGURA 3.10 – Volume de vendas das companhias de radiofármaco.

Fonte: Biotech (2003)

Figura 3.11 – Participação das Companhias no Mercado.

Fonte: Biotech (2003)

A participação de mercado da DuPont e seu volume de vendas cresceu no início dos anos 90 com a introdução do *Cardiolite* e *Persantine*. Os gestores visualizaram oportunidades na cardiologia nuclear e direcionaram sua atenção para essa área. Entretanto com a introdução do *Myoview* pela Amersham, o domínio da DuPont foi reduzido no mercado de perfusão nuclear. Adicionalmente, a disponibilidade de dipiridamole genérico reduziu a presença da DuPont no mercado de agentes farmacológicos de *stress*, afetando significativamente as vendas do *Persantine*.

A Amersham cresceu sua participação de mercado devido à resposta positiva ao *Myoview* e sua forte posição no mercado de “semente” de braquiterapia para implantes de próstata. A Amersham possui a propriedade de inúmeros produtos como o *Ceretec* para imagem cerebral e marcação de células sanguíneas e a venda de “sementes” implantáveis de I-125 para terapia de próstata que proporcionam vantagem econômica em conjunto com seus demais produtos. A Mallinkrodt vem perdendo destaque no mercado de radiofármacos em razão de não ter posição proprietária em um dos segmentos de mercado (Biotech, 2003).

3.7.5. Distribuição e Segmentação do Mercado

A DuPont vem direcionando seus produtos para a cardiologia e a Amersham vem aumentando o escopo de produtos. O crescimento das vendas de radiofármacos para diagnóstico foi devido ao aumento das vendas cardiológicas e ao rápido crescimento do ^{18}F -FDG para oncologia.

A cardiologia nuclear tem sido uma importante força direcionadora na medicina nuclear desde o final dos anos 80 e continuará sendo um importante segmento do mercado. Outros produtos terapêuticos e de diagnóstico para oncologia, neurologia e braquiterapia tornaram-se mais visíveis recentemente, mas as vendas em cardiologia continuarão a ser o maior componente das vendas de radiofármacos conforme relatório número 150 da Biotech (2003).

Os cardiologistas continuarão expandindo suas habilidades em medicina nuclear e será essencial ter dados sobre a perfusão nuclear disponível para o auxílio de outras modalidades diagnósticas uma vez que os cardiologistas passem a controlar suas orientações, eles serão capazes de solicitar os procedimentos necessários, selecionar protocolos de imagem e agentes diagnósticos (Biotech, 2003). Em outras especialidades, como na oncologia, os

médicos nucleares dependem de orientação de outros especialistas que podem possuir outra modalidade diagnóstica alternativa e não reconhecer os benefícios da medicina nuclear.

3.7.6 O ^{18}F -FDG para Imagem Metabólica

O uso do ^{18}F -FDG cresceu rapidamente uma vez que facilidade de aplicação e a identificação de doenças não detectadas em outras modalidades. O crescimento das publicações também contribuiu para impulsionar o uso e um número maior de instituições adquiriu confiança e um melhor entendimento das vantagens e limitações da técnica. A *Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)* tem expandido as indicações para PET e ^{18}F -FDG em oncologia e cardiologia, permitindo seu uso como ferramenta primária de diagnóstico.

A CTI P.E.T. Net é o maior fornecedor de ^{18}F -FDG nos Estados Unidos, possuindo 32 centros de distribuição de ^{18}F -FDG, e igual número de ciclotrons. A Eastern Isotopes, o segundo maior fornecedor, possui cinco ciclotrons em operação. Ambas as companhias planejam aumentar a capacidade conforme a demanda aumenta (Biotech, 2003).

TABELA 3.4 – Venda de ^{18}F -FDG nos Estados Unidos

Empresa	Unidades ⁴¹ Vendas	Volume ⁴² Vendas (US\$) ⁴³	Participação de Mercado (%)
CTI P.E.T. Net ⁴⁴	211.000	100,2	52,6%
Syncor ⁴⁵	65.000	30,9	16,2%

⁴¹ O usuário final compreende os centros com PET dedicado. As câmaras PET, possuem um volume aditivo, mas contribuíram com apenas 15.000 procedimentos do total de 2002. Não havendo um grande impacto na utilização do FDG (Biotech, 2003).

⁴² O preço do FDG varia conforme o volume. A média de preços em 2002 foi de US\$ 475 por dose. Os grandes usuários conseguem comprar por US\$ 400 ou menos a dose. Entretanto, isso requer pelo menos 3-4 doses por dia para chegar a esse preço. A redução de preços também pode ser negociada em acordos de fornecimento de longa duração com fornecedores particulares de ^{18}F -FDG (Biotech, 2003).

⁴³ O volume estimado de vendas não inclui os custos de entrega, que podem ser estimados em US\$ 250 por dose, se o usuário localiza-se distante do fornecedor (Biotech, 2003).

⁴⁴ A CTI P.E.T. Net é uma das pioneiras na fabricação de equipamentos PET e ciclotrons para aplicações médicas. Esta geograficamente distribuída através dos Estados Unidos enquanto que outros fornecedores de FDG são mais regionais. Disponível em: <http://www.ctimi.com/portals/ctimi/cti_petnet/about_petnet.html?nv=nav_cti_petnet>. Acesso em: 18 fev. 2006.

⁴⁵ Syncor, a maior radiofarmácia comercial, começou a distribuir o FDG comercialmente no final de 2000, atualmente faz parte da Cardinal Health, que distribui atualmente 10.000.000 de doses nos Estados Unidos anualmente. Disponível em: <<http://nps.cardinal.com/nps/content/aboutus/>>. Acesso em: 16 fev. 2006.

Empresa	Unidades ⁴¹ Vendidas	Volume ⁴² Vendas (US\$) ⁴³	Participação de Mercado (%)
Eastern Isotopes	40.000	19	10,0%
Outros ⁴⁶	85.000	40,4	21,2%
Total	401.000	190,5	100,0%

Fonte – Biotech (2003)

A Syncor é a maior radiofarmácia comercial e começou a fornecer o ^{18}F -FDG no final de 2000. Enquanto que a Mallinckrodt começou a fornecer o ^{18}F -FDG recentemente e com mais limites. O grupo denominado de “outros”, incluem novos fornecedores bem como hospitais com excesso de capacidade de ^{18}F -FDG (como Massachusetts General em Boston) que vende para outros hospitais dentro de sua área geográfica. Qaim (2004) afirma que por ser um radiofármaco de meia-vida curta de 109,7 minutos, possibilita a produção fora do local de realização do exame, e a produção centralizada com transporte tornam-se viável.

O ^{18}F -FDG junto ao *PET* está cada vez mais visível ao mercado e sua importância como modalidade de diagnóstico cresce continuamente (Biotech, 2005c). Esse estudo prevê que em 2005 o volume de procedimentos com o *PET* deve crescer 37% se comparado com 2004, chegando a um volume de 3.2 milhões de procedimentos em 2010.

A produção do íon fluoreto é feita em ciclotrons^{47 48} que são acelerados circulares e por possuírem uma complexidade de manuseio e serem caros, geralmente os hospitais adquirem esse radioisótopo em radiofarmácias terceirizadas (Biotech, 2003). Na pesquisa realizada por Keppler e Conti (2001) para determinar o custo do desenvolvimento e operação de uma instalação *PET* e avaliar se um ciclotron regional poderia reduzir o custo do exame, teve como conclusão a inviabilidade econômica de operar um ciclotron dedicado a um *PET*.

⁴⁶ Desde a expansão do reembolso para o *PET*, mais companhias começaram a fornecer o ^{18}F -FDG e esse número irá crescer. O grupo “outros” inclui essas companhias emergentes bem com os grandes hospitais com excesso de capacidade de ^{18}F -FDG que vendem para outros dentro de sua área geográfica.

⁴⁷ Existem cerca de 150 ciclotrons em operação nos Estados Unidos, aproximadamente metade é utilizada para produção comercial de radioisótopos. O restante é utilizado em hospitais para pesquisa ou produção de produtos para radioterapia ou isótopos de meia-vida curta para imagem no *PET*. (Biotech, 2003). Maiores informações sobre ciclotrons podem ser encontradas no Apêndice C dessa dissertação.

⁴⁸ Maiores informações sobre ciclotrons podem ser encontradas no Apêndice C dessa dissertação.

Entretanto novos equipamentos chamados *baby-ciclotron*⁴⁹ talvez possam apresentar uma viabilidade melhor na produção no local do exame, conforme apresentado no descritivo dos equipamentos da AccSys Technology⁵⁰ e da Hitachi.

Mesmo com a produção centralizada nas radiofarmácias as vendas de ¹⁸F-FDG para uso na oncologia aumentaram em 121% em 2001, de US\$ 57 milhões em 2000 para US\$ 126 milhões em 2001 e em 2002 em 39,5% (de US\$ 126 milhões para US\$ 175,8 milhões) (FIG. 3.12).

FIGURA 3.12 – Vendas de Produtos de Medicina Nuclear (1997-2008) (Biotech, 2003).

A expansão do número de fornecedores e faturamento do ¹⁸F-FDG no mercado norte americano vem comprovando a aceitação deste radiofármaco (Biotech, 2005c). O acesso ao ¹⁸F-FDG deve estimular o crescimento em volume de procedimentos e promover o desenvolvimento de equipamentos mais poderosos com resolução e velocidade melhores, como tem sido comprovado nos últimos anos.

Em 2002, as vendas de ¹⁸F-FDG para cardiologia foram US\$ 8,1 milhões (baseado no preço por dose de US\$ 475 em um total de 17.000 procedimentos) (Biotech, 2003). Conforme o relatório, essa utilização deve crescer junto com o aumento do número de centros de distribuição e o preço por

⁴⁹ Os *baby-cyclotrons* ou *mini-cyclotrons* foram desenvolvidos para fabricação de radioisótopos emissores de pósitrons de meia-vida curta utilizados em estudos com o PET. Esses *mini-cyclotrons* operam com os mesmos princípios dos ciclotrons convencionais e produzem flúor-18, oxigênio-15, nitrogênio-13 e carbono-11, que são os radioisótopos mais utilizados no PET. Disponível em: <<http://www.lbl.gov/Science-Articles/Archive/biomedical-facility-debut.html>>. Acesso em: 06 jan. 2006.

⁵⁰ Disponível em: <http://www.accsys.com/news/2001_05_14.html>. Acesso em: 04 jan. 2006.

dose deve diminuir. Baseado nessa premissa estima-se que as vendas do ^{18}F -FDG para cardiologia para o mercado norte americano devam crescer para US\$ 21,3 milhões em 2008, com um total de 50.000 procedimentos, porém um mercado relativamente pequeno se comparado com os procedimentos oncológicos realizados com o ^{18}F -FDG (FIG. 3.13).

FIGURA 3.13 - Crescimento das Vendas de Novos Agentes de Viabilidade, Coágulos, Imagem Vascular (1997-2008) (Biotech, 2003).

A viabilidade do uso do ^{18}F -FDG no *PET* foi analisada em um estudo realizado na Austrália pela *Medicare Services Advisory Committee (MSAC)* em 2000 que identificou a importância do uso em:

- Estágio pré-operatório de câncer de pulmão de células não-pequenas;
- Melanoma metatático com potencial de ressecção;
- Massa residual / recorrente em pacientes tratados com glioma maligno;
- Recorrência suspeitada de câncer do colórectal;
- Epilepsia refratária por medicamento;
- Avaliação da viabilidade do miocárdio em pacientes considerados para revascularização do miocárdio.

Conforme o relatório da AusInfo (2000), o uso do ^{18}F -FDG em *PET* oferece as seguintes vantagens:

- Segurança;
- Efetividade;
- Impacto no Gerenciamento do Paciente;
- Custo – Benefício.

Segurança: Um dos aspectos dessa modalidade diagnóstica é o procedimento não-invasivo e a segurança do procedimento. Em um estudo (Silberstein et al, 1998) realizado nos Estados Unidos em 22 centros que utilizam o *PET* com ^{18}F -FDG e em alguns casos com menor incidência, ^{11}C -CO₂, ^{11}C methionine, ^{13}N -NH₃ e ^{15}O -H₂O. Foram estimadas 33.295 doses desde a abertura do centro até 1994 e 47.876 doses entre 1994 a 1997, num total de 81.000 doses de radiofármacos emissores de pósitrons. Os autores apresentaram que não foram reportadas ou observadas reações adversas em nenhuma dessas doses, em um intervalo de confiança de 95% com limite de 3,7 por 100.000 doses.

A farmacopéia dos Estados Unidos em 1998 (*USP – United States Pharmacopeia*) indica não haver reações adversas associadas ao uso do ^{18}F -FDG; por outro lado, os radiofármacos são geralmente utilizados em doses mínimas, o que explica essa falta de adversidade.

Efetividade: O *PET* aumentou a precisão diagnóstica sobre uma série de modalidades de imagem convencionais o que fez aumentar o número de indicações para essa tecnologia. Existem muitos estudos demonstrando a efetividade do método como Kamel *et al.* (2003), Gupta *et al.* (1998) e Vansteenkiste (1998).

Os estudos acima verificaram um aumento na detecção das metástases não detectadas por outros métodos. Kamel *et al.* (2003) apresenta melhorias no estadiamento de carcinomas de pulmão em pequenas células, Gupta *et al.* (1998) apresenta melhora na detecção de lesões benignas e malignas e Vansteenkiste (1998) relata melhorias no estagiamento dos carcinomas de não-pequenas células (*Non Small Cell Lung Cancer* ou abreviadamente *NSCLC*). Houve também aumento na sensibilidade na detecção metastática em pacientes com melanomas ou coloretal câncer (*Colorectal Câncer* abreviadamente *CRC*). Porém, deve ser mencionado que ainda existe baixa sensibilidade na detecção de doenças metastáticas microscópicas.

Impacto no Gerenciamento do Paciente: Existem vários estudos clínicos demonstrando mudança no gerenciamento do paciente após estudos com *PET*,

podemos citar os estudos realizados por Berlangieri (1999), Bar-Shalom *et al.* (2003), Kamel *et al.* (2003), Israel *et al.* (2004), Keidar *et al.* (2004), Kostakoglu *et al.* (2004).

Com o uso do ^{18}F -FDG, tem sido possível evitar cirurgias em pacientes com doenças metastáticas disseminadas. Essas mudanças na conduta podem melhorar o tratamento como um todo, porém torna-se difícil quantificar em todos os casos, o quanto essa mudança de conduta contribuiu para a melhoria do tratamento. É válido notar também que essa relação de precisão diagnóstica e melhoria do tratamento não estão restritas somente ao *PET*.

Custo-Benefício: Estudos econômicos realizados sugerem que o *PET* pode gerar economias no tratamento como um todo (Kubota *et al.* (1997), Saunders *et al.* (1999), Scott *et al.* (1998), Digby *et al.* (2000); Bongers *et al.* (2002); Schoder *et al.* (2004)).

3.8 Aplicações do ^{18}F -FDG no PET (e PET/CT)

As áreas que mais utilizam o ^{18}F -FDG no *PET* são:

- Oncologia
- Cardiologia
- Neurologia

Procura-se responder dentro das especialidades citadas acima, questões como:

- Uso do ^{18}F -FDG através do *PET*;
- Questões chaves no gerenciamento do paciente;
- Conclusões do uso de ^{18}F -FDG através do *PET*.

Os resultados e dados apresentados abaixo foram baseados no estudo realizado previamente por Gambhir *et al.* (2001) e algumas publicações mais recentes na área de medicina nuclear.

Oncologia

O *PET* tem sido útil na avaliação do estado de vários tumores, ajudando o tratamento e a terapia. O grau de utilização da glicose e a atividade metabólica do tumor foram considerados confiáveis na identificação da atividade tumoral. Outras modalidades de imagem tem sido capazes de identificar tumores de um ponto de vista físico, distinguindo esses tecidos baseando em diferenças

na densidade do tecido. Embora que isso seja útil, não indica a atividade metabólica ou a taxa de crescimento do tumor.

Outra capacidade do *PET* está em monitorar os efeitos da terapia. Conforme a terapia progride, deve haver uma redução na taxa de atividade metabólica do tumor. Quando isso é observado, é razoável reduzir a dose. Sem essa informação, é difícil determinar o progresso do tratamento, uma vez que o tamanho do tumor pode não mudar substancialmente mesmo que sua atividade metabólica tem diminuído (Biotech, 2003).

O mercado de equipamentos *PET* e do radiofármaco ^{18}F -FDG foram transformados pelas novas linhas de reembolso. Melhorias tecnológicas criaram uma melhor utilização do *PET* em oncologia, contribuindo para convencer tantos os clínicos quanto o *Food and Drug Administration (FDA)* dos benefícios. Houve um período de mais de quinze anos para o *PET* começar a ser utilizado clinicamente, mas uma vez que essa barreira foi ultrapassada, o progresso da difusão tecnológica foi alterado tornando a técnica mais visível.

Os desenvolvimentos em oncologia progrediram rapidamente na tentativa de atingir neoplasmas e suas fontes e limites não diferenciados de crescimento e espalhamento metastático.

O diagnóstico precoce tem sido crucial para o tratamento efetivo dos pacientes, com meios menos invasivos e poucos efeitos adversos. Outra contribuição para difusão da técnica foi a expansão das indicações do *PET* feita pelo *Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)* para câncer de pulmão, colorectal, linfoma, melanoma, câncer de mama, cabeça e pescoço e esôfago. Em cada um desses cânceres, o *PET* cobre de um modo geral do diagnóstico e estadiamento para avaliação da terapia e doenças recorrentes. Isso proporciona ao clínico usar de seu julgamento de como melhor usar o *PET* para melhorar o tratamento do paciente.

Câncer de Pulmão

Um dos mais freqüentes e letais tipos de câncer e que mais cresce nos países industrializados. Representa 22% do total de cânceres em homens e 8% para as mulheres. A taxa de sobrevivência de cinco anos é conquistada somente por 13% dos pacientes. O tratamento básico para câncer de pulmão de macro-células é através da cirurgia, porém somente 20% dos pacientes estão qualificados para serem operados. Os pacientes não eletivos para intervenção cirúrgica, recebem tratamento paliativo de quimioterapia ou radioterapia (Gambhir *et al.*, 2001).

O número de casos novos de câncer de pulmão estimados para o Brasil em 2006, é de 17.850 entre homens e de 9.320 nas mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos a cada 100 mil homens e 10 para cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional de Câncer - INCA, 2006).

Uso do ^{18}F -FDG no PET: O uso do ^{18}F -FDG através do PET tem demonstrado que a extensão da doença tem sido muito maior do que diagnosticada anteriormente por meio de outras técnicas.

Questões-chaves no gerenciamento do paciente:

- Diagnóstico da massa pulmonar;
- Estadiamento do câncer;
- Avaliação de recorrência;
- Monitoração da resposta à terapia.

Conclusões do uso de ^{18}F -FDG através do PET: Os estudos realizados por Gambhir *et al.* (2001) apresentam para estadiamento, uma mudança em 37% dos casos pesquisados (1.565 pacientes).

Câncer Colorectal

O colo e o reto são partes do intestino responsáveis pela absorção de várias substâncias não absorvidas nas demais partes do intestino delgado. Nos países industrializados essa é a segunda causa mais freqüente de morte por câncer. O tratamento primário é cirúrgico, com taxa de sobre vida de 5 anos em 50% dos casos. A radioterapia é utilizada em alguns casos, porém com menor incidência no câncer de cólon. Aproximadamente 20% dos pacientes com recidiva de câncer são eletivos para novas ressecções.

O número de casos novos de câncer de cólon e reto estimados para o Brasil em 2005 é de 12.410 casos em homens e de 13.640 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 15 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2005).

