

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA PET/CT COM ⁶⁸Ga-
PSMA NOS DOENTES DE CARCINOMA DA PRÓSTATA EM
RECIDIVA BIOQUÍMICA APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL**

CRISTIANA DA CUNHA QUEIRÓS

Doutora Klára Dimitrovová, Consultora na MOAI Consulting

Mestre Sérgio Figueiredo, Professor Adjunto na Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Lisboa, 2022

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA PET/CT COM ⁶⁸Ga-
PSMA NOS DOENTES DE CARCINOMA DA PRÓSTATA EM
RECIDIVA BIOQUÍMICA APÓS PROSTATECTOMIA RADICAL**

CRISTIANA DA CUNHA QUEIRÓS

Doutora Klára Dimitrovová, Consultora na MOAI Consulting

Mestre Sérgio Figueiredo, Professor Adjunto na Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Lisboa - Instituto Politécnico de Lisboa

Júri:

Presidente- Doutora Margarida Eiras- Escola Superior de Tecnologia da Saúde
de Lisboa

Arguente – Doutora Joana Alves – Escola Nacional de Saúde Pública –
Universidade Nova de Lisboa

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Lisboa, 2022

Agradecimentos e Dedicatória:

A concretização desta investigação representa uma etapa muito importante na minha caminhada pessoal e profissional, que não seria possível sem o apoio e o contributo incondicional de muitas pessoas que me rodeiam. Assim, deixo os meus sinceros agradecimentos:

Aos orientadores deste trabalho, Professor Sérgio Figueiredo e à Professora Doutora Klára Dimitrovová, pela disponibilidade, por todas as indicações e partilha de conhecimento ao longo desta caminhada.

Um agradecimento especial ao Dr. Frederik A. A. Jonge, médico especialista na Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa, pela sua participação, dedicação, toda a ajuda, disponibilidade e vontade para que este estudo fosse concretizado.

Dirigindo-me aos mais próximos, agradecer aos meus pais e às minhas irmãs por sempre acreditarem em mim, apoiando-me incondicionalmente em todas as etapas da minha vida. Ainda às minhas sobrinhas, por serem a minha distração preferida. Sem eles nada seria possível. Obrigada por serem sempre os grandes pilares da minha vida.

Ao Tiago Portilho, por todo o apoio, paciência