Uso do ^{18}F -FDG através do PET: A metástase de fígado foi identificada como provável recurso do crescente marcador sanguíneo (Carcinoembrionico Antígeno⁵¹). Nenhum outro recurso foi aparente. Para pacientes com recorrência de fígado isolada, cirurgia para remoção de parte do fígado é habitualmente uma boa opção.

Gerenciamento da Doença:

- Avaliação de estadiamento e recorrências suspeitas
- Verificação da resposta ao tratamento
- Avaliação de lesões no fígado para doenças metastaticas

⁵¹ O marcador tumoral Carcinoembrionico antígeno (CEA) é uma proteína encontrada em vários tipos de células associadas com tumores e desenvolvimento intrauterino. O CEA é testado no sangue, com normalidade em 2,5 ng/ml em adulto não fumante e 5 ng/ml em adulto fumante. É um dos primeiros antígenos oncofetais a serem identificados clinicamente. Apesar de serem primeiramente identificados em câncer colorectal, uma anormalidade do CEA nos níveis sanguíneos são encontrados em outros cânceres incluindo pâncreas, gástrico, pulmão e seios. Disponível em: <<http://www.tc-cancer.com/tumormarkers.html>>. Acesso em: 21 Dez. 2005.

Evidências Identificadas: Os estudos realizados por Gambhir *et al.* (2001) para estadiamento estima a ocorrência de 36% de mudança de conduta, baseado em 236 pacientes estudados. Para recorrência estima-se 32% de mudança de conduta, baseado nos 915 pacientes estudados.

Linfomas

Tanto os linfomas de Hodgkin quanto não-Hodgkin são malignidades comuns em crescimento. Os linfomas surgem a partir das células brancas, responsáveis em combater infecções. Existem diferenças significativas entre os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, e essas diferenças afetam tanto o diagnóstico como o tratamento. Os linfomas de Hodgkin começam unifocais, localizados em um único grupo de linfonodos e se espalham através do grupo de linfonodos. A doença controlada é tratada eficientemente através da radioterapia, resultando em alta taxa de cura para os pacientes. Pacientes em estágio avançado da doença possuem um prognóstico pobre e geralmente requer quimioterapia como complemento do tratamento.

Os linfomas não-Hodgkin consistem em uma doença disseminada de forma multifocal, geralmente requer quimioterapia e algumas vezes radioterapia. Na maioria dos casos, a doença torna-se fatal. Entretanto, longas remissões e cura podem ser induzidas efetivamente em tumores que seriam fatais caso não tratado.

Uso do ^{18}F -FDG através do PET: Apresenta a eficiência da quimioterapia e se as células cancerígenas estão sendo destruídas.

Gerenciamento da Doença:

- Estadiamento da doença antes do tratamento

- Monitoração da resposta ao tratamento
- Detecção de recorrências
- Diferencial no diagnóstico

Evidências Identificadas: Gambhir *et al.* (2001) estimaram para o estagiamento, 21% de alteração no gerenciamento, baseado em 407 pacientes. Para estagiamento do diagnóstico foram estimados 5% de mudança no efeito do gerenciamento, baseado em 62 pacientes estudados.

Para recorrência foram estimados 10% de alteração no efeito do gerenciamento, baseado em 158 pacientes estudados.

Câncer de Cabeça e Pescoço

O câncer de cabeça e pescoço é relativamente incomum no mundo ocidental, representando em torno de 2% - 4% de todos os tipos de câncer. Em contraste, compreende cerca de 40% de todos os tipos de câncer nos países asiáticos. Para um bom resultado operatório, é necessária uma equipe multidisciplinar em centro especializado. O tratamento é direcionado a manutenção da forma e funcionalidade da estrutura da cabeça e do pescoço. Devido à necessidade de limitação da cirurgia, e o fato que espalhamento nodal local ser o fator prognóstico importante. O papel do diagnóstico por imagem é muito importante. Após o tratamento, procedimentos de imagem anatômica convencional provaram ser pouco úteis devido à distorção causada pelo tratamento. Entretanto o ^{18}F -FDG através do *PET* é de particular importância no acompanhamento de suspeitas de recorrências.

Uso do ^{18}F -FDG através do *PET*: Determina a localização do tumor. Apoio direto na cirurgia de remoção de tumor.

Gerenciamento da Doença

- Localização dos focos da doença primária;
- Determinação da extensão da doença primária;

- Estagiamento do espalhamento do linfo-nódulo;
- Detecção de recorrências;
- Estimativa da resposta à terapia.

Evidências Identificadas: Gambhir *et al.* (2001) citam 15 estudos de estagiamento/diagnóstico e recorrência e identificaram que houve 33% de mudança em ambos os casos. Relataram também que deve haver cautela na interpretação dos dados apresentados, pois ambos os resultados foram obtidos no mesmo estudo.

Câncer de Mama

Nos Estados Unidos o câncer de mama é, atualmente, a segunda causa de mortalidade por câncer em mulheres. Pode ser curado por meio de diagnóstico e tratamento precoce, por uma equipe multidisciplinar. O tratamento inclui cirurgia com quimioterapia. Hormônios e radioterapia também são utilizados terapeuticamente. O diagnóstico por imagem é importante na detecção, estagiamento e gerenciamento da maior parte dos pacientes. Apesar de a mamografia ajudar a detecção de cânceres de mama em muitas mulheres, casos com grandes densidades mamárias, implantes ou tratamento anteriores podem não ser detectados.

No Brasil são esperados para o ano de 2006 quase 48.930 casos de câncer de mama. Na região sudeste ocorre a maior incidência entre as mulheres, com um risco de 71 casos novos para 100 mil mulheres (INCA, 2005); a região Sul vem em segundo na taxa de risco (69 casos para 100.000 mulheres).

Uso do ^{18}F -FDG através do PET: Revela se a quimioterapia tem funcionado e se o câncer de mama tem respondido a uma determinada quimioterapia.

Gerenciamento da Doença:

- Determinar se a massa da mama é benigna ou maligna;
- Estagiamento dos linfonodos mamário e axilar;

- Detectar doenças metastática;
- Detectar recorrências locais ou distantes;
- Estimar a resposta do tumor para o tratamento.

Evidências Identificadas: Nos estudos de Gambhir *et al.* (2001) para diagnóstico foram observados 100% de mudança no gerenciamento, baseado em seis pacientes estudados⁵². Para estadiamento, foram estimados 24% de mudança no gerenciamento, baseado em 111 pacientes estudados. E para recorrência, foram estimados 40% de mudança no gerenciamento baseado em 23 pacientes estudados.

Tumores Cerebrais

A incidência de tumores primários em populações é de 11 a cada 100.000 pessoas. Tipicamente, lesões que ocupam espaço são causadas por tumores primários, com 50% dos pacientes apresentando alguma forma de epilepsia. Novos tratamentos estão sendo introduzidos, como radioisótopos marcados, quimioterápicos e implantes de sementes radioativas. Os prognósticos continuam pobres, com taxa de sobre vida de um ano para pacientes com tumores grandes. O diagnóstico por imagem tem sido mais utilizado para detecção da doença, particularmente doenças recorrentes, o no planejamento e direcionamento de biopsias e terapias.

Uso do ^{18}F -FDG através do PET: Auxilia determinar se descobertas inconclusivas na ressonância magnética são, na verdade, resultados do movimento dos spins e não tumores residuais evitando intervenções médicas e cirúrgicas.

Gerenciamento da Doença:

- Diagnóstico da malignidade
- Determinação da extensão para planejamento do tratamento

⁵² O estudo recomenda cautela na interpretação do resultado em razão de número limitado de casos pesquisados.

- Direcionamento da biopsia
- Determinação do prognóstico

Gerenciamento pós-tratamento

- Diagnóstico entre recorrências e necroses da radiação
- Direcionamento da Biopsia
- Determinar extensão do tumor
- Monitoração da resposta ao tratamento (cirurgia/ radioterapia/ quimioterapia).

Evidências Identificadas: Gambhir *et al.* (2001) estimam 31% de alteração no gerenciamento, baseado em 89 pacientes estudados.

Cardiologia

Uma das aplicações mais promissoras do *PET* está na avaliação dos infartos do miocárdio e isquemias. Em certos casos, o tecido pode estar morto ou irrecuperável, enquanto que em outros casos o tecido pode estar viável, entretanto, inativo, devido a redução do suprimento de sangue.

Existem vários acessos para aumentar o suprimento de sangue para tecidos isquêmicos, como cirurgia de revascularização do miocárdio e angioplastia. A habilidade do *PET* está na sua habilidade de medir a atividade metabólica no músculo cardíaco, relacionando isso com a perfusão do tecido. Uma elevada taxa de metabolismo da glicose, por exemplo, pode ser um indicador positivo de viabilidade no tecido residual.

Técnicas convencionais de diagnóstico como angiografias continuarão sendo importantes para os estudos de doenças cardíacas. Entretanto, os pacientes poderão ser poupados do risco desse procedimento se o estudo com o *PET* for realizado antes. Isso pode mostrar o estado do miocárdio e ajudar curso futuro do tratamento.

O *PET* também é útil na avaliação dos efeitos da “isquemia silenciosa”, onde o paciente pode estar em risco de um ataque cardíaco sem nenhum aviso.

Conforme relatório Biotech (2003), as imagens do *PET* estão sendo utilizadas para acessar a viabilidade do miocárdio. Mudanças recentes no reembolso tornaram mais atraentes o uso do *PET*, particularmente nos casos de um estudo equivocadamente do *SPECT*. A disponibilidade do ^{18}F -FDG também tem melhorado e o custo tem diminuído. O uso do ^{18}F -FDG com o *PET* vem proporcionando informações sobre a situação metabólica do tecido do miocárdio, permitindo aos especialistas discernirem os tecidos viáveis dos não viáveis. Isso pode ser crítico para determinar se uma angioplastia ou cirurgia de ponte de safena poderá beneficiar o paciente, em oposição ao transplante de coração.

Em 2002, as vendas de FDG para cardiologia foram US\$ 8,1 milhões (baseado no preço por dose de US\$ 475 em um total de 17.000 procedimentos). Essa utilização deve crescer com o aumento do número de centros de distribuição e o preço por dose caindo. Baseado nessa premissa, as vendas do FDG para cardiologia devem crescer para US\$ 21,3 milhões no ano de 2008, com um total de 50.000 procedimentos.

Viabilidade do Miocárdio

O papel do diagnóstico por imagem é determinar se uma área do coração possui viabilidade, ou seja, observar em áreas infartadas locais não lesionadas e que poderão recuperar-se através do fluxo sanguíneo gerado com a revascularização. Os bioquímicos e biólogos têm mostrado que a glicose é um substrato de proteção para o coração quando o fluxo sanguíneo é limitado (Gambhir *et al.*, 2001). O ^{18}F -FDG ajuda a determinar a viabilidade em áreas não lesionadas havendo o metabolismo da glicose. Assim pacientes com músculo do miocárdio infartado não serão beneficiados com restabelecimento do suprimento sanguíneo. Esse tipo de paciente necessitará de terapia ou transplante de coração. Cerca de 35% dos pacientes com doenças coronarianas que recebem cirurgias de revascularização do miocárdio ou angioplastia não apresentam melhorias na funcionalidade cardíaca, devido a situação do tecido ser irreversível (Gambhir *et al.*, 2001).

Uso do ^{18}F -FDG através do *PET*: O ^{18}F -FDG através do *PET* mostra que tecidos do miocárdio ainda viáveis podem ser recuperados, readquirindo sua

funcionalidade perto do normal. Por isso, pode ser evitado o transplante de coração, realizando cirurgia de revascularização do miocárdio no lugar.

Gerenciamento da Doença: Determinar se pacientes com doenças isquêmicas e sintomas de falha congestiva cardíaca são melhores tratados com revascularização do miocárdio, transplante cardíaco ou terapia conservadora.

Evidências Identificadas: Em estudos com o ^{18}F -FDG para determinar estimativa de viabilidade cardíaca, foi previsto melhora da funcionalidade cardíaca, melhoria na atividade diária do paciente e melhoria na sobrevivência após a revascularização.

Neurologia

Do um ponto de vista histórico, a medicina nuclear demonstrou um sucesso inicial utilizando radiofármacos marcados com tecnécio para identificar tumores e outras lesões na cabeça. Os estudos da anatomia cerebral e fluxo sanguíneo eram considerados a ocupação essencial da medicina nuclear, mas cederam espaço para a tomografia, ressonância magnética e angiografia. Alguns dos primeiros estudos utilizando o *PET* foram à área neurológica, e esse tipo de estudos ainda são importantes. Por causa da capacidade única de analisar a situação bioquímica dos tecidos, o *PET* fornece informações distintas daquelas obtidas pelos métodos de imagem convencional (como tomografia computadorizada e ressonância magnética), que se concentram mais nos aspectos anatômicos do que nos aspectos funcionais.

Existe uma grande classe de doenças neurológicas envolvendo alterações nos tecidos, por envelhecimento que estão sendo estudados com o *PET*. Tipicamente é o estudo da doença de Alzheimer, que certos tecidos mostram uma redução das funções metabólicas, afetando a percepção, memória e outras funções cerebrais.

Visualmente existe uma similaridade entre as imagens do *PET* e aquelas obtidas com a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. Entretanto, o conteúdo da imagem é substancialmente diferente, uma vez que o *PET* fornece um mapa da atividade metabólica do que apenas a densidade do tecido. O *PET* também oferece outra importante dimensão na qual é descrita o tempo-dependência do processo metabólico nos tecidos. Isso ajuda determinar o estado funcional dos tecidos estudados com os tecidos normais.

Esses métodos estão sendo aplicados para uma ampla classe de outras doenças, como demência, doença de Huntington, doença de Parkinson e condições similares. A Epilepsia também recebeu uma grande atenção, uma vez que o *PET* demonstrou habilidade para identificar lesões focais em certos tipos de epilepsias, ajudando no tratamento cirúrgico nesses casos.

O derrame acontece devido à redução do suprimento de sangue para certas partes do cérebro, geralmente causando um dano rápido e irreversível. É importante avaliar as condições que conduzem ao derrame, e o *PET* possui um grande potencial nessa área. Estenose ou oclusão de uma artéria carótida ou outros vasos críticos podem ser percussores do derrame. Isso é normalmente estudado através do ultra-som com Doppler ou angiografia “subtractional” digital. Esses métodos podem identificar o problema, mas não estabelecem uma relação entre a condição da artéria e a perfusão do tecido cerebral. Com o *PET*, tornou-se possível acessar os efeitos do fluxo sanguíneo nesses tecidos permitindo ao especialista selecionar o tratamento mais efetivo (e menos invasivo). Um benefício do *PET* é a redução do número de cirurgias desnecessárias que de outra forma seriam tidas como medidas de precaução para proteção de um possível derrame.

O *PET* também é útil em lidar com sintomas neurológicos difíceis e obscuros. Uma situação típica pode ocorrer com um paciente com experiência em dores de cabeça e desmaios ocasionais com origem em diversas condições patológicas. Entretanto muitos pacientes desse tipo podem não estar em risco, enquanto outros podem estar propensos a um derrame repentino. O *PET* pode servir como apoio para tirar qualquer possibilidade suspeita, ou ajudar identificar importantes caminhos através do diagnóstico do paciente. Ainda, possibilita avaliar as condições que de outra forma seriam difíceis de acessar, tomando o

lugar de outros exames que poderiam produzir informações equivocadas nesse caso.

As imagens cerebrais podem ser obtidas com o ^{18}F -FDG utilizando *PET* e *SPECT* modificado com quatro cabeças. O aumento da disponibilidade do ^{18}F -FDG e a maior ênfase no uso clínico do *PET* estimularam esse aspecto da imagem cerebral. Apesar do alto custo, as diminuições graduais das barreiras de reembolso, tendem a fazer com que esse procedimento cresça no futuro.

O total de vendas em 2002 para estudos cerebrais foi de US\$ 13,7 milhões (incluindo US\$ 6,7 milhões do ^{18}F -FDG). Esse valor deverá aumentar para US\$ 136 milhões em 2008. Uma parcela significativa desse crescimento será decorrente de novos receptores para a Doença de Parkinson e outras desordens neurológicas. Esse mercado total deverá chegar à US\$ 108,8 milhões em vendas, com o FDG crescendo para US\$ 20,4 milhões (Biotech, 2003).

Doenças Demenciais (Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington)

Demência é definida como a perda de memória em pelo menos uma área do complexo comportamental que interfira nas funções do cotidiano. A magnitude dessa população vem crescendo e é estimada em 5% da população com mais de 65 anos, e mais de 25% da população com mais de 80 anos possui algum tipo de demência (Gambhir *et al.*, 2001). Dentre as causas estão mudanças degenerativas (Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington), insuficiência vascular, trauma, mudanças endocrinológicas e outras causas. A mudança no metabolismo do cérebro tem se mostrado precedente as mudanças estruturais por pelo menos cinco anos. Tratamentos para as formas degenerativas de demência, como Doença de Alzheimer tem melhorado com o uso de inibidores colinesterase e as opções de tratamento continuam crescendo.

O diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer e a diferenciação diagnóstica em relação a outras doenças demenciais ou efeitos benignos da idade continuam clinicamente difíceis de identificar. O *PET* com ^{18}F -FDG mostra com precisão no diagnóstico da Doença de Alzheimer e outras formas de patologias demenciais. Em alguns casos, o diagnóstico da doença demencial é similar à identificação dos cânceres benignos e malignos.

Uso do ^{18}F -FDG através do PET: O FDG estabeleceu-se com um alto grau de precisão diagnóstica nos casos em que os sintomas eram resultados da Doença de Alzheimer e não outras demências.

Gerenciamento da Doença:

- Diagnóstico precoce da demência versus a perda de memória benigna em função da idade
- Diagnóstico diferenciado da doença em relação a outras doenças
- Diagnóstico diferenciado da pseudo-demência ao invés de depressão

Evidências Identificadas: A neurodegeneração primária é o processo mais comum envolvendo a demência sendo que a Doença de Alzheimer representa aproximadamente dois terços dos casos. Os padrões metabólicos de regiões do cérebro refletem mudanças psicopatológicas que irão induzir a Doença de Alzheimer, mesmo antes do surgimento dos sintomas. O diagnóstico com o ^{18}F -FDG através do PET pode avaliar a demência, e também ser utilizado como ferramenta de prognóstico para determinar a deterioração da mente nos anos seguintes, facilitando o planejamento pelo paciente e família. Apesar dos resultados serem variados, dependendo em parte da severidade e dos pacientes diagnosticados, estudos realizados apontam a precisão no diagnóstico através do ^{18}F -FDG com sensibilidade para a doença de Alzheimer de 90%, com especificidade de 75% (Gambhir *et al.*, 2001).

4 METODOLOGIA DA PESQUISA

Nesse capítulo são apresentados os aspectos relativos à metodologia utilizada, bem como os instrumentos desenvolvidos e aplicados durante a pesquisa.

A pesquisa apresenta aspectos de **caráter exploratório**, por se tratar de um tema recente e com poucas publicações e pesquisas realizadas no país. Foram realizadas **abordagens quantitativas e qualitativas** na pesquisa que são explicadas dentro de cada item deste capítulo.

A escolha do uso de instrumentos tanto qualitativos como quantitativos teve como objetivo complementar os dados obtidos em razão da lacuna de conhecimentos e publicações relacionadas ao tema no país.

O método qualitativo conforme Gil (1994),

“[...] é realizado especialmente quando o tema escolhido é pouco explorado e torna-se difícil sobre ele formular hipóteses precisas e operacionalizáveis”.

Por outro lado, na tentativa de aperfeiçoar e formalizar os resultados da análise a partir das informações colhidas utiliza-se o tratamento estatístico.

Apresentam-se, neste capítulo, as questões referentes à definição do objeto, observação, análise descritiva dos dados, análise interpretativa dos dados, conclusão e fases da pesquisa.

4.1. Fase de Definição do Objeto

A partir da formulação do problema foram identificadas questões relacionadas a ele, criando uma rede (FIG. 4.14) com os assuntos que deveriam ser pesquisados inicialmente para compor o objeto e manter a vigilância epistemológica durante a pesquisa exploratória.

Foram então levantadas hipóteses estabelecendo os objetivos da pesquisa.

O levantamento bibliográfico foi organizado no software Endnote¹ versão 7.0, organizando sistematicamente as publicações encontradas que ajudariam a compor o quadro teórico de referência. Foram realizadas pesquisas de publicações que contêm dados descritivos e informativos sobre 18F-FDG, tecnologia e equipamentos por emissão de pósitrons. A partir das informações obtidas, foram realizados estudos exploratórios obtendo uma visão geral sobre o tema desse estudo.

FIGURA 4.14 – 18F-FDG e áreas de influência

4.2 Observação

4.2.1 Delimitação do Espaço da Pesquisa e Seleção da Amostra

O espaço geográfico da pesquisa ficou restrito às regiões metropolitanas do Estado de São Paulo. Dentro dessa região a área coberta pela pesquisa deveria atender os seguintes critérios:

- Região metropolitana com capacidade de demandar o radioisótopo.
- Proximidade de até 100 quilômetros com o Centro Produtor (IPEN)².

O primeiro item tinha como objetivo restringir áreas com densidade populacional suficiente para o uso de uma tecnologia recente. Ao passo que o segundo item teve por objetivo atender a capacidade logística rodoviária partindo do centro produtor.

¹ Software para organização de referências bibliográficas produzido pela Thomson Research Soft Disponível em: <<http://www.endnote.com/>>. Acesso em: 03 Jun. 2005.

² Somente os estados de São Paulo, através do IPEN (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares), e Rio de Janeiro, através do IEN (Instituto de Engenharia Nuclear), são produtores desse radioisótopo no momento dessa pesquisa.

Na pesquisa utiliza-se o conceito de região metropolitana como uma grande cidade e sua área de influência adjacente.

A partir da Constituição Federal de 1988 foi autorizado que:

“Os Estados constituíssem, mediante lei complementar, regiões metropolitanas, aglomerações urbanas e microrregiões, constituídas por aglomerados de municípios limítrofes para integrar a organização, o planejamento e a execução de funções públicas de interesse comum”.

Atualmente o Brasil conta com 26 regiões metropolitanas, concentrando 413 municípios onde vivem aproximadamente 68 milhões de pessoas.

Cada uma dessas regiões conta com uma ou mais entidades que cuidam da gestão metropolitana. No estado de São Paulo, a Empresa Paulista de Planejamento Metropolitano S/A (EMPLASA), vinculada à Secretaria de Economia e Planejamento do Estado de São Paulo desenvolve projetos e estudos na rede metropolitana do Estado. Neste espaço composto pelas regiões metropolitanas de São Paulo, Baixada Santista e Campinas (FIG. 4.15), concentra-se cerca de 21,7 milhões de habitantes (TAB. 4.5 e 4.6), ou seja, 58,6% da população do Estado e 12% do total do país, essas regiões apresentam um Produto Interno Bruto (PIB) superior ao de muitos países, como Dinamarca e Noruega, e que corresponde a 63,2% do PIB estadual e quase um quarto do nacional (EMPLASA, 2002).

Apenas três das cidades mais populosas do Estado estão exclusas dessas regiões, São José dos Campos, inserida no Macroeixo do Vale do Paraíba e Sorocaba, essas são consideradas Formações Protometropolitanas Associadas. E a cidade de Ribeirão Preto no interior do Estado.

TABELA 4.5 - Regiões Metropolitanas Pesquisadas

Regiões Metropolitanas do Estado de São Paulo	Área Km ²	Área metropolitana em relação do Estado de São Paulo	População (2000)	População em relação ao Estado de São Paulo
São Paulo	8,051	3%	17.878.703	48%
Campinas	3,673	1%	2.338.148	6%
Baixada Santista	2,373	1%	1.476.820	4%
Total do Estado de São Paulo	14.097	5%	21.693.671	58%

Fonte: EMPLASA, IGC e IBGE (2002).

4.2.2. Regiões Metropolitanas Pesquisadas

FIGURA 4.15 - Regiões Metropolitanas de São Paulo (Emplasa, 2002).

TABELA 4.6 - Área, População e PIB, incluído São José dos Campos.

Região Metropolitana e Macro-Eixo	Área	PIB (2000) (US\$ Bilhões)
São Paulo	8,051	99,10
Campinas	3,673	25
Baixada Santista	2,373	7,4
S.J. Campos	1.099	6,8
Total	1.113,10	138,30

Fonte – IBGE, Secretaria do Estado da Fazenda e Estimativa Emplasa (2002).

A Interrelação das Regiões Metropolitanas e o Macroeixo

De acordo com a EMPLASA, um novo fato urbano de caráter metropolitano começa se formar, muito além da conurbação dos territórios. Aspectos econômicos e sociais em um estreito intercâmbio dessas áreas promovem trocas intensas e cotidianas. As três regiões metropolitanas apresentadas atuam hoje de forma “interdependente economicamente e forma uma rede metropolitana integrada de fato com funções produtivas complementares”.

“[...] Complexo urbano, que constitui a região de maior atratividade para novos investimentos no País, [...] com funções intimamente interligadas e com alto potencial de crescimento, cujo desempenho deve ser

analisado em conjunto. As diversas subáreas que o compõem mantêm imensas trocas entre si, em razão de perfis econômicos complementares, gerando fluxos cotidianos, tanto em termos de passageiros como de bens, além de intenso intercâmbio eletrônico". (EMPLASA, 2002).

Diante da representatividade em relação tanto ao Estado quanto ao país, foram selecionadas as três regiões metropolitanas acima referenciadas e a região do Vale do Paraíba em virtude do rápido desenvolvimento econômico e social percebido nos últimos anos. A seleção apesar de representar pouco mais de 33% da área, apresenta em 80% das 10 cidades mais populosas do Estado (TAB. 4.7).

TABELA 4.7 - As dez maiores densidades populacionais no Estado de São Paulo

Ranking	Município	População	Área Coberta na Pesquisa
1	São Paulo	10.744.060	Sim
2	Guarulhos	1.230.511	Sim
3	Campinas	1.029.898	Sim
4	São Bernardo do Campo	768.592	Sim
5	Osasco	694.856	Sim
6	Santo André	669.076	Sim
7	São José dos Campos	592.932	Sim
8	Sorocaba	560.250	Não
9	Ribeirão Preto	543.885	Não
10	Santos	424.665	Sim

Fonte: Fundação SEADE, IBGE ³.

Região Metropolitana de São Paulo

A região metropolitana de São Paulo (FIG. 4.16) possui forte presença e diversificação da indústria, centro financeiro e direcional consolidado, pólo cultural e de pesquisa científico/tecnológica diversificada.

O Produto Interno Bruto da Grande São Paulo atingiu em 2000 aproximadamente US\$ 99,1 bilhões, correspondendo cerca de 16,7% do PIB Brasileiro.

É nessa região que a maior parte da pesquisa é concentrada devido a:

- Concentração de Médicos, Clínicas e Hospitais.
- Maioria dos equipamentos que utilizam o 18F-FDG no país.
- Proximidade do Centro Produtor (IPEN).

³ População Residente Total e Taxas Anuais de Crescimento Populacionais. Disponível em: <<http://www.seade.gov.br/produtos/spdemog/index.php>>. Acesso em: 25 out 2005.

FIGURA 4.16 - Municípios da Região Metropolitana de São Paulo. Fonte: EMPLASA (2002)

Região Metropolitana da Baixada Santista

A região metropolitana da Baixada Santista (FIG. 4.17) é uma aglomeração urbana pré-metropolitana, com nível secundário de diversificação/especialização, especialização funcional e área de vocação para veraneio e turismo, funcionando como espaço diretamente associado do pólo metropolitano.

É a terceira maior região do Estado em termos populacionais (1,4 milhões de moradores fixos).

FIGURA 4.17 - Municípios de Região Metropolitana da Baixada Santista
Fonte: EMPLASA (2002)

Região Metropolitana de Campinas

Região metropolitana de Campinas (FIG. 4.18) tem a presença marcante de pesquisa científico/tecnológica em biotecnologia, informática, ciências sociais e forte presença de segmentos dinâmicos da indústria.

FIGURA 4.18 - Municípios de Região Metropolitana da Campinas
Fonte: EMPLASA (2002)

Vale do Paraíba (Macroeixo)

O macro-eixo do Vale do Paraíba (FIG. 4.19) é uma aglomeração pré-metropolitana composto por 34 municípios (TAB. 4.8), com eixo urbano-industrial diversificado com forte presença de segmentos dinâmicos da indústria e destacada produção científico/tecnológica no campo aeroespacial (Comando Geral de Tecnologia Aeroespacial, Embraer). Seu maior município é São José dos Campos, entretanto os municípios de Taubaté e Jacareí vêm apresentando um crescimento nos últimos anos, devido à instalação de novas indústrias.

FIGURA 4.19 - Municípios que compõem o Vale do Paraíba Paulista
Fonte: Vale Verde (2005)

TABELA 4.8 – Municípios formadores o Macro Eixo do Vale do Paraíba

Item	Município
1	Guararema
2	Santa Isabel
3	Salesópolis
4	Santa Branca
5	Jacareí
6	Igarata
7	São José dos Campos
8	Jambeiro
9	Caçapava
10	Monteiro Lobato
11	Paraibuna
12	Natividade da Serra
13	Redenção da Serra
14	Taubaté
15	Tremembé
16	Pindamonhangaba

Item	Município
17	Roseira
18	Aparecida
19	São Luís do Paraitinga
20	Lagoinha
21	Guaratinguetá
22	Cunha
23	Lorena
24	Piquete
25	Cruzeiro
26	Cachoeira Paulista
27	Silveiras
28	Lavrinhas
29	Queluz
30	Areias
31	S.J. do Barreiro
32	Bananal
33	Arapeí
34	Potim

Fonte: Vale Verde (2005) ⁴

4.2.3 Clínicas e Hospitais que fazem uso do 18F-FDG na área pesquisada

Dentro da área geográfica estabelecida, foram identificados os centros médicos que utilizam o radioisótopo 18F-FDG conforme é apresentado na TAB 4.9.

TABELA 4.9 – Centros Consumidores de 18F-FDG no Estado de São Paulo

Clínica Hospital	Região
Camp Imagem	Campinas
Centro de Card. Não Invasiva	Campinas
Medicina Nuclear de Campinas	Campinas
Unicamp	Campinas
Ass. do Sanatório Sírio	São Paulo
Fundação Ant. Prudente	São Paulo
HC - USP	São Paulo
Hospital Albert Einstein	São Paulo
Hospital Sírio Libanês	São Paulo
INCOR	São Paulo
Laboratório Fleury	São Paulo
TKS Sistemas Radiologia	São Paulo

Fonte: Divisão de Comercialização do IPEN (2005)

O município de São Paulo possui a maioria dos centros que demandam o radiofármaco (67%) seguido pelo município de Campinas (33%). Foram

⁴ Disponível em: <<http://www.valeverde.org.br>>. Acesso em: 05 out. 2005.

realizadas visitas em clínicas de medicina nuclear na região metropolitana de Santos e Vale do Paraíba e não foi identificada a intenção de uso do 18F-FDG neste momento.

Seleção da Amostra para a Pesquisa Qualitativa

Foram convidados a participar da etapa qualitativa profissionais com atuação destacada na medicina nuclear e produção de radioisótopos na cidade de São Paulo. Convidamos os médicos que realizam diagnóstico com o 18F-FDG no *PET*, desse grupo composto por quatro médicos, dois aceitaram participar. Sobre a questão da comercialização de equipamentos, convidamos um consultor de vendas de uma grande empresa, e sobre a produção do radiofármaco 18F-FDG convidamos o responsável pelo centro de aceleradores ciclotrons e o Diretor de Projetos Especiais do IPEN.

- Dois médicos nucleares
- Um engenheiro atuante na indústria de equipamentos *PET/CT*
- Um físico atuante na produção do íon fluoreto
- Um gestor do centro produtor do radioisótopo

Os centros identificados como consumidores do radiofármaco 18F-FDG foram convidados a responder voluntariamente um questionário estruturado, apresentado no Apêndice A. Como a pesquisa ficou restrita a poucos centros, não foi criado um processo de amostragem formal.

Foi realizada uma adaptação livre da segunda rodada do questionário Delphi da *Health Technology Assessment* (HTA) utilizado em 1999⁵ que teve como objetivos:

- Revisar o conhecimento das aplicações clínicas do *PET*,
- Determinar as questões chaves na avaliação da tecnologia de saúde relacionadas ao uso do *PET* no Reino Unido.

As adaptações do instrumento original foram motivadas por:

- Número reduzido de profissionais com conhecimento prático do uso de 18F-FDG em *PET*.
- Necessidade de ampliar o esclarecimento dos aspectos contraditórios das entrevistas.
- Adaptação do questionário à realidade brasileira.

⁵ Robert, G.; Milne, R. **Positron Emission Tomography: establishing priorities for health technology assessment.** Health Technology Assessment. 1999.

Para a medição, as questões foram elaboradas utilizando a escala de atitudes de Likert⁶ ou valores quantitativos. A escala de cinco pontos foi baseada no método utilizado pela Organização Mundial de Saúde⁷.

4.2.4 Os Procedimentos na Coleta dos Dados

Foram realizadas oito entrevistas semi-estruturadas com um roteiro previamente estruturado, disponível no Apêndice B, com o objetivo de compreender o mercado atual da Medicina Nuclear e do 18F-FDG. As questões levantadas nas entrevistas foram baseadas nas informações previamente colhidas na literatura internacional, e buscou-se um entendimento dessas questões na realidade brasileira.

As entrevistas foram realizadas no período oito meses, de março de 2005 a novembro de 2005. As solicitações foram feitas previamente por correio eletrônico (*e-mail*) e as entrevistas gravadas em fita, para depois serem transcritas e analisadas.

A pesquisa teve duração de seis meses, incluindo o pré-teste, e foi realizada somente com os profissionais médicos da medicina nuclear dos centros selecionados.

Os questionários foram enviados somente para os centros de medicina nuclear das cidades de São Paulo e Campinas, em razão da não demanda de 18F-FDG nas demais regiões da pesquisa.

Os médicos responsáveis pelos serviços desses centros foram contatados por *e-mail*, explicando o motivo da pesquisa e solicitando sua cooperação. Nas situações em que o contato por *e-mail* demonstrou-se ineficiente, foi utilizado o contato telefônico. Foram convidados a participar da pesquisa dez médicos, representando doze centros que utilizam o 18F-FDG para diagnóstico (100% no Estado de São Paulo), desse total cinco recusaram participar ou estavam indisponíveis.

Após a anuência para a participação na pesquisa, o questionário foi enviado e acompanhado o retorno durante o prazo de duas semanas. Em caso do não retorno, foi enviado outro *e-mail* no intuito de lembrar e motivar o profissional a responder.

⁶ A escala de Likert é um tipo psicométrico de escala geralmente utilizada em questionários. O respondente indica graus de concordância com uma afirmativa. Tradicionalmente utiliza-se uma escala de cinco pontos.

⁷ Disponível em: <<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: 05 out. 2005.

A representatividade da amostra selecionada foi de 80%, baseado no total de doses distribuídas pelo IPEN no período de fevereiro de 2003 a março de 2005 dentro da região pesquisada.

4.3. Análise Descritiva dos Dados

Nessa etapa os dados obtidos através dos questionários foram tabulados e inseridos no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS)⁸. O *software* foi ajustado e realizada a codificação do questionário nos itens da escala de Likert no SPSS.

Teve como objetivo a localização de concentrações, frequência e tendências da documentação e dos dados empíricos coletados, sendo então realizadas a análise multivariada para criar relacionamentos, fornecendo uma categorização dos dados, reconstruindo a realidade do fenômeno por meio de operações técnico-analíticas que convertem os dados de fato em dados científicos (Lopes, 2003).

4.4 Análise Interpretativa dos Dados

Conforme Lopes (2003), nessa fase ocorre à teorização dos dados empíricos dentro da perspectiva teórica adotada no início da pesquisa. A partir do quadro teórico de referência, os dados serão explicados por meios de caracteres ou propriedades inerentes ao sistema inclusivo. Com o apoio do tratamento descritivo dos dados da etapa anterior, foi formulada uma explicação mais ampla do fenômeno mediante operações lógicas e de síntese.

4.5 Conclusões

Nessa etapa foi realizado um balanço dos resultados alcançados mediante aos objetivos propostos, salientando possíveis contribuições para o avanço do conhecimento e recomendações de pesquisas futuras.

⁸ O Software SPSS é produzido e distribuído pela empresa SPSS, Inc.

4.6 Fases da Pesquisa

Fases da Pesquisa					
	Definição do Objeto	Observação	Descrição	Interpretação	Conclusões
Capítulo 1	<div>Problema de Pesquisa</div>				
Capítulo 2	<div>↓</div> <div>Hipóteses</div>				
Capítulo 3	<div>↓</div> <div>Quadro Teórico de Referência</div>				
Capítulo 4		<div>Amostragem</div> <div>↓</div> <div>Coleta de Dados</div>			
Capítulo 5			<div>Análise Descritiva</div>	<div>Análise Interpretativa</div>	
Capítulo 6					<div>Conclusões</div>

5 RESULTADOS

PESQUISA QUALITATIVA

As entrevistas contaram com a participação de um grupo composto por profissionais atuantes na medicina nuclear em São Paulo. Foi pesquisado tanto o ponto de vista do centro produtor quanto do centro consumidor. Dos seis entrevistados, três são médicos especializados em medicina nuclear, um físico responsável pela produção do radioisótopo 18-F, o Diretor de Projetos Especiais do IPEN e um engenheiro do departamento de vendas da empresa General Electric (GE).

Como complemento das entrevistas, um questionário foi aplicado aos médicos dos centros que utilizam o radiofármaco ^{18}F -FDG. Devido ao baixo número de instituições médicas que fazem uso desse radioisótopo dentro da área pesquisada, o universo pesquisado mostrou-se restrito em 10 centros médicos. Desse universo, 50% dos centros aceitaram participar da pesquisa. O questionário¹ contou com vinte questões visando delinear o uso do ^{18}F -FDG na medicina nuclear e a opinião dos centros sobre questões externas relacionadas com a demanda desse radiofármaco.

5.1 A Medicina Nuclear na Região Metropolitana de São Paulo

*“[...] Quando se fala em saúde fala-se em procedimentos caros, e médicos especialistas com título específico, assim **as coisas começam na região sudeste e vão se espalhando**”².*

A região oferece fatores como mão-de-obra qualificada, concentração populacional (12% da população nacional), presença de centros de pesquisa na área nuclear (IPEN), poder econômico (a região representa aproximadamente 25% do PIB nacional), além de concentrar a maior população vinculada a planos de saúde (28 milhões de beneficiários, o que representa 31% da população da

¹ Disponível no Apêndice A dessa dissertação.

² Edson Roman da Silva em entrevista sobre a difusão da tecnologia de medicina nuclear no Brasil.

região). No âmbito nacional, a região sudeste participa com 68% do total de beneficiários³ (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2005), sendo um mercado capaz de absorver a oferta de novos serviços de saúde dentro do país.

Nesse cenário a cidade de São Paulo foi e continua sendo pioneira no desenvolvimento da medicina nuclear no Brasil. Esse desenvolvimento iniciou-se nas décadas de 50 e 60, entretanto foi a partir de 1996⁴ que os radioisótopos de meia-vida curta puderam ser produzidos com a aquisição de um ciclotron no programa de nacionalização de radiofármacos através do IPEN. Bodenheimer (2005) relata que a taxa de espalhamento tecnológico é relacionada com o número de especialistas da área e dos hospitais que investem em tecnologias inovadoras e que procuram atrair profissionais especializados.

Em 1996, o Tálcio e o Gálio, passaram a ser fabricados no ciclotron adquirido pelo IPEN, no programa de nacionalização de radiofármacos, entretanto, internacionalmente⁵ o ^{18}F -FDG no *PET* começava a ser utilizado clinicamente, pois em pesquisa a utilização é anterior.

Edson Roman da Silva, Diretor de Projetos Especiais do IPEN relata que: “Em 1996, quando pensávamos em instalar um ciclotron no IPEN nós tínhamos uma visão para produção do Tálcio e Gálio para nacionalizar as importações [...]. No Brasil começava a nascer às primeiras demandas, devido às duas câmaras de coincidência no Hospital do Câncer e no Instituto do Coração, criando à demanda de flúor. E começamos a produzir (o íon fluoreto) no ciclotron antigo, o CV-28”.

Em 1998, o Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - HCFMUSP), um hospital especializado no tratamento clínico e cirúrgico de doenças cardíacas, adquiriu um *SPECT* híbrido que usaria o ^{18}F -FDG e seria o passo inicial para a aquisição dos equipamentos do tipo *PET* no mercado brasileiro.

José Cláudio Meneghetti, Diretor de Serviço de Radioisótopos do INCOR relata:

“Em 1998 nos adquirimos um *SPECT* híbrido, ou seja, um aparelho com cristal mais espesso e um programa que permite a aquisição de imagem por coincidências, logo se consegue fazer imagens de *PET* com um *SPECT*. A diferença é que a resolução não é tão boa como no

³ As demais regiões apresentam a seguinte vinculação da população aos planos de saúde: Sul (16,6%), Centro-Oeste (12,2%), Nordeste (8,5), Norte (7,5%).

⁴ No período de 1996 a 2004 a produção de radiofármacos no IPEN cresceu 135% e o faturamento 305%.

⁵ O Japão iniciou o diagnóstico com FDG-PET em 1995 (Ide e Suzuki, 2005).

PET e o exame é mais demorado. **Como queríamos trazer essa tecnologia para o Brasil, foi um passo nessa direção”.**

Apesar das experiências internacionais com o ^{18}F -FDG, a demanda no Brasil não era suficiente para justificar maiores investimentos na produção do radiofármaco.

José Cláudio Meneghetti: “[...] o **IPEN garantiu que poderia fornecer algumas doses por semana**, e durante um bom tempo, até 2002, trabalhamos com um *SPECT* híbrido. Nesse meio tempo, algumas instituições compraram *SPECT* híbridos, **sabíamos que esse não era o futuro, essa máquina teria o papel apenas de trazer para a comunidade médica e científica (conhecimentos) e servir como mola propulsora para o IPEN se interessar em fabricar FDG**”.

Edson Roman da Silva: “Se em 1996, considerássemos somente a produção do flúor, tornar-se-ia difícil justificar a instalação, pois é um ciclotron de 30 milhões de elétrons-volt, e não é um equipamento para produzir flúor. Para produção do flúor pode-se utilizar um ciclotron de 18 MeV que necessita de uma corrente mesmo para porta-alvo maior de 80 micro-Amperes, então a viabilização se deu através do Tálcio e Gálio que já eram radioisótopos importantes na medicina nuclear com valores na época de 800 mil – 1 milhão de dólares em importação, num primeiro instante esse ciclotron servia a essa nacionalização desses radioisótopos de meia-vida mais longa. Ele foi instalado e **a quantidade de flúor era irrisória, algo em torno de 10 doses/dia, 15 doses/dia**”.

Em 2002, o Incor através do Reforsus⁶ adquiriu o primeiro *PET* da América do Sul⁷, e em menos de dois anos a cidade já contava com quatro equipamentos do tipo *PET*, sendo três deles equipamentos do tipo *PET/CT*.

No final de 2005 e início de 2006, mais dois equipamentos *PET/CT* foram instalados na cidade de São Paulo, no hospital Beneficência Portuguesa e no Hospital do Câncer. Conforme Reske e Kotzerke (2001) e Ide e Suzuki (2005) atualmente o ^{18}F -FDG utilizado no *PET/CT* é a mais poderosa técnica de imagem molecular disponível para uso clínico. Em menos de quatro anos, a cidade passou a ter seis equipamentos desse tipo. Atualmente a cidade concentra 75% dos

⁶ O Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde (REFORSUS) é um projeto de investimento do Ministério da Saúde. Foi instituído no final de 1996, por meio de um acordo de empréstimo entre o governo brasileiro, o Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID) e o Banco Mundial (BIRD). Seu objetivo é investir na recuperação da rede física de saúde do País, que presta serviços ao SUS, mediante a compra de equipamentos médico-hospitalares e unidades móveis, execução de obras de reforma, ampliação e conclusão de estabelecimentos de saúde e, também, em projetos para a melhoria da gestão do sistema de saúde nacional. Fonte: Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.reforsus.saude.gov.br/>>. Acesso em: 03 jan. 2006.

⁷ Meneghetti (2005)

equipamentos do *PET* e *PET/CT* do Brasil, os outros dois equipamentos disponíveis no país estão instalados na cidade do Rio de Janeiro.

José Cláudio Meneghetti: **“Em 2002, conseguimos o *PET* através do REFORSUS, um programa do governo para recolocação de máquinas pelo país e conseguimos convencer o ministério a nos dar um *PET*, que foi instalado no fim de 2002, e começamos a trabalhar em janeiro de 2003 com ele dedicado, na época, [...] duas vezes por semana, que era quando o IPEN fabricava o material, mas conversando com a diretoria do IPEN, eles dispuseram quatro produções por semana de terça a sexta-feira. Então, três ou quatro meses depois foi comprado o *PET/CT* pelo Hospital Sírio Libanês, em seguida pelo HCor e no Hospital Albert Einstein, então **São Paulo ficou com quatro *PET*'s no começo de 2003 e meados de 2004**”.**

Edson Roman da Silva: “[...] **A região sudeste [...] concentra de 60 a 70% de toda demanda e do custo dos radiofármacos. Só o Estado de São Paulo concentra 40%**”.

José Cláudio Meneghetti: “[...] Os médicos estão aprendendo a utilizar a metodologia e **a tendência (dos exames) é aumentar em todos os hospitais.**

5.2 A Demanda do ^{18}F -FDG no Brasil

Da amostra pesquisada no questionário, 75% consideram que o radiofármaco é muito pouco utilizado no Brasil, e a mesma porcentagem (75%) considera que ele é bastante ou extremamente utilizado no mundo e que esse diagnóstico irá aumentar nos próximos anos na cidade de São Paulo e regiões próximas.

Edson Roman da Silva comenta que “O mercado de radiofarmácia é um mercado de dois bilhões de dólares. Esta se prevendo para 2008, (que ele seja de) 4 bilhões de dólares. [...] o IPEN faturou 48 milhões de reais, isso representa cerca de 20 milhões de dólares, e a população dos EUA é apenas 1,5 vezes o tamanho da brasileira. Então esse mercado tem muito a crescer”.

A Philips⁸ uma das empresas líderes na área de sistemas médicos teve um quinto (US\$ 7,7 bilhões) do seu faturamento proveniente dessa área e acredita que o Brasil tem um grande potencial de negócios (Mahmoud, 2005).

No período de 2003 e 2004, com o surgimento dos equipamentos do tipo *PET* e *PET/CT* na cidade de São Paulo, a demanda do ^{18}F -FDG cresceu em 80% (FIG. 5.20).

⁸ Atualmente a Philips Medical System é o maior negócio da empresa nos Estados Unidos. É a segunda empresa líder em equipamentos médicos no mundo e a primeira na Europa. Disponível em: <<http://www.philips.com.br/about/company/article-15148.html>>. Acesso em: 20 jan. 2006.

FIGURA 5.20 – Quantidade de Doses de ^{18}F -FDG distribuídas pelo IPEN.

Fonte: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (2005).

Os respondentes apontam que está ocorrendo um crescimento médio de 9% ao mês para esse tipo de exame.

A produção do radioisótopo utilizado no diagnóstico depende de um ciclotron, atualmente disponível nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro e com previsão para serem instalados em Belo Horizonte e no Recife.

Edson Roman da Silva: “[...] e começamos a ser pressionados por outras regiões como o Interior do Estado de São Paulo (Jaú, Ribeirão Preto) e outras capitais como Curitiba e Porto Alegre que ainda não têm demanda para arcar a instalação de um ciclotron, e investir de dois a três milhões em um equipamento, mas **eles querem ter a tecnologia, não admitindo mandar o pacientes para São Paulo.**”

José Cláudio Meneghetti: **“Nos próximos cinco anos, haverá a exigência de material prima não somente em São Paulo e Rio de Janeiro, mas também nas grandes cidades do país,** e se houve a exigência de matéria prima, estarão sendo realizados exames. O sul do país também deve ficar bem servido em questão do PET, no nordeste por serem muito dependente do SUS, essa expansão deverá ser menor.

Outra questão frequentemente apontada na dificuldade de maior expansão do uso do ^{18}F -FDG no PET, tem sido o alto custo dos exames, 75% dos respondentes do questionário expressam concordância nessa questão.

José Cláudio Meneghetti: “Aqui no Brasil, especialmente a cidade de São Paulo [...], (medicina com o *PET*) está sendo intensamente utilizada e só não é mais [utilizada] por problemas de ordem econômica, ou seja, os pacientes que estão fazendo os exames até agora são pacientes que podem pagar ou que tem convênios muito especiais que reembolsam”.

A falta de cobertura por parte dos planos de saúde público e privado também é tida como um impedimento de crescimento, da amostra 75% expressa concordância com esse fator. Em 2001, os Estados Unidos aprovaram o reembolso dos exames com *PET*, com valores médios de US\$ 2.000 para pacientes externos e US\$ 1.750 para pacientes internados (Biotech System, 2003).

Jairo Wagner, Diretor do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Albert Einstein: “A grande diferença entre nosso mercado e o mercado americano é a falta de reembolso, pois os pacientes pagam do próprio bolso e é um exame caro, isso faz com que esses exames sejam limitados às pessoas que tem condições financeiras”.

Jairo Wagner: “Em relação à comercialização, um dos grandes fatores que alavancaram nos EUA e Europa foram os reembolsos dos exames pelas fontes de pagadoras”.

Os entrevistados apontam que apesar do alto custo envolvido na técnica, o resultado líquido é de benefício sobre a ótica econômica.

João Batista Neto, Consultor de Vendas da GE: “[...] essa demanda pelo *PET* que surgiu não foi um projeto desenvolvido pelos fabricantes de equipamentos [...] Nos EUA, a *Medicare*, o maior sistema de saúde / convênio de saúde dos EUA, calculou e concluiu que mesmo investindo uma quantia razoavelmente alta nos exames de *PET* eles poderiam economizar muito em uma série de outras coisas na cadeia de diagnóstico e tratamento do paciente específico então eles comprovaram que aquilo que se gasta com o *PET* provavelmente se economiza o dobro do que deixavam de fazer antes seja com internação, seja com cirurgia, seja com quimioterapia, com radioterapia que seja então o *PET* veio no mercado e se fixou como uma forma do sistema de saúde fazer um diagnóstico um tratamento mais efetivo de forma mais econômica apesar do exame em si do equipamento ser muito caro, mas esse é o fundamento de tudo isso que está acontecendo, é economia para o sistema de saúde como um todo”.

Edson Roman: “Internacionalmente, essa resposta está vindo no sentido que o ^{18}F -FDG não é custo é investimento, pois diminui o custo final do paciente”.

Sobre isso Cutler e McClellan (2001) e Baker *et al.* (2003) relataram que os benefícios obtidos com o avanço tecnológico superam o aumento dos custos, porém Beker *et al.* (2003) e Bodenheimer (2005) concluíram que as novas tecnologias causam um aumento dos custos apesar dos benefícios obtidos, e que a disponibilidade tecnológica causa uma utilização incremental ao invés da substituição. Bodenheimer (2005) relatou que os impactos do aumento de custo para os planos de saúde que respondem com diminuição na cobertura e transferência de custos para os pacientes.

Edson Roman da Silva relata que a instalação dos equipamentos *PET/CT* nos hospitais Beneficência Portuguesa e Hospital do Coração foi um passo importante para a difusão da tecnologia e será um passo importante para a inclusão desse procedimento nas tabelas do SUS.

Edson Roman da Silva: “[...] esses hospitais têm como foco o SUS. A história deve mudar agora com a entrada de hospitais que tem como foco o SUS, pois eles vão forçar para que o SUS entre com a cobertura”.

José Cláudio Meneghetti: “[...] os planos de saúde [privados] não vão escapar disso, pois a divulgação [da tecnologia] está na internet, no jornal, em revistas populares e as pessoas vão tomando contato e exigindo. O exame é muito importante”.

O Uso do ^{18}F -FDG no *PET* e *PET/CT* em São Paulo

O questionário aplicado aos médicos nucleares que utilizam o ^{18}F -FDG buscou identificar as experiências nacionais e opiniões sobre a técnica. As respostas obtidas forneceram uma visão mais completa sobre o uso dessa modalidade diagnóstica.

O uso do ^{18}F -FDG tem sido predominante na especialidade de oncologia (TAB. 5.10).

TABELA 5.10 – Utilização do ^{18}F -FDG por especialidade

Especialidade	Média
Oncologia	93,4%
Neurologia	4,2%
Cardiologia	2%
Inflamação	1%
Outros	0%

Ell *et al.* (2006) também identificaram uma alta participação de 97% em Oncologia, 2% em Cardiologia, 2% em Infecção, o estudo não cita o uso em Neurologia.

Com relação à origem dos pacientes, ou seja, quem são os pacientes que têm utilizado a técnica, verificamos que 32,5 % dos pacientes são de origem interna do hospital, ou seja, pacientes que já realizam algum procedimento médico dentro da instituição e 40% originários da Grande São Paulo e 6% da Região de Campinas, 6,67% do interior do Estado e 15,33% de outros Estados, não foram identificados pacientes da Baixada Santista e somente uma porcentagem pequena com origem no Vale do Paraíba (1%), entretanto, esses dados devem ser analisados com cautela, pois pacientes dessas regiões podem estar internados no hospital e terem sua origem modificada, por estarem próximos a cidade de São Paulo (TAB. 5.11).

TABELA 5.11 - Origem dos pacientes que realizaram exames com o ^{18}F -FDG em São Paulo

Local de Origem do Paciente	Valores Médios
Hospital	32,5%
Grande São Paulo	40%
Região de Campinas	6%
Baixada Santista	0%
Vale do Paraíba	1%
Interior do Estado (exclui as regiões citadas acima)	6,67%
Outros Estados	15,33%

Na TAB 5.12 esta expressa a opinião dos médicos nucleares sobre a melhoria no diagnóstico, 80% dos médicos concordam que existe uma melhoria no diagnóstico obtido com o uso da técnica.

TABELA 5.12 - Opinião sobre a melhoria no diagnóstico com o ^{18}F -FDG no PET (e PET/CT)

Escala de Likert	Distribuição obtida
Nada	0%
Muito Pouco	0%
Mais ou Menos	20%

Escala de Likert	Distribuição obtida
Bastante	60%
Extremamente	20%

Encontramos vários estudos na literatura internacional relatando a melhoria no diagnóstico com o uso do ^{18}F -FDG no *PET* (e *PET/CT*) (Scheidhauer *et al.* (1996), Spaepen *et al.* (2001), Nakamoto *et al.* (2001), Jadvar *et al.* (2001), Meller *et al.* (2003)). Os estudos relatando melhoria no diagnóstico vêm aumentando conforme o crescimento das publicações indexadas no PubMed⁹. No período de 1991, ano que o *Journal of Nuclear Medicine* relata o surgimento do *PET* para uso clínico, e 1996, ano do início da produção do ^{18}F -FDG no IPEN, foram publicados 42 artigos científicos. No período de 1996 até 2001, esse número aumentou para 104, e entre 2001 e 2006 temos atualmente 169 artigos já publicados.

Com relação do ^{18}F -FDG utilizado no *PET* (e *PET/CT*) substituir ou não outras modalidades diagnósticas (TAB. 5.13) os resultados obtidos na pesquisa não foram conclusivos.

TABELA 5.13 - Opinião sobre a Substituição de outros exames diagnósticos pelo ^{18}F -FDG.

Escala de Likert	Distribuição obtida
Nada	0%
Muito Pouco	20%
Mais ou Menos	60%
Bastante	0%
Extremamente	20%

A pesquisa realizada¹⁰ na base de dados da PubMed também apresentou um número menor de publicações sobre o assunto, de 1991 até 2006, foram publicados 13 artigos. Eubank *et al.* (2004) relatam que o ^{18}F -FDG não deve substituir outras modalidades diagnósticas como tomografia

⁹ A PubMed é um serviço da Biblioteca de Medicina dos Estados Unidos, que inclui mais de 16 milhões de citações do MEDLINE e outras revistas científicas desde 1950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>>. Acesso em: 09 fev. 2006.

¹⁰ Para essa pesquisa foram utilizadas as palavras chaves: *substitute*, *diagnostic*, *FDG*, *PET*.

computadorizada e cintilografia nos estudos de câncer de mama, e sim ser utilizado como diagnóstico complementar.

Sobre a mudança de conduta médica após o diagnóstico com o ^{18}F -FDG no *PET* (e *PET/CT*) (TAB 5.14), os médicos reconhecem a importância da técnica para nessa questão, porém não forneceram a porcentagem de mudança.

TABELA 5.14 - Mudança na Conduta Médica com o uso do ^{18}F -FDG

Escala de Likert	Distribuição obtida
Nada	0%
Muito Pouco	0%
Mais ou Menos	40%
Bastante	60%
Extremamente	0%

A PubMed apresentou 255 estudos relacionados a mudança de conduta com o ^{18}F -FDG no *PET* (e *PET/CT*). Camargo (2005) apresenta mudança de conduta de 64% para melanomas, 50% nos casos de câncer de coloretal, 50% nos linfomas do tipo não-Hodgkin e 40% para os linfomas do tipo Hodgkin, 28% para câncer de mama e 9% nos casos de câncer de próstata.

Sobre a melhoria na evolução clínica dos pacientes submetidos ao diagnóstico com ^{18}F -FDG no *PET* (e *PET/CT*), não foi possível obter um consenso na opinião dos médicos pesquisados (TAB 5.15).

TABELA 5.15 - Opinião sobre melhoria na evolução clínica com o uso do ^{18}F -FDG

Escala de Likert	Distribuição obtida
Nada	0%
Muito Pouco	25%
Mais ou Menos	50%
Bastante	25%
Extremamente	0%

Na literatura internacional 24 artigos¹¹ no período de 1991 a 2006 relatam alguma melhoria nesse aspecto.

Os respondentes apontam um custo benefício positivo do uso da técnica (TAB 5.16), porém, os entrevistados complementaram a informação

¹¹ A pesquisa realizada na PubMed com as palavras chave: *PET*, *FDG*, *patient*, *outcome*, *improved*.

relatando que a falta de cobertura do exame pelas fontes pagadoras têm sido uma dificuldade no custo - benefício da técnica.

TABELA 5.16 - Opinião sobre o custo benefício do uso do ^{18}F -FDG no diagnóstico

Escala de Likert	Distribuição obtida
Nada	0%
Muito Pouco	0%
Mais ou Menos	60%
Bastante	40%
Extremamente	0%

Os estudos internacionais demonstram um custo-benefício positivo do uso do ^{18}F -FDG no *PET*, Delbeke *et al.* (2004) apontam uma economia de US\$ 3.003 por pacientes nos casos de diagnóstico de tumores não cirúrgicos. Gambir *et al.* (1997) demonstraram através de uma árvore de decisão quantitativa nos casos de câncer de coloretal recorrente que a economia gerada pela técnica é de US\$ 220 por paciente, sem perda da expectativa de vida. Não identificamos estudos quantitativos semelhantes na literatura nacional, entretanto qualitativamente identificamos que os médicos (40%) consideram alto o custo benefício.

Valk *et al.* (1996) relata que os resultados obtidos através do *PET* nos casos de carcinomas de não-pequenas células (*Non Small Cell Lung Câncer*), câncer de coloretal, melanoma metastático e câncer recorrente de cabeça e pescoço, demonstraram uma sensibilidade superior ao do tomógrafo computadorizado.

5.3 A Produção de Radioisótopos

Até 1999, esteve em operação no IPEN o ciclotron CV-28 que tinha como principal função a realização de pesquisas, apesar de ter sido possível a produção rotineira de Gálio e Tálio. Com a compra do ciclotron Cyclone 30 fabricado pela empresa IBA, tornou-se possível estruturar a produção comercial de Tálio-201, Gálio-67, Iodo-123 e Flúor-18, relata Waldir Sciani do centro de ciclotron do IPEN.

Com o crescimento da demanda de Flúor-18 pelos hospitais que passaram a utilizar com frequência esse radioisótopo nos exames através do

PET. A fragilidade do sistema produtivo passou a ser a falta de equipamento reserva para garantir a oferta do radiofármaco.

Waldir Sciani: “É importante uma confiabilidade desse sistema, pois o flúor pela sua meia-vida curta, os pacientes vindos de outros Estados ou mesmo de São Paulo que tem que ser internados para realizar os exames é prejudicado em demasia em caso de falha”.

Visando garantir a oferta regular do radiofármaco, em 2005, foi realizada uma licitação para reforma do prédio e aquisição de um ciclotron dedicado à produção do íon fluoreto que deverá entrar em operação no ano de 2006.

Em relação ao aumento da demanda, o IPEN investiu na aquisição de uma porta-alvo maior, com capacidade de dobrar a produção do ^{18}F -FDG.

Edson Roman: “Fizemos uma alteração drástica na quantidade produzida; há dois anos atrás eram feitas 10 doses por produção e em dezembro (de 2005) foram 40 doses por produção. Em dezembro (de 2005), foi trocado o porta-alvo de 2,4 ml para um com 5 ml, com capacidade de irradiação de 80 μAh e cerca de 10 Ci de Flúor-18, representando no final do processo 5 Ci de ^{18}F -FDG. Isso possibilitou a produção de 80 a 100 doses por produção e 160 a 200 doses por dia. Ou seja, podemos produzir o dobro por dia, com capacidade de produção de 200 doses por dia. Podemos atender a capacidade de demanda de São Paulo, Curitiba e Porto Alegre nos próximos dois anos provavelmente. Com a entrada dos outros dois hospitais, São Paulo deverá consumir entre 40-50 doses dia e isso o IPEN também atende sem problemas”.

O IPEN encerrou o ano de 2005 com vendas entre 30 a 40 doses por dia, cerca de 140 a 150 doses por semana, e 550 a 600 doses por mês. O Instituto de Engenharia Nuclear (IEN) forneceu cerca de 25 doses por semana e 100 doses por mês.

Com a entrada dos novos equipamentos *PET/CT* na Beneficência Portuguesa e no Hospital do Câncer, o fornecimento de ^{18}F -FDG pelo IPEN no primeiro semestre de 2006, deverá estar em torno de 40 a 50 doses por dia, 150 a 200 doses por semana e 600 a 800 doses por mês. Isso representa uma expectativa de faturamento para 2006, de R\$ 450.000 a 550.000 por mês, e R\$ 5.400.000 a 6.500.000 por ano, ou seja, entre US\$ 2.400.000 a US\$ 2.900.000, com a cotação do dólar em R\$ 2,25 aproximadamente (Silva, 2006).

Em 2004, as vendas de ^{18}F -FDG no mercado norte-americano foram de US\$ 270 milhões e prevê que em 2010 as vendas cheguem em US\$ 795 milhões, mesmo com o preço por dose diminuindo (Biotech, 2005c).

Novos ciclotrons estão sendo planejados e instalados para atender essa demanda crescente em outras regiões do país (Recife - PE, Belo Horizonte - MG). Uma exceção é a região Sul que estará sendo suprida pelo IPEN até que haja uma demanda suficiente no mercado regional para a instalação de um ciclotron.

O IPEN deverá instalar um novo ciclotron para produção dedicada de flúor, visando atender a demanda crescente desse radioisótopo na medicina nuclear. Esse ciclotron prevê a capacidade de 14 Ci de Flúor-18, em dois porta alvos simultâneos, uma com capacidade de 5 ml a 80 μAh , e outro de 3,2 ml na faixa de 50 a 60 μAh . Essa capacidade produtiva ligada a dois módulos de síntese, proporcionará cerca de 120 a 140 doses por produção e 240 a 280 doses por dia (Silva, 2006).

O aumento da demanda de radiofármacos também tem levado ao planejamento de uma empresa de economia mista, atualmente denominada como Empresa Brasileira de Radiofármacos (EBR). Essa empresa deverá ter maior flexibilidade de ação para responder à dinâmica do mercado. O mercado de radiofármacos tem-se mostrado extremamente lucrativo no exterior, e as previsões de crescimento no caso de criação da empresa são de 50% da produção em relação aos níveis de 2004 (Câmara dos Deputados, 2005).

5.4 O Monopólio da Produção de Radiofármacos

Recentemente foi publicada a Emenda Constitucional 49/2006 no Diário Oficial da União em 09/02/06 que quebra o monopólio da União sobre a produção, compra e utilização de radioisótopos para usos médicos, agrícolas e industriais.

Edson Roman da Silva: “A flexibilização foi ampla em radioisótopos de meia vida curta, como é o caso do flúor [...] a iniciativa privada deverá analisar com cuidado, pois o IPEN está preparado (para atender a demanda de ^{18}F -FDG), então ela poderá utilizar recursos em outros produtos e não somente o flúor. Houve também flexibilização da comercialização, que irão competir com o IPEN”.

Edson Roman da Silva: “Vai haver uma nova situação, o IPEN estava sozinho nesse mercado, e agora ele deverá ter essa preocupação com

a competição, [...] a iniciativa privada vai colocar ciclotrons em São Paulo e outras regiões visando não somente o flúor”.

No questionário aplicado tivemos como resposta que 60% dos respondentes acreditam que o monopólio dificultava o aumento da demanda, e os outros 40% mostrou-se indiferente a essa questão.

6 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A ciência no avanço do conhecimento fornece os instrumentos ou a base necessária para buscar soluções aos problemas sociais, entendidos como problemas da humanidade nas suas mais diversas formas. Esse conhecimento é traduzido na forma de tecnologia, possibilitando a aplicação e utilização na sociedade. O processo de solucionar um problema de um modo novo utilizando o conhecimento da ciência é entendido como inovação tecnológica. A inovação, entretanto, não está limitada apenas aos aspectos técnicos da solução de um problema. Ela envolve também as questões humanas desse processo como a aceitação pela população como meio de solução viável, assim como o processo de comercialização do produto inovador, que é entendida como inserção eficaz desse produto no meio social. Essa inserção eficaz depende da aceitação que nem sempre pode ocorrer, apesar dos benefícios oferecidos pelo produto. Nesse ponto a força do paradigma torna-se visível, ou seja, o modelo aceito por uma comunidade seja ela científica ou não como vigente para solucionar problemas em um determinado momento. Certas soluções, ou inovações alheias ao paradigma seguido por essas comunidades, podem não ser aceitos de imediato, mesmo oferecendo soluções eficientes. Essas instâncias são tão necessárias quanto às questões técnicas, caso contrário, uma nova tecnologia não conseguirá alterar o modo como os problemas vinham sendo resolvidos, não havendo, portanto, inovação.

Esse processo de adoção ou ruptura em caso de substituição de uma tecnologia anterior, nem sempre ocorre de forma natural e contínua. Os agentes envolvidos no processo podem tanto facilitar ou dificultar essa adoção, considerando como agentes não somente as pessoas físicas e empresas, mas também as instituições legais e políticas em suas várias representações sejam elas físicas ou não.

O processo de inovação tecnológica promove a conexão entre a sociedade e a ciência, em uma relação de complementaridade e realimentação de processo de avanço tecnológico e social. Nem todos os agentes envolvidos nesse

processo comportam-se de modo similar durante a inovação tecnológica, havendo uma disparidade de comportamento por diversos motivos como econômicos e políticos. Uma empresa ou, no caso da área da saúde, um hospital, não está isenta desse processo de alteração tecnológica. Um hospital antes de adotar uma nova tecnologia pode desejar ter certeza da vantagem adicional ou aplicabilidade desse novo procedimento inovador. Por outro lado, hospitais que buscam competir na fronteira do conhecimento são mais propensos a adotar determinadas inovações como forma de vantagem competitiva mesmo que, no início da adoção, problemas estruturais internos e externos possam ocorrer sendo então mais tolerantes a esses problemas. Existe ainda a situação dos hospitais que, percebendo o aumento na adoção de um determinado procedimento tecnológico, sejam levados a participar dessa inovação em razão do número de pessoas que já participam ou estão aderindo a ela. Assim, a difusão de uma inovação pode ocorrer tanto por questões econômicas na busca da maximização dos recursos existentes, como por vantagem competitiva ou manutenção da posição da empresa no mercado. E mesmo que no momento inicial a tecnologia nascente não produza resultados econômicos satisfatórios, a capacidade de difusão entre os agentes do espaço social e sua penetrabilidade dentro desse espaço conduz à evolução de sua demanda.

Determinados agentes podem ser resistentes a esse processo de inovação em razão de possuírem serviços já estruturados em sistemas que tiveram um grande investimento financeiro no passado. Portanto, a troca no momento inicial pode não apresentar vantagens diretas, a não ser que a empresa esteja buscando competir no limite tecnológico ou atue de modo descentralizado em que suas unidades não criem serviços excludentes um dos outros. Esses grupos tidos como resistentes preocupados com a viabilidade da adoção, podem também representar a grande parcela dos agentes envolvidos na sociedade.

No caso de uma tecnologia de ruptura, ela tenderá a substituir o processo anterior e aqueles que fazem uso dele não serão tão propensos a adotar uma nova tecnologia, pelos motivos expostos anteriormente, antes que ela esteja consolidada no mercado. O mercado conta então com aquelas empresas que são propensas a adotar uma nova tecnologia, mesmo que ela não represente vantagens econômicas diretas num primeiro momento, empresas que esperam a consolidação ou mudança do paradigma antes de abandonarem paulatinamente

suas estruturas processuais vigentes, e aquelas que adotarão a tecnologia quando o mercado defini-la como padrão a ser seguido.

Essa difusão ou penetração de uma nova tecnologia cria alteração não somente nas empresas como os clientes também são participantes desse processo ao identificarem vantagens até então ausentes no modo como vinham buscando soluções para seus problemas. A difusão da tecnologia dos tomógrafos por emissão de pósitrons (*PET*) na cidade de São Paulo retrata essa situação. Os poucos hospitais que possuíam essa tecnologia, tornaram-se referência como portadores de um processo mais eficiente para o diagnóstico na medicina nuclear. Outros estados passaram a procurar por esse novo método diagnóstico e apesar da parcela atendida ser mínima em relação às necessidades sociais, o conhecimento da técnica se difundiu na área médica, seja através das divulgações em meios científicos com comprovações substanciais na mudança do gerenciamento médico, ou até mesmo divulgação na mídia jornalística.

Esse processo criou uma reestruturação social proporcional à dimensão de sua penetração e adoção. O IPEN, como único produtor do radioisótopo de meia-vida curta (^{18}F -FDG) utilizado nesses equipamentos, passou a planejar estratégias para atender a demanda pelo radiofármaco com o aumento do número de equipamentos nas regiões metropolitanas do Estado de São Paulo. Inicialmente imaginava-se como seria possível atender clínicas e hospitais num raio de até 100 km do IPEN, especialmente a cidade de Campinas que consome esse radiofármaco. O atendimento dos centros diagnósticos fora do Estado de São Paulo necessita uma logística de transporte aéreo – rodoviário, como no caso do Rio de Janeiro, em virtude da distância superior a 100 km (FIG. 6.21).

Apesar da produção do ^{18}F -FDG não ter sido planejada e estruturada para atender exclusivamente os equipamentos *PET*, foi através deles que a produção do radiofármaco aumentou e tende a aumentar nos próximos anos. Ocorre também, paralelamente, em decorrência dessa difusão tecnológica, a diminuição no uso das técnicas anteriores, como as câmaras de coincidência e *SPECT*.

A possibilidade de obtenção de imagens metabólicas e anatômicas no mesmo exame com o *PET/CT* em alguns hospitais de São Paulo acelerou esse processo de difusão tecnológica. A aplicabilidade dessa tecnologia no diagnóstico

superou o *PET* convencional e demais equipamentos de geração de imagem por emissão de pósitrons criando uma nova direção e padrão nesse mercado.

FIGURA 6.21 - Distância entre São Paulo, Campinas e Rio de Janeiro.

Fonte: Camargo (2005b)

Na FIG. 6.22 é mostrada a diminuição da distribuição de doses para uso em equipamentos do tipo Câmara de Coincidência e *SPECT*, e o aumento para uso no *PET* e *PET/CT*.

Apesar das expectativas serem otimistas no uso dessa tecnologia, o investimento deve ser considerado com cautela devido aos altos custos envolvidos no processo. É importante para o gerenciamento eficiente dos investimentos, tanto em equipamentos quanto em infra-estrutura, levar em consideração a necessidade de um mercado devidamente estruturado contendo fontes pagadoras, consumidores e profissionais da saúde.

Os investimentos podem mostrar-se inviáveis sem uma estratégia de negócios por parte das empresas. A existência do equipamento por si só não garante o retorno do investimento. Deve haver um reconhecimento do valor adicional dentro da área de atuação, nesse caso, do hospital. Muitos hospitais

que utilizam da técnica tem-se beneficiado da relação de complementaridade entre os serviços oferecidos, assim hospitais com vocação oncológica conseguem manter uma demanda interna de pacientes para o uso no *PET*.

FIGURA 6.22 – Distribuição das doses de ^{18}F -FDG por tipo de equipamento.

No caso do Brasil, conhecer a real dimensão do mercado local é um fator fundamental para decisão desse investimento, pois diferente do que ocorre no município de São Paulo, onde as instalações já estão presentes e estruturadas na medicina nuclear, nas demais regiões essa estrutura poderá não apresentar ganhos de escala tão imediatos, em virtude desse alto investimento inicial e da falta de regulamentação de pagamentos pelo mercado de saúde, pelo menos nesse estágio inicial. Os centros diagnósticos enfrentam problemas também se decidirem investir na tecnologia anterior que não é a melhor solução e deve também ter uma avaliação cuidadosa em virtude das rupturas tecnológicas causadas pelo *PET*, especialmente *PET/CT*. Apesar de haver uma oferta de equipamento usados dessa tecnologia anterior (Gama-Câmara, *SPECT* e até mesmo *PET*) com preço atrativo, novos competidores detendo a tecnologia de

ponta poderão inviabilizar os investimentos feitos. Essas tecnologias anteriores também podem ser distantes das tendências tecnológicas (*PACS*, visualização 3D, imagem metabólica e anatômica no mesmo exame), requerendo um novo investimento num curto espaço de tempo.

A mudança tecnológica também abre novas oportunidades e desafios para as empresas produtoras. O IPEN e o IEN são responsáveis pelo fornecimento do radiofármaco ^{18}F -FDG, considerando a região foco desta pesquisa, o IPEN nesse momento é capaz de suprir as demandas de mercado, em razão dos investimentos realizados em 2005 e em realização em 2006.

As discussões sobre a criação da Empresa Brasileira de Radiofármacos, surgem como resposta para atender rapidamente as novas configurações do mercado de radiofármacos. Que sob o caráter de empresa, acredita ser capaz de responder mais ativamente as demandas futuras.

Atualmente os ciclotrons disponíveis (TAB. 6.12) são operados por Institutos ligados à Comissão Nacional de Energia Nuclear - CNEN.

TABELA 6.12 - Ciclotrons Disponíveis Atualmente

Local	Potência	Data da Instalação
IEN-RJ ¹	24 MeV	1978
IPEN-SP ²	24 MeV	1979
IPEN-SP	30 MeV	1998
IEN-RJ	11 MeV	2003

Fonte: Adaptado de Camargo (2005b)

Novos equipamentos ciclotrons estão sendo instalados em outras regiões do país como Belo Horizonte (Minas Gerais) e no Recife (Pernambuco). Isso proporcionará uma descentralização da produção que hoje esta fortemente estruturada na região Sudeste do país. Entretanto essas regiões ainda terão o desafio de estruturar um mercado consumidor do radiofármaco (FIG. 6.42).

Ainda não existe uma formatação definitiva sobre a relação da CNEN e da Empresa Brasileira de Radiofármacos, mas a instalação dos novos ciclotrons é um passo importante para fomentar investimentos privados que irão gerar a demanda de radiofármacos fora da região sudeste.

¹ Ciclotron desativado

² Esse ciclotron está desativado e no lugar dele um novo será instalado para a produção dedicada de ^{18}F -FDG.

FIGURA 6.23 – Ciclotrons Instalados e possíveis locais para novas instalações.

Fonte: Adaptado de Camargo (2005b)

A recente resolução que altera a constituição federal quanto à produção e comercialização de radioisótopos de meia-vida curta deverá trazer um espalhamento da tecnologia mais rapidamente. Grandes laboratórios podem enxergar o mercado brasileiro como um mercado promissor no futuro, havendo então investimentos em ciclotrons nas principais capitais do país, especialmente em Curitiba e Porto Alegre que possuem hospitais com grande investimento tecnológico.

Com a dinamização desse mercado, novos produtos de medicina nuclear poderão ser ofertados pela iniciativa privada. As empresas até então produtoras dos radiofármacos, principalmente o IPEN, terão o desafio de responder rapidamente e competir com a iniciativa privada, caso desejem participar comercialmente, ou poderá haver um diálogo na tentativa de atuar como centro de pesquisa em parceria com a iniciativa privada. Não existem ainda certezas sobre as ações futuras desse mercado, mas percebemos que a comercialização de radiofármacos deverá aumentar.

Caso as tendências ocorridas em países como Estados Unidos e Japão se repitam no Brasil, a cobertura por parte dos planos de saúde deverá ser o grande responsável pelo aumento do uso desse método diagnóstico, e consequentemente da demanda do ^{18}F -FDG. A instalação dos equipamentos PET/CT nos hospitais Beneficência Portuguesa e Hospital do Câncer, que respectivamente possuem 60%³ e 67%⁴ do seu atendimento dedicado ao SUS, podem acelerar o processo de cobertura do exame.

A utilização do ^{18}F -FDG no mercado brasileiro ainda é muito restrita. O faturamento do ^{18}F -FDG previsto para o Brasil em 2006 é aproximadamente 1% do valor faturado em 2004 no mercado norte-americano. Os grupos pesquisados reconhecem essa limitação e sua utilização em níveis muito baixos no Brasil. Observa-se que em razão disso os ganhos reconhecidos ainda estão muito aquém do esperado, pois somente na melhoria do diagnóstico houve uma concordância expressiva. Os demais fatores como substituição de outras técnicas de imagem, melhoria na evolução clínica e custo-benefício, foram tidos como mais ou menos, ou seja, não houve uma forte expressão positiva nesses pontos. Uma questão que poderia causar dúvida é o fato de se estar incluindo uma câmara de coincidência na pesquisa, no entanto, os resultados não foram alterados. Os centros também são muito dependentes da demanda interna; como a grande maioria dos exames realizados são para apoio diagnóstico na oncologia os hospitais que possuem serviço oncológico próprio tendem a beneficiar-se na geração de demanda interna.

Não foi verificada uma concordância negativa nos itens pesquisados, assim considera-se que por estar num estágio inicial, o uso restrito da técnica não forneceu domesticamente os mesmos resultados observados no exterior, com exceção da melhoria no diagnóstico e mudança de conduta.

³ A sociedade tem por objeto o atendimento hospitalar de pacientes de todos os níveis econômicos e sociais, sem qualquer tipo de distinção, e na condição de entidade beneficente e filantrópica mantém leitos e serviços hospitalares para uso público, sendo 60% deles aos pacientes do SUS - Sistema Único de Saúde.

Disponível em: <http://www.beneficencia.org.br/index_aboutus.htm>. Acesso em: 20 fev. 2006.

⁴ No hospital do Câncer em São Paulo, o número total de pacientes atendidos no período de 2004 foi de 570.830, sendo 66,66%, ou seja, 380.506 (em 2003 foi de 623.957, sendo 69,49%, ou seja, 433.582) decorrentes de convênio firmado com o Sistema Único de Saúde – SUS.

Disponível em: <<http://www.hcanc.org.br/outrasinfs/pdfs/balanco2004.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2006.

Não foi detectada que o *PET* esteja substituindo outros diagnósticos na região pesquisada. A existência de serviços de diagnóstico consolidados, tem suprido as necessidades com custos menores. O *PET* adiciona novas informações cruciais, mas a técnica não esta plenamente para substituir outros exames nesse momento.

O avanço tecnológico da imagem metabólica vem tendo destaque e o diagnóstico e terapia na medicina nuclear deverão crescer, acompanhando as tendências do mercado internacional.

O mercado internacional tem experimentado uma tendência de queda no preço da dose do ^{18}F -FDG dos Estados Unidos, o preço por dose tem sido entre US\$ 220 e US\$ 330, mas a tendência é ficar entre US\$ 200 e US\$ 250 (Silva, 2006). Essa realidade poderá se repetir no Brasil com a entrada de novos competidores, e o IPEN deverá estar preparado para rever sua política de preços para o ^{18}F -FDG, que com a valorização do real em 2005, fez com que o preço por dose ficasse em torno de US\$ 350⁵, acima da média praticada no mercado internacional.

As iniciativas privadas, especialmente as grandes empresas da área médica, estão comprando empresas de radiofármacos, visualizando um mercado promissor. Isso deverá trazer um mercado de grande competição que com a recente flexibilização da comercialização de radiofármacos, exigirá das empresas nacionais uma rápida resposta para atender as demandas do mercado, bem como no desenvolvimento de pesquisas para novas tecnologias.

⁵ Considerando 1 US\$ = R\$ 2,25

7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

“The real voyage of discovery consists not in seeking new landscapes but in having new eyes”¹.

As conclusões desse trabalho quanto à demanda do radiofármaco ^{18}F -FDG nas regiões metropolitanas do Estado de São Paulo e áreas adjacentes foram baseadas tanto na literatura quanto na pesquisa de campo realizada.

Partimos de uma abordagem mais ampla sobre a tecnologia e inovação tecnológica e seu impacto na sociedade que serviram de subsídio teórico para avaliar as mudanças ocorridas na área de diagnóstico por imagem e do diagnóstico através do *PET*. Nas questões de caráter específico, fizemos uso da pesquisa de campo para coletar informações indisponíveis na literatura, em virtude da atualidade do tema. Durante a realização dessa pesquisa várias mudanças no mercado de radiofármacos aconteceram no Brasil, e algumas dessas mudanças ofereceram respostas sobre a situação do mercado, enquanto que outras criaram novas perguntas sobre como será esse mercado nos próximos anos.

Com relação à adoção dos procedimentos ou uso do radiofármaco 2-Flúor-2dioxi-D-Glicose – ^{18}F -FDG concluímos que:

- Tem havido um crescimento no uso da medicina nuclear tanto no mercado internacional quanto nacional. O uso de radioisótopos para diagnósticos tem crescido e as expectativas de crescimento para radioisótopos de terapia também são otimistas. Estima-se que no mercado norte americano o ^{18}F -FDG chegue em 3,2 milhões de dólares de faturamento em 2010, apesar da redução no preço da dose. O preço do ^{18}F -FDG também vem diminuindo no mercado internacional, enquanto que o volume de procedimentos aumenta. No Brasil, o faturamento dos radiofármacos é 1% (US\$ 20 milhões) do

¹ Marcel Proust (1871 - 1922)

valor do mercado norte americano, com uma população apenas 38% menor. Esse mercado como um todo deverá crescer nos próximos anos no Brasil.

- O uso do ^{18}F -FDG nos diagnósticos através do *PET* e *PET/CT* apresenta vantagens significativas em relação aos diagnósticos anatômicos como a tomografia computadorizada;
- Os procedimentos diagnósticos utilizando o ^{18}F -FDG deverão crescer nos próximos anos, especialmente para uso nos equipamentos do tipo *PET/CT*;
- O diagnóstico para oncologia (92,5%) consiste na maioria dos exames que utilizam ^{18}F -FDG no *PET* e *PET/CT*, isso tem feito com que os hospitais que possuem serviço oncológicos tenham maior capacidade de gerar exames do que aqueles que não possuem esse tipo de serviço.
- O uso do ^{18}F -FDG no *PET* e *PET/CT* para estudos neurológicos (5%) e cardiológicos (2,25%) tem sido pequeno, apesar de dois equipamentos *PET* estarem instalados em hospitais com especialidade cardiológica. Espera-se um crescimento no uso cardiológico no mercado internacional, porém ainda não identificamos um crescimento significativo no Brasil nessa pesquisa;
- No caso da cardiologia, o uso do ^{18}F -FDG não deve substituir outras modalidades diagnósticas, e sim complementa-las, como alternativa para casos complexos e que podem gerar dúvidas quanto a conduta clínica;
- Os usos de equipamentos *SPECT* e Câmara de Coincidência vêm perdendo espaço no mercado, com consolidação do *PET/CT*, que oferece melhores informações diagnósticas com um melhor custo – benefício, pois o preço da dose do ^{18}F -FDG é a mesma para ambos os equipamentos.

Em resposta à questão da estrutura do mercado e as dificuldades que este deverá enfrentar quando se considera o aumento da demanda do radiofármacos ^{18}F -FDG concluímos que:

- O fornecimento do radiofármaco ^{18}F -FDG superou as dimensões esperadas. O IPEN reformulou sua estratégia de produção para atender uma demanda crescente, inclusive fora do raio de 100 km inicialmente planejado;
- A instalação de ciclotrons para fabricação de radiofármacos em Belo Horizonte e no Recife, deverá contribuir num primeiro momento para a difusão dessa tecnologia fora das regiões Sudeste e Sul, fomentando o desenvolvimento de estruturas diagnósticas que utilizem o ^{18}F -FDG;
- Uma empresa nesse momento denominada como Empresa Brasileira de Radiofármacos está sendo estruturada para atender uma demanda crescente dos novos diagnósticos de medicina nuclear, seguindo uma tendência verificada no mercado internacional.

A aquisição do *PET/CT* pelos hospitais Beneficência Portuguesa e Hospital do Câncer, deverá aumentar o acesso a essa tecnologia. Por atenderem predominantemente o SUS (em torno de 60%), isso poderá incentivar a inclusão do exame na tabela de reembolso público e com isso deverá haver uma expansão do número de procedimentos realizados.

- O preço da dose do ^{18}F -FDG vem caindo no mercado internacional e o mesmo deverá acontecer no Brasil, isso poderá difundir o uso do ^{18}F -FDG mais facilmente, com uma maior relação custo - benefício obtido com a técnica;
- A emenda constitucional que permite a produção e comercialização dos radioisótopos de meia vida curta deverá atrair o interesse na iniciativa privada para esse setor, e com isso novos centros produtores de radiofármacos poderão surgir nos próximos anos;
- Os investimentos realizados em 2005 e os que serão realizados em 2006 aumentarão significativamente a oferta do radiofármaco tanto para a região de São Paulo, como para outras regiões atendidas através de logística rodo-aérea. A produção para a região Sudeste e Sul terá maiores garantias com a instalação do novo ciclotron do IPEN. Porém novos radiofármacos também poderão ser demandados pelo

mercado e o IPEN deverá estar preparado para atender essa demanda, caso seja essa sua estratégia.

Identificamos alguns pontos que poderão ser alvos de estudos futuros, por requererem uma investigação mais profunda. Entre esses pontos estão:

- Quais são as reais economias obtidas com os diagnósticos que utilizam o ^{18}F -FDG no Brasil;
- Como poderá ser estruturada a produção de novos radioisótopos tanto de diagnóstico quanto de terapia, e como essa estruturação poderá ser inserida na sociedade brasileira.

A medicina nuclear e o diagnóstico através de imagem molecular vem ganhando destaque na sociedade. As divulgações tanto para os especialistas e o público leigo estão trazendo mais transparência e aumentando o interesse para essas técnicas diagnósticas. Uma nova área começa a ser criada no Brasil, e junto com ela surgem oportunidades e desafios. Novas pesquisas são necessárias para elucidar questões ainda nebulosas e trazer novas perspectivas tanto para o uso futuro do ^{18}F -FDG quanto de outros radioisótopos, sejam eles de diagnóstico ou terapia.

APÊNDICE A – Questionário de Pesquisa

Questão 1

Qual o equipamento que o Sr. faz uso?

- ☐ Câmara de Coincidência
☐ SPECT
☐ PET
☐ PET/CT
☐ Outro

Questão 2

Quantos exames com FDG o departamento do Sr.(a) realiza em média mensalmente ?

_____ exames / mês

Questão 3

A procura por esse tipo de serviço (exame) vem aumentando?

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente

Questão 4

O Sr. (a) poderia tentar precisar o quanto representa esse crescimento ?

_____ % ao Mês

Questão 5

Após os exames terem sido realizado com o FDG, houve mudança na conduta médica?

- ☐ Sim ☐ Não

Caso afirmativo, seria possível indicar percentualmente essa mudança ?

_____ % dos casos ocorre mudança na conduta médica.

- ☐ Não tenho essa informação

Questão 6

Nos exames realizados com o FDG, foram detectadas lesões que não haviam sido identificadas em exames anteriores?

- ☐ Sim ☐ Não

Caso afirmativo, seria possível indicar percentualmente essa ocorrência?

____% dos casos.

☐ Não tenho essa informação

Questão 7

Os exames realizados com o FDG evitaram a realização de mais exames de outra modalidade ou novos testes?

☐ Sim ☐ Não

Se sim, qual a proporção de casos em que isso ocorre ?

____% dos casos.

☐ Não tenho essa informação

Questão 8

Os pacientes costumam vir encaminhados do (origem dos pacientes):

____% do próprio hospital

____% de hospitais de grande São Paulo

____% de hospitais da região de Campinas

____% de hospitais da baixada Santista

____% de hospitais do Vale do Paraíba

____% de hospitais do interior do estado (excluindo as regiões citadas acima)

____% de outros estados do Brasil.

Questão 9

Os exames realizados são pagos de que forma ?

____ % dos casos são particulares

____ % convênios e seguro saúde

____ % SUS

____ % outros (incluindo filantropia, cortesia, etc)

Questão 10

A utilização no FDG no **mundo** é

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

A utilização do FDG no **Brasil** é

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Na sua opinião quais os motivos para isso?

Questão 11

Nos exames realizados como poderia ser distribuído atualmente a uso desse radioisótopo ?

- _____ % Oncologia
 _____ % Neurologia
 _____ % Cardiologia
 _____ % Inflamação/infecção
 _____ % outros (favor especificar)

Questão 12

Qual tem sido a utilização do FDG para as patologias **oncológicas** abaixo.

i. Tumores Cerebrais

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Não Sei ☐

ii. Câncer de Mama

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Não Sei ☐

iii. Câncer Colorectal

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Não Sei ☐

iv. Câncer de Cabeça e Pescoço

1 ☐ Nada	2 ☐ Muito Pouco Utilizado	3 ☐ Mais ou Menos Utilizado	4 ☐ Bastante Utilizado	5 ☐ Extremamente Utilizado
------------------------------------	---	---	--	--

Não Sei ☐**v. Câncer de Pulmão**

1 ☐ Nada	2 ☐ Muito Pouco Utilizado	3 ☐ Mais ou Menos Utilizado	4 ☐ Bastante Utilizado	5 ☐ Extremamente Utilizado
------------------------------------	---	---	--	--

Não Sei ☐**vi. Linfoma**

1 ☐ Nada	2 ☐ Muito Pouco Utilizado	3 ☐ Mais ou Menos Utilizado	4 ☐ Bastante Utilizado	5 ☐ Extremamente Utilizado
------------------------------------	---	---	--	--

Não Sei ☐**Questão 13**Qual tem sido a utilização do FDG para as patologias **neurológicas** abaixo.**i. Mal de Alzheimer**

1 ☐ Nada	2 ☐ Muito Pouco Utilizado	3 ☐ Mais ou Menos Utilizado	4 ☐ Bastante Utilizado	5 ☐ Extremamente Utilizado
------------------------------------	---	---	--	--

Não Sei ☐**ii. Mal de Parkinson**

1 ☐ Nada	2 ☐ Muito Pouco Utilizado	3 ☐ Mais ou Menos Utilizado	4 ☐ Bastante Utilizado	5 ☐ Extremamente Utilizado
------------------------------------	---	---	--	--

Não Sei ☐**iii. Infarto (AVC)**

1 ☐ Nada	2 ☐ Muito Pouco Utilizado	3 ☐ Mais ou Menos Utilizado	4 ☐ Bastante Utilizado	5 ☐ Extremamente Utilizado
------------------------------------	---	---	--	--

Não Sei ☐

iv. Outras doenças

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Exemplo outras doenças: _____

Não Sei ☐

Questão 14

Qual tem sido a utilização do FDG para as patologias **cardiológicas** abaixo.

i. Perfusão do Miocárdio

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Não Sei ☐

ii. Viabilidade do Tecido (revascularização)

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco Utilizado	Mais ou Menos Utilizado	Bastante Utilizado	Extremamente Utilizado

Não Sei ☐

Questão 15

Nos itens abaixo, o uso do FDG afeta de que forma os itens abaixo?

i. Melhoria do diagnóstico

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente

ii. Substituição de outras modalidades de diagnóstico

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente

iii. Mudança na conduta do tratamento

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente

iv. Melhoria na evolução clínica

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente

v. Melhoria do Custo-Benefício do tratamento

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Nada	Muito Pouco	Mais ou Menos	Bastante	Extremamente

Questão 16

“O monopólio dos radioisótopos de meia-vida curta dificulta o aumento de demanda desse radioisótopo”.

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Discordo Plenamente	Discordo	Indiferente	Concordo	Concordo Plenamente

Questão 17

“Os exames que utilizam o FDG irão aumentar nos próximos anos, especialmente na cidade de São Paulo e áreas próximas”.

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Discordo Plenamente	Discordo	Indiferente	Concordo	Concordo Plenamente

Questão 18

“O preço total do exame é um dos principais fatores que impede o crescimento dos diagnósticos que utilizam o FDG”.

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Discordo Plenamente	Discordo	Indiferente	Concordo	Concordo Plenamente

Questão 19

“A falta de cobertura por parte dos planos de saúde é um dos principais fatores que impede o crescimento dos diagnósticos que utilizam o FDG”.

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Discordo Plenamente	Discordo	Indiferente	Concordo	Concordo Plenamente

Questão 20

“Existe falta integração entre as especialidades médicas (cardiologia, oncologia, neurologia) e a medicina nuclear, e isso dificulta a demanda de exames nucleares”.

1 ☐	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐
Discordo Plenamente	Discordo	Indiferente	Concordo	Concordo Plenamente

APÊNDICE B – Roteiro de Entrevista

As entrevistas foram conduzidas de forma semi-estruturada. O roteiro seguido consiste de perguntas abertas, ou seja, o entrevistado pode expressar seu ponto de vista e sentimentos nas suas próprias palavras. Antes do início foram explicados o motivo da pesquisa, os assuntos que seriam abordados e como a pesquisa seria usada. Muitos participantes adicionaram informações e opiniões valiosas, que não estavam previstas no roteiro, pois sua função foi ser um guia apenas.

Entrevista Semi-Estruturada

Apresentação

Comentários sobre os objetivos da pesquisa e informações sobre a entrevista

- 1) Por gentileza faça uma breve apresentação (atividades exercidas na empresa, experiências anteriores, tempo de atuação nesse mercado etc)

MERCADO BRASILEIRO

- 2) Comente sobre o mercado da medicina nuclear no Brasil, isso do ponto de vista empresarial.
- 3) Como tem sido o desenvolvimento desse mercado nos últimos cinco anos? E o que se espera para os próximos cinco anos?
- 4) Quais as principais dificuldades a serem enfrentadas dentro do mercado Brasileiro na medicina nuclear?

PET/CT

- 5) Quais as diferenças entre o mercado Brasileiro e o mercado internacional?
- 6) Como o mercado de *PET/CT* se desenvolveu e esta se desenvolvendo no Brasil?
- 7) Quais as tendências esperadas? O mercado Brasileiro tende a acompanhar o mercado internacional?

Conclusão da Entrevista

8) O Senhor gostaria de acrescentar alguma informação que ficou faltando ou até mesmo uma nova informação que foi abordada anteriormente?

APÊNDICE C – Ciclotron para produção de radioisótopos de meia-vida curta.

A estrutura do ciclotron é composta de dois eletrodos isolados em forma de “D” dentro de uma câmara de vácuo, que sofre a influência de um campo magnético criado pelo eletroímã. Os dois eletrodos estão conectados a uma fonte de alta frequência (oscilador de radiofrequência), que estabelece o campo elétrico entre os eletroímãs. No instante em que uma partícula com carga entra em movimento uniforme através do campo magnético, também uniforme, perpendicular à direção de seu movimento, as forças magnéticas fazem com que a nova trajetória da partícula seja circular. Ao passar pelo espaço entre os eletrodos a partícula é acelerada a cada passagem, resultando em um aumento do raio, devido sua maior energização. Dessa forma, os íons produzidos por uma fonte de íons, no centro da câmara e, sob a ação dos campos elétricos e magnéticos, fazem com que os íons tenham uma trajetória em forma de espiral (figuras A.24 e A.25), levando-os do centro até a saída dos eletrodos. Ao sair a partícula é ajustada por meio de lentes para correção do foco, a fim de maximizar a acuidade no acerto do alvo.

FIGURA A.24 – Frequência do Ciclotron (Nave, 2005).

O ciclotron foi desenvolvido em 1929 por Ernest Lawrence, que o utilizou em experimentos com partículas com mais de 1MeV. Dentre as vantagens estava superar as limitações impostas pelos acelerados lineares, que funcionam acelerando partículas por intermédio de um tubo com vácuo e uma serie de eletrodos cilíndricos que oscilam mudando de polaridade, entretanto na época do desenvolvimento dos ciclotrons esses acelerados não contavam com ondas de radio de alta frequência, limitação que foi superada posteriormente nos acelerados lineares.

FIGURA A.25 - Esquema do Ciclotron (Nave, 2005).

Os radioisótopos produzidos através dos ciclotrons são adequados para serem utilizados no diagnóstico por intermédio de tomógrafos que geram imagem por aniquilação de pósitrons como o SPECT e *PET* (para maiores detalhes sobre o *PET* ver apêndice A). Uma vez que são pobres em nêutrons oferecem uma dose baixa de radiação aos pacientes.

TABELA A.13 - Uso de Ciclotrons para produção de radionuclídeos

Classificação	Características	Energia (MeV)	Principais Radionuclídeos produzidos
Nível I	Partícula Simples (d)	< 4	^{15}O
Nível II	Partícula Simples (p)	≤ 12	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F

Classificação	Características	Energia (MeV)	Principais Radionuclídeos produzidos
Nível III	Simples ou duas partículas (p, d)	≤ 20	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{86}Y , ^{124}I (^{123}I , ^{67}Ga , ^{111}In)
Nível IV	Simples ou múltiplas partículas (p,d, ^3He , ^4He)	≤ 40	^{38}K , ^{73}Se , $^{75-77}\text{Br}$, ^{123}I , ^{81}Rb (^{81}Kr), ^{67}Ga , ^{111}In , ^{201}Tl , ^{22}Na , ^{57}Co , ^{44}Ti , ^{68}Ge , ^{72}As , ^{140}Nd
Nível V	Simples ou múltiplas partículas (p,d, ^3He , ^4He)	≤ 100	^{28}Mg , ^{72}Se , ^{82}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{123}I
Nível VI	Partícula Simples (p)	≥ 100	^{68}Cu , ^{68}Ge , ^{82}Sr .

Fonte – Quaim (2001)

O menor ciclotron acelera apenas dêutrons até 3.7 MeV abaixo do limite de quebra, é utilizando exclusivamente em hospitais para produção de ^{15}O através do processo $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})$. Os ciclotrons do nível II, são equipamentos para aceleração de prótons com energia de 11 ou 12 MeV, são capazes de produzir os quatro maiores emissores de pósitrons (β^+), ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , entretanto a falta de um feixe emissor de dêuteron é desvantajoso para a produção do ^{15}O . Os ciclotrons de nível III é um equipamento de duas partículas com $E_p \leq 20$ MeV e $E_d \leq 10$ MeV, é o mais adequado para a produção de radionuclídeos para serem utilizados em PET, conforme TAB. A.13. Os métodos mais comuns para produção de ^{18}F estão apresentados na tabela A.14.

Tabela A.14 - Métodos comuns para produção de partículas emissoras de pósitrons

Nuclídeo	$T_{1/2}$ (min)	Modo de Decaimento	Processo de Produção	Faixa de Energia (MeV)	Thick Target Yield (MBq/ μA h)	Alvo	In-Target Production
^{11}C	20.4	β^+ (99.8) EC (0.2)	$^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)$	13→3	3820	$\text{N}_2(\text{O}_2)$	^{11}C , $^{11}\text{CO}_2$

Nuclídeo	$T_{1/2}$ (min)	Modo de Decaimento	Processo de Produção	Faixa de Energia (MeV)	Thick Target Yield (MBq/ μ A h)	Alvo	In-Target Production
^{13}N	10.0	β^+ (100)	$^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)$	16 $\rightarrow$ 7	1665	H_2^{16}O	$^{13}\text{NO}_2^-$, $^{13}\text{NO}_3^-$
^{15}O	2.0	β^+ (99.9) EC(0.1)	$^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})$ $^{15}\text{N}(\text{p}, \text{n})$	8 $\rightarrow$ 0 10 $\rightarrow$ 0	2368 2220	$\text{N}_2(\text{O}_2)$ $\text{N}_2(\text{O}_2)$	^{15}OO , ^{15}OO
^{18}F	109.6	β^+ (97) EC (3)	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})$ $^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)$	16 $\rightarrow$ 3 14 $\rightarrow$ 0	3893 1110	H_2^{18}O $^{18}\text{O}_2/(\text{F}_2)$ $\text{Ne}(\text{F}_2)$	$^{18}\text{F}_{\text{aq}}^-$, $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$

Fonte – Qaim (2003)

Um exemplo extremo da produção, separação do radionuclídeo e marcação com um componente orgânico é o ^{15}O com meia-vida de 2 minutos (TAB. A.14), que é utilizado na sua forma simples de $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ para estudar o metabolismo no cérebro ou senão na forma $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ para o estudo do fluxo sanguínea. O oxigênio-15 marcado com *n*-butanol é também utilizado para estudar o fluxo sanguíneo cerebral (Qaim, 2004).

Conforme Qaim (2004) o ^{18}F tornou-se o radionuclídeo padrão para os tomógrafos por aniquilação de pósitrons, pois com sua vida útil de aproximadamente 110 minutos (TAB. A.15) permite sínteses e aplicações mais elaboradas, possibilitando também a produção do radioisótopo fora do centro consumidor, que no caso seriam os hospitais e clínicas.

TABELA A.15 - Propriedades nucleares do ^{18}F

Meia-Vida	109,7 min
Decaimento	β^+ (97%), EC (3%)
E β^+ máxima	0,635 MeV
Alcance Máximo	2,4 mm (H_2O)
Atividade Específica Máxima	1,7 x 10 ⁶ Ci/mmol

Com o aumento do uso de ^{18}F -FDG, As instalações desses equipamentos vêm aumentando ano a ano, conforme a agencia de energia nuclear internacional (IAEA) (FIG. A.26).

FIGURA A.26 - Número de ciclotrons instalados por ano (1972-2001*).

A maior utilização tem sido na produção do radioisótopo ^{18}F -FDG, conforme apresentado nas figuras A.27 e A.28.

FIGURA A.27 - Distribuição dos radioisótopos produzidos pelos respondentes do questionário da IAEA (IAEA).

FIGURA A.28 - Porcentagem do uso de um determinado componente (IAEA, 2001).

APÊNDICE D – Evolução histórica dos tomógrafos por emissão de pósitrons (PET)

Evento	Principais acontecimentos
Início do uso de pósitrons na medicina	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="687 454 1447 544">• Descobrimiento dos radioisótopos emissores de pósitrons nos anos 30 <li data-bbox="687 651 1447 965">• William Sweet no Massachussetes General Hospital (MGH) em 1951 relata a primeira aplicação em medicina em artigo no New England Journal of Medicine em 1951 com o título de <i>The use of nuclear disintegration in diagnosis and treatment of brain tumors</i>. <li data-bbox="687 1072 1447 1218">• Em 1951 Wrenn et al. descreveram e publicaram um estudo sobre o uso da aniquilação de pósitrons na revista <i>Science</i>. <li data-bbox="687 1326 1447 1527">• Em 1963, David Kuhl e Roy Edwards atuando no desenvolvimento de técnicas de reconstrução de imagens utilizam algoritmo com o princípio do <i>superimposition of back-projections</i>. <li data-bbox="687 1635 1447 2000">• Publicação do artigo de Ambrose sobre o primeiro uso dos raios-X CT no British Journal of Radiology em 1973, utilizando o tomógrafo computadorizado desenvolvido por G. N. Hounsfield realização que lhe valeu o prêmio Nobel em 1979 juntamente com Cormack pelo desenvolvimento do tomógrafo computadorizado.

Evento	Principais acontecimentos
	<ul style="list-style-type: none"> Em 1973 Roberston do Brookhaven National Laboratoy construiu o primeiro tomógrafo circular, entretanto devido a falta de correção na atenuação e um algoritmo adequado para reconstrução de imagens foi impossível obter uma reconstrução <i>cross-section</i> esse tomógrafo com 32 detectores circulares foi então transferido para o Montreal Neurological Institute onde Chris Thompson, Lucas Yamato e Ernst Myer completaram a construção na segunda metade da década de setenta.
O início do <i>PET</i> moderno (1973)	<ul style="list-style-type: none"> Em 1973, Michael E. Phelps da Universidade de Washington construía o primeiro <i>PET</i> tomógrafo, chamado então de <i>PETT I</i> uma abreviatura de <i>Positron Emission Transaxial Tomography</i>, assim como a equipe de Brokhaven os resultados não foram satisfatórios. Michael E. Phelps e Edward Hoffman juntamente com uma equipe do EG&G ORTEC¹ que era uma empresa <i>spin-off</i> do Oak Ridge National Laboratory² composta por James Kelly Milam, Charles W. Williams, Terry D. Douglas e Ronald Nutt trabalhariam com base em um modelo com arranjo hexagonal de 24 detectores de NaI (TI) com detecção por coincidência, atenuação de correção e um algoritmo adequado. Início da construção do <i>PETT II</i> em dezembro de 1973, com os primeiros exames em janeiro de 1974.

¹ EG&G ORTEC. Disponível em: <<http://www.ortec-online.com/>>. Acesso em: 05 out. 2005.

² Oak Ridge National Laboratory. Disponível em: <<http://www.ornl.gov/>>. Acesso em: 05 out. 2005.

Evento	Principais acontecimentos
<p>O primeiro tomógrafo <i>PET</i> para seres humanos (1974)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>PET</i> III³ começava a ser desenvolvido para estudos em seres humanos em 1974 na Universidade de Washington, esse equipamento contava com o dobro de detectores do modelo anteriores e as primeiras imagens de fluxo sanguíneo, oxigênio e metabolismo de glicose e flúor 18 no exame de ossos seriam obtidas a utilizando o algoritmo <i>filtered backprojections</i>. • O <i>PETT</i> II e <i>PET</i> III possuíam um arranjo de 24 e 48 detectores circulares respectivamente com diâmetro de 50 mm, em 1999, um tomógrafo de alta resolução possuía em torno de 120.000 elementos de detecção medindo 2 mm por 2 mm. • A primeira versão comercial do <i>PET</i> foi desenvolvida pela EG&G ORTEC com colaboração de Phelps e Hoffman e era uma versão do <i>PET</i> III, comercializado com o nome de ECAT II (<i>emission computed axial tomography</i>) utilizando 96 cristais de NaI(Tl) com diâmetro de 3.75 mm, acoplado possuía um microcomputador PDP 11 (<i>Programmed Data Processor model 11</i>) desenvolvido pela DEC (<i>digital equipment corporation</i>) com 32 Kb de memória e foi vendido por US\$ 600.000 o que ajustado à inflação equivaleria a US\$ 2.000.000 em 2001. • O primeiro ECAT foi instalado na Universidade da Califórnia em Los Angeles (UCLA) em 1976. • Em 1977, Erikson L. que trabalhava com Cho

³ O nome *PETT* foi reduzido para *PET*, pois não era apenas no plano que as imagens poderiam ser reconstruídas (Nutt, 1999).

Evento	Principais acontecimentos
	<p>Z.H. na UCLA retorna para Estocolmo e começa a projetar tomógrafos para a Scanditronix, que tornaria a principal concorrente da EG&G ORTEC na Europa durante a década de 80. A Scanditronix⁴ foi fundada em 1965 e comprada pela IBA em 1999, Ion Beam Applications, ambas empresas tiveram um papel importante no desenvolvimento dos ciclotrons.</p>
<p>Descoberta do cintilador BGO (<i>Bismuth-Germanate</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durante a década de setenta o detector utilizado nos equipamentos <i>PET</i> foi o NaI(Tl), porém possuía baixa densidade e limitação da eficiência para altas energias como 511 KeV de emissão gama. Sendo então substituído por um material conhecido como <i>Bismuth-Germanate</i> (BGO). Aproximadamente 600 <i>PET</i> com BGO foram produzidos desde sua introdução. • Durante essa época a TCC (<i>The Cyclotron Corporation</i>) e a Scanditronix eram os principais fornecedores de ciclotrons para pesquisa, e a ORTEC e TCC eram as primeiras companhias fabricante de <i>PET</i>, porém a Scanditronix entraria nesse mercado em 1981 com tomógrafos utilizando cintiladores BGO.
<p>Sintetização do FDG (1976-1980)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • As primeiras imagens de <i>PET</i> foram obtidas utilizando o ¹¹C-glicose, ¹⁵O água e ¹³N amônia. Porém a melhor imagem molecular foi obtida através do ¹⁴C-deoxiglicose, desenvolvida por Lou Sokoloff e colaboradores.

⁴ Scanditronix. Disponível em: <<http://www.scxmedical.se/index2.htm>>. Acesso em 05 out. 2005.

Evento	Principais acontecimentos
	<ul style="list-style-type: none"> • O primeiro exame com <i>PET</i> utilizando o Fluorodeoxiglicose foi realizado na Universidade da Califórnia em Los Angeles por Michael Phelps e colaboradores. • Hamacher e colaboradores na Alemanha desenvolveram um método utilizando reação nucleofílica (íon F-18), que se tornou a técnica utilizada atualmente.
<p>O desenvolvimento do primeiro <i>PET</i>-Ciclotron e a química automatizada.</p> <p>Invenção dos geradores eletrônicos.</p> <p>(1984-1986)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EM 1984 a TCC foi comprada pela CTI. O primeiro ciclotron com especificações para <i>PET</i> foi desenvolvido no final de 1985, com o nome de RDS (<i>Radiopharmaceutical Delivery System</i>). • O primeiro RDS possuía potencia de 11MeV, íon negativo, próton ciclotron e possuía quatro portas-alvo. Com capacidade para produzir ^{18}F, ^{11}C gás, ^{15}O gás, ^{15}O água e $^{13}\text{NH}_3$, com blindagem para nêutrons e gama a radiação no quarto era de menos de 2mR/hr. • Jorge Bário e colaboradores desenvolveram na UCLA o primeiro módulo automático para sintetizar quimicamente o FDG, assim como outras moléculas.
<p>Formação da CTI, Inc., Positron Corporation, <i>PET</i> Electronics e UGM.</p> <p>(1980-1985)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O Scanditronix PC384 e o NeuroECAT com detectores BGO tornaram-se líderes em pesquisa <i>PET</i> neurológica. E em 1983 e 1984, a EG&G ORTEC decide por <i>spin-off</i> o ECAT para a <i>Computer Technology and Imaging, Inc</i> (CTI), empresa iniciada por três pessoas que auxiliaram Phelps a construir o primeiro

Evento	Principais acontecimentos
	<p>tomografo <i>PET</i> na Universidade de Washington.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Em 1983-1984 forma-se a Positron Corporation. • Ainda no inicio da década surge a <i>PET</i> Eletronics Inc. • Em 1985 surge a UGM Medical System vendendo tomógrafos através da General Eletric (GE).
Viabilidade Cardíaca (1985-1990)	<ul style="list-style-type: none"> • Durante os últimos anos da década de 80, a maior parte dos centros <i>PET</i> (nos Estados Unidos), tentou realizar exames cardíacos, mantendo assim o entusiasmo por esse tipo de exame. • Apesar dos avanços na modalidade cardíaca o uso do <i>PET</i> para diagnóstico e gerenciamento do tratamento de cânceres tornou-se o foco do uso clinico do <i>PET</i> na década de 90.
A entrada das grandes companhias de diagnóstico por imagem. (1987-1990)	<ul style="list-style-type: none"> • Em 1986 a Siemens começou a distribuir CTI <i>PET</i> com o RDS ciclotron. • Em 1987 houve a formação da <i>joint venture</i> CTI <i>PET</i> System, Inc., entre a Siemens e a CTI com o objetivo de desenvolver, fabricar e comercializar equipamentos <i>PET</i>. • A <i>joint venture</i> durou durante a década de 90 com a CTI distribuindo o FDG e comprando o RDS ciclotron de volta, formando então a <i>PETNet</i>. • Na década de 90 a General Eletric (GE) comprou a parte de <i>PET</i> e ciclotron da Scanditronix.

Evento	Principais acontecimentos
<p>Formação do Institute for Clinical <i>PET</i> (ICP) e a primeira imagem oncológica de corpo total.</p> <p>(1990-1991)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A ICP foi formada em 1990 com o objetivo de apresentar e divulgar a importância clínica do <i>PET</i>. • Em 1991, foi apresentada a primeira imagem oncológica de corpo inteiro, permitindo detecções primárias e metástases, diferenciação entre lesões malignas e benignas, acesso a respostas terapêuticas através da possibilidade de examinar todos os órgãos em um único exame.
<p>Início do Reembolso dos exames <i>PET</i>.</p> <p>(1997-1998)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1998 – reembolso para câncer de pulmão e doenças cardiovasculares. • 1999 – reembolso expandido para câncer colorretal, melanoma e linfoma. • 2000 – expansão da cobertura para cabeça, pescoço e esôfago.
<p>Surgimento do <i>PET/CT</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Em 1998 surge o <i>PET/CT</i> inaugurando a realização de um exame tanto metabólico quanto anatômico.

GLOSSÁRIO

Angioplastia: o reparo cirúrgico de um vaso sanguíneo. Um cateter com balão é inserido em procedimento não cirúrgico no lúmen do vaso obstruído. O balão então é inflado e o vaso é reaberto para fluxo sanguíneo.

Conurbação: Designa uma extensa área urbana surgida do encontro ou junção de duas ou mais cidades. Os limites geográficos da área vão perdendo sua clara delimitação em detrimento do crescimento horizontal. Esse processo dá origem à formação das regiões metropolitanas.

Demência: condição progressiva marcado por desenvolvimento de múltiplas deficiências cognitivas (como memória deficiente, afasia, inabilidade de planejar e iniciar comportamento completo)

Doença de Alzheimer: Doença neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela perda de função e morte de células nervosas em diversas áreas do cérebro, levando a perda de função cognitiva tais como memória e linguagem. A causa da morte de células nervosas é desconhecida, porém, as células são reconhecidas pela aparência característica de filamentos protéticos helicoidais das células nervosas (emaranhados neurofibrilares) e por degeneração de regiões corticais do cérebro, especialmente nos lobos frontal e temporal. É considerado a causa mais comum de demência.

Doença de Huntington: Doença do sistema nervoso central hereditário (autossômica dominante) e progressiva com prevalência em adultos. É caracterizada por demência e movimentos involuntários. Ainda não há tratamento existente.

Doença de Parkinson: Doença degenerativa e progressiva de etiologia desconhecida. É caracterizada por tremor de membros, postura estática, lentidão de movimentos voluntários e expressão facial típica. Expressa-se por perda de células nervosas que contêm melanina na medula nervosa que corresponde a redução de níveis de dopamina no corpo estriado.

Epilepsia refratária: distúrbio paroxismal transiente da função cerebral que pode ser manifestado por lesão ou perda de consciência episódico, comportamento motor anormal, distúrbios psíquicos e sensoriais ou perturbação do sistema nervos autonômico. Os sintomas são devidos a distúrbios paroxismais da atividade elétrica do córtex. Os fatores etiológicos da doença são idiopático (criptogênico, essencial, genético) ou sintomático (adquirido, orgânico). Sob ponto de vista clínico e sob fenômeno eletroencefalográfico, quatro subdivisões são reconhecidas (grande mal, pequeno mal, psicomotor e autonômico).

Estado de arte: Estado da Arte é o mais alto nível de desenvolvimento de um equipamento, técnica ou área científica obtido em um determinado período de tempo.

Glioma: tumor neuroectodérmico de origem neuroglial, incluindo astrocistoma, oligodendroglioma e ependimoma, derivados respectivamente dos astrócitos, oligodendrócitos e células ependimais. Todos infiltram tecido cerebral adjacente, no entanto, sem causar metástase.

Inibidores colinesterase: inibidor de protease alcalina e serina (aminoácido) do bacilo polimixa var. colistinus.

Linfoma não Hodgkin: qualquer grupo de tumores malignos do tecido linfático que diferem da doença de Hodgkin, sendo mais heterogêneo quanto ao tipo de células maligna, prognóstico e desenvolvimento clínico, além da terapêutica adotada. A característica comum reside em que estes tumores possuem ausência de células gigantes de Reed-Sternberg, uma característica da doença de Hodgkin.

Massa Residual: lisossomos secundários contendo substâncias que não podem ser digeridos.

Melanoma metastática: aparece em células que produzem pigmento (melanossomos) de camadas mais profundas da pele ou do olho. É atribuído à principal causa de morte em lesões de pele. É descrito como lesão escura irregular que pode afetar diversas áreas e variações de cores.

Perfusão de tecidos: o ato de derramar por ou sobre um fluido sobre uma passagem (especialmente) vasos de um órgão específico.

Processo metabólico: transferência entre tecidos celulares em contato com baixo peso molecular de metabólitos tais como nucleotídeos e aminoácidos. A transferência decorre em canais constituído por conexões de junções de intervalos não envolvendo troca de meios extracelulares.

Pseudo-demência: forma de depressão severa que resulta em desordens cerebrais progressivas incorrendo alterações cognitivas que imitam demência.

Tecidos isquêmicos: Estado de baixo teor de oxigênio em tecidos habitualmente devido a obstrução do suprimento de sangue arterial ou fluxo sanguíneo inadequado levando a hipóxia de tecidos.

Tecnologia de Ruptura: É uma nova inovação tecnológica, produto ou serviço que eventualmente substitui uma tecnologia dominante no mercado, apesar da tecnologia de ruptura ser diferente e oferecer um desempenho inicial inferior ao

da tecnologia líder de acordo com as medidas de desempenho no momento inicial.

Pósitrons: É a antipartícula do elétron, com massa igual ao do elétron. Quando o pósitron é aniquilado com um elétron, as massas de ambos são totalmente transformadas em fótons (radiação gama) ou outras partículas.

Radionuclídeos: Átomos de elementos químicos podem ter muitos isótopos com diferentes números e pesos atômicos. Se um nuclídeo é radioativo, pode ser referido como radionuclídeo.

Single photon emission computed tomography (SPECT): (Tomografia computadorizada de emissão isolada de fóton) É uma técnica de imagem por tomografia utilizando raios gama. É similar à imagem planar convencional da medicina nuclear que faz uso à câmera gama. No entanto, é capaz de providenciar informações tridimensionais legítimas cujas informações são apresentadas em fatias cruzadas pelo paciente, mas podem ser facilmente reformuladas ou manipuladas conforme a necessidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLEN, T. **Managing the Flow of Technology**. Cambridge: MIT Press, 1977.
2. ANS, Agência Nacional de Saúde Suplementar. Apresenta dados sobre os beneficiários e planos de saúde. Disponível em:
<http://www.ans.gov.br/portal/site/dados_setor/dadossobrebeneficiarios.asp>. Acesso em: 14 nov. 2005.
3. AUSINFO. Positron emission tomography. Canberra, Australia 2000. Disponível em: <<http://www.health.gov.au/haf/msac>>. Acesso em: 12 jun. 2005.
4. BAKER, L. *et al.* The Relationship between Technology Availability and Health Care Spending 2003. Disponível em:
<<http://content.healthaffairs.org/cgi/content/full/hlthaff.w3.537v1/DC2>>. Acesso em: 01 out. 2005.
5. BAR-SHALOM, R., YEFREMOV, N., *et al.* Clinical Performance of *PET/CT* in Evaluation of Cancer: Additional Value for Diagnostic Imaging and Patient Management. **J. Nucl. Med.**, v.44, n.8, p.1200-1209, 2003.
6. BARBOZA, M. F. **Produção de Radiofármacos: Conceitos Gerais**. Recife, 2005.
7. BERLANGIERI, S. U. E. A. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the non-invasive staging of non-small cell lung cancer. **Euro. J. Cardio.-Thor. Surg.**, v.16, n. Supplement 1, p.S25-S30, 1999.
8. BETZ, F. **Managing Technological Innovation**. New York: John Wiley, 1998.
9. BIOTECH SYSTEMS, **Report 150: The U.S. Market for Diagnostic Radiopharmaceuticals**. Las Vegas, Nevada, 2003.
10. BIOTECH SYSTEMS, **PET Reimbursement for Alzheimer's Will Have Significant Market Impact 2005**. Disponível em:
<http://biotechsystems.com/breakingmarketnews/impact_of_PET_reimbursement_for_alzheimers.asp>. Acesso em: 06 nov. 2005a.
11. BIOTECH SYSTEMS, **Report 210: The U.S Market for Diagnostic Radiopharmaceuticals**. Las Vegas, Nevada, 2005b.

12. BIOTECH SYSTEMS, **Report 220: Market for PET Radiopharmaceuticals and PET Imaging**. Biotech Systems, Inc. Las Vegas, Nevada, 2005c.
13. BODENHEIMER, T. High and Rising Health Care Costs. Part 2: Technologic Innovation. **Ann. Internal Med.**, v.142, n.11, p.932-937, 2005.
14. BONGERS, V; HOBELINK, M. G., *et al.* Cost-effectiveness of dual-head F-18-fluorodeoxyglucose *PET* for the detection of recurrent laryngeal cancer (Structured abstract). **Cancer Biother & Radiopharm**, v.17, n.3, p.303-306, 2002.
15. BURT, R. S. Social Contagion and Innovation: Cohesion versus Structural Equivalence. **Am. J. Sociol.**, v.92, p.1287-1335, 1987.
16. BURY T. E. A. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. **Euro. Resp. J.**, v.10, p.2529–2534, 1997.
17. BUSHBERG, J. T., SEIBERT, J. A., EIDHOLDT, E.M., BOONE, J. M. **The Essencial Physics of Medical Imaging**. Baltimore, US: Williams & Wilkins. 1994
18. CAMARGO, E. Experiência inicial com PET/CT. **Radiol. Bras.**, v.38, n.1, p.III-V. 2005a.
19. CAMARGO, E. **PET/CT: A New Standard for Oncologic Imaging in Brazil**. New Developments in Imaging in Medicine Symposium of the Latin American Section American Nuclear Society. Rio de Janeiro. June 13 – 16, 2005b.
20. CHRISTENSEN, C.; BOHMER, R., *et al.* Will Disruptive Innovations Cure Health Care? **Harvard Business Rev.** Set - Out.: p.102-117, 2000.
21. CHRISTENSEN, C. **O Dilema da Inovação**. São Paulo: Makron Books, 2001. Título original: The Innovator's Dilemma.
22. CHRISTENSEN, C.; RAYNOR, M. E. **O crescimento pela inovação**. Rio de Janeiro: Campus. 2003. Título Original: The Innovator's Solution.
23. CUTLER, D. M.; MCCLELLAN, M. Is Technological Change in Medicine Worth It? **Health Affairs**, v.20, n.5, 2001.
24. DELBEKE, D.; MARTIN, W. H. PET and PET-CT for Evaluation of Colorectal Carcinoma. **Semin Nucl Med**, v.34, n.3, p.209-223. 2004.
25. DIGBY, W. E.; KEPPLER, J. S. The Current Status of Positron Emission Tomography. **Radiol. Management**, v.22, n.1, p.37-40, 2000.

26. ELL, P. J. The contribution of PET/CT to improved patient management. **Br J Radiol**, v.79, n.937, p.32-36, 2006.
27. EMPLASA. Empresa Metropolitana de Planejamento da Grande São Paulo, 2002. Apresenta dados sobre a região metropolitana de São Paulo. Disponível em: <<http://www.emplasa.sp.gov.br/>>. Acesso em: 10 abr. 2005.
28. EUBANK, W. B.; MANKOFF, D. A. Current and Future Uses of Positron Emission Tomography in Breast Cancer Imaging. **Semin Nucl Med**, v.34, n.3, p.224-240. 2004.
29. FOSTER, R. **Inovação: a vantagem do atacante**. São Paulo: Best Seller. 1988. Título Original: Innovation - The Attacker's Advantage.
30. GAMBHIR, S. S.; CZERNIN, J., *et al.* A Tabulated Summary of the FDG PET Literature. **J. Nucl. Med.** v.42, n.90050, p.1S-93, 2001.
31. GIDDENS, A. **A Constituição da Sociedade**. São Paulo: Martins Fontes, 2003. Título Original: The Constitution of Society: Outline of the Theory of Structuration.
32. GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. São Paulo: Atlas, 1994.
33. GOERRES, G. W. *et al.* Why Most PET of Lung and Head-and-Neck Cancer Will Be PET/CT. **J. Nucl. Med.**, v.45, n.90010, p.66S-71, 2004.
34. GRANOVETTER, M. Threshold Models of Collective Behaviour. **Am. J. Sociol.**, v.83, n.6, p.1420-1443, 1978.
35. GUPTA, N. *et al.* Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. **Chest**, v.114, n.4, p.1105-1111, 1998.
36. HACK, L. L. Technology Trends Driving the Delivery System of the Future: Imaging: **Health Tech Center**, 2005.
37. HEDSTROM, P; SWEDBERG, E. R. **Social Mechanisms: An Analytical Approach to Social Theory (Studies in Rationality and Social Change)**. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 1998.
38. HOBBIIE, R. K. **Intermediate physics for medicine and biology**. New York: AIP Press. 1997.

39. IDE, M.; SUZUKI, Y. Is whole-body FDG-*PET* valuable for health screening? **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v.32, p.339–341. 2005.
40. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2005.
41. ISRAEL, O.; MOR, M. et al. Is 18F-FDG PET/CT Useful for Imaging and Management of Patients with Suspected Occult Recurrence of Cancer? **J. Nucl. Med.**, v.45, n.12, p.2045-2051, 2004.
42. JADVAR, H. E; FISCHMAN, A. J. Evaluation of pancreatic carcinoma with FDG PET. **Abdominal Imaging**, v.26, n.3, p.254-259. 2001.
43. KAMEL, E. M.; ZWAHLEN, D., et al. Whole-Body 18F-FDG PET Improves the Management of Patients with Small Cell Lung Cancer. **J. Nucl. Med.**, v.44, n.12, p.1911-1917, 2003.
44. KEIDAR, Z.; HAIM N., et al. PET/CT Using 18F-FDG in Suspected Lung Cancer Recurrence: Diagnostic Value and Impact on Patient Management. **J. Nucl. Med.**, v.45, n.10, p.1640-1646, 2004.
45. KEPPLER, J. S. Federal Regulations and Reimbursement for PET. **J. Nucl. Med. Technol.**, v.29, n.4, p.173-179, 2001.
46. KEPPLER, J. S.; CONTI, P. S. A Cost Analysis of Positron Emission Tomography. **Am. J. Roentgenol**, v.177, n.1, p.31-40, 2001.
47. KERNSTINE, K. H. E. A. PET, CT, and MRI with Combidex for Mediastinal Staging in Non-Small Cell Lung Carcinoma. **Ann. Thor. Surgeons**, v.68, p.1022–1028, 1999.
48. KOSTAKOGLU, L.; GOLDSMITH, S. J. PET in the Assessment of Therapy Response in Patients with Carcinoma of the Head and Neck and of the Esophagus. **J. Nucl. Med.**, v.45, n.1, p.56-68, 2004.
49. KUBOTA K; YAMADA, S, et al. Cost effectiveness analysis of FDG-PET in the differential diagnosis and staging of lung cancer in Japan (Structured abstract). **Kaku Igaku – Jap. J. Nucl. Med.**, v.35, n.5, p.329-3, 1997.
50. KUHN, T. S. **Estrutura das Revoluções Científicas**. São Paulo: Editora Perspectiva, 2003. Título Original: The Structure of Scientific Revolutions.
51. LEWELLEN, T. et al. PET imaging using dual-headed gamma cameras: an update. **Nucl. Méd. Comm.**, v.20, p.5-12, 1999.

52. LONGMAN Dictionary, Gardners Books, 2005.
53. LOPES, M. I. V. **Pesquisa em Comunicação**. São Paulo: Loyola, 2003.
54. MAHMOUD, L. Viagem fantástica: Equipamentos de alta tecnologia permitem aos médicos "entrar" no corpo humano. **Isto É Dinheiro**, 2005.
55. MARCONI, M. D. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia Científica**. São Paulo: Atlas, 2000.
56. MARGULIS, A. R.; SUNSHINE, J. H. Radiology at the Turn of the Millennium. **Radiology**, v.214, p.15-23. 2000.
57. MARSDEN, P. V. Restricted Access in Networks and Models of Power. **Am. J. Sociol.**, v.88, n.4, p.686-717, 1983.
58. MELLER, J.; STRUTZ, F., *et al.* Early diagnosis and follow-up of aortitis with [18-F] FDG PET and MRI. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v.30, n.5, p.730-736. 2003.
59. MENEGHETTI, C. PET - Nova Realidade na Oncologia Brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia**, 1998.
60. MERTON, R. K. **Social Theory and Social Structure**. New York: Free Press, 1968.
61. MONTORO FILHO, A.F. Teoria Elementar do Funcionamento do Mercado. In Pinho, D.B.; Vasconcellos, M.A.S. **Manual de Economia**. São Paulo, Saraiva, 1998.
62. MOORE, G. A. **Crossing the Chasm, Marketing and Selling High-Tech Products to Mainstream Customers**. New York: Harper Business, 1999.
63. MOWERY, D.; ROSENBERG, N. **Paths of Innovation: Technological Change in 20th Century**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1998.
64. MEDICARE SERVICES ADVISORY COMMITTEE (MSAC). **Positron emission tomography**. Canberra, Austrália, 2000.
65. NAKAMOTO, Y.; SAGA, T., *et al.* Clinical Value of Positron Emission Tomography with FDG for Recurrent Ovarian Cancer. **American Roentgen Journal**, v.176, p.1449–1454. 2001.
66. NAVE, C. R. HyperPhysics: Georgia State University, 2005. Disponível em: <<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/hframe.html>>. Acesso em: 10 mar. 2006.

67. NUTT, R. The History of Positron Emission Tomography. **Molecular Imaging and Biology**, v.4, n.1, p.11-26. 1999.
68. PARSONS, T. O Conceito de Sistema Social. In: F. H. Cardoso e O. Ianni (Ed.). **Homem e Sociedade**. São Paulo: Editora Nacional, 1954.
69. PINDYCK, R. S.; RUBINFELD, D. L. **Microeconomia**. São Paulo: Pearson - Prentice Hall, 2002. Título Original: Microeconomics.
70. PORTER, A. L. **Forecasting and Management of Technology**. New York: Wiley – Interscience, 1991.
71. PRAHALAD, C. K.; RAMASWAMY, V. The New Frontier of Experience Innovation. **MIT Sloan Management Rev.** v.44, p.12-18, 2003.
72. QAIM, S. M. Use of cyclotrons in medicine. **Rad. Phys. Chem.**, n.71, p.917–926, 2004.
73. REFORSUS, Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde. Apresenta o projeto de investimento do Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.reforsus.saude.gov.br/>> Acesso em: 03 jan. 2006.
74. RESKE, S. E.; KOTZERKE, J. R. FDG-PET for clinical use. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v.28, n.11, p.1707-1723, 2001.
75. ROBERT, G; MILNE, R. **Positron Emission Tomography: establishing priorities for health technology assessment**. Health Technology Assessment, 1999.
76. ROGERS, E. **The Diffusion of Innovations**. New York: Free Press, 1995.
77. SAUNDERS, C. A. B. *et al.* Evaluation of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Whole Body Positron Emission Tomography Imaging in the Staging of Lung Cancer. **Ann. Thorac. Surg.**, v.67, p.790-797, 1999.
78. SCHEIDHAUER, K.; SCHARL, A., *et al.* Qualitative [18-F] FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v.23, n.6, p.618-623, 1996.
79. SCHODER, H.; LARSON, S. M., *et al.* PET/CT in Oncology: Integration into Clinical Management of Lymphoma, Melanoma, and Gastrointestinal Malignancies. **J. Nucl. Med.**, v.45, n.90010, p.72S-81, 2004.

80. SCOTT W J; SHEPHERD J., *et al.* Cost-effectiveness of FDG-*PET* for staging non-small cell lung cancer: a decision analysis (Structured abstract). **Ann. Thor. Surg.**, v.66, n.6, p.1876-1883, 1998.
81. SEADE. Fundação Sistema Estadual e Análise de Dados, 2005. Apresenta dados sobre densidade populacional no Estado de São Paulo. Disponível em: <<http://www.seade.gov.br/produtos/spdemog/index.php>>. Acesso em: 25 out. 2005.
82. SIEGEL, B. A. The Evolution of Clinical PET in the United States. **La Valutazione clinica delle tecnologie ad alto costo: la tomografia ad emissione di positroni (PET) in oncologia**. Disponível em: <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/convegni/2005/2005_10_06_pet/3_Siegel.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2005.
83. SILBERSTEIN, E. Prevalence of adverse reactions to positron emitting radiopharmaceuticals in nuclear medicine. **J. Nucl. Med.**, v.39, p.2190–2192, 1998.
84. SILVA, E.R. Comunicação Pessoal, São Paulo, 2006.
85. SILVEIRA, F. G.; OSORIO, R. G. *et al.* Os gastos das famílias com saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.7, n.4, p.719-731, 2002.
86. SLOMKA, P. J. Software Approach to Merging Molecular with Anatomic Information. **J. Nucl. Med.**, v.45, n.90010, p.36S-45, 2004.
87. SMEDEMA, C. H. Opportunities and Challenges in PACS. **MEDICAMUNDI**, v.46, n.2. 2002.
88. STRANG, D.; TUMA, B. N. Spatial and Temporal Heterogeneity in Diffusion. **Am. J. Sociol.**, v.99, p.614-639, 1993.
89. TARANTOLA, G.; ZITO, F. *et al.* PET Instrumentation and Reconstruction Algorithms in Whole-Body Applications. **J. Nucl. Med.**, v.44, n.5, p.756-769, 2003.
90. TECHNOLOGIST NEWS. **J. Nucl. Med. Technol.**, v.32, n.2, p.95-98, 2004.
91. TINTEREN, H. V. E. A. **Randomized Controlled Trial (RCT) to Evaluate the Cost-Effectiveness of Positron Emission Tomography (PET) Added to Conventional Diagnosis in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)**. 2000 ASCO Annual Meeting, 2000.

92. TOWNSEND, D. W.; CARNEY, J. P. J. et al. *PET/CT Today and Tomorrow*. **J. Nucl. Med.**, v.45, n.90010, p.4S-14, 2004.
93. TRUJILLO, F.A., **Metodologia da Ciência**, Rio de Janeiro: Kennedy, 1974.
94. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Rockville, 2005. Disponível em: <<http://www.fda.gov/opacom/morechoices/mission.html>>. Acesso em: 02 jan. 2006.
95. UTTERBACK, J., M. **Mastering the Dynamics of Innovation**. Boston: Harvard Business School Press, 1994.
96. VALE VERDE. Apresenta os municípios formadores do macro-eixo do Vale do Paraíba. Disponível em: <<http://www.valeverde.org.br>> Acesso em: 05 out. 2005.
97. VALK, P E; POUNDS, T R., et al. Cost-effectiveness of PET imaging in clinical oncology (Structured abstract). **Nuclear Medicine & Biology**, v.23, n.6, p.737-43, 1996.
98. VANSTEENKISTE, J. F. E. A. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatometabolic *PET*-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases? **Euro. J. Nucl. Med.**, v.25, p.1495–1501, 1998.
99. VANSTEENKISTE, J.; S. STROOBANTS, et al. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer: a prospective analysis of 50 cases. Leuven Lung Cancer Group. **Chest**, v.112, n.6, p.1480-1486, 1997.
100. VASCONCELLOS, M. A. S. E R. G. OLIVEIRA. **Manual de Microeconomia**. São Paulo: Ed. Atlas, 2000.
101. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Apresenta escalas de questionário utilizados em pesquisas qualitativas de saúde. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>> Acesso em: 05 out. 2005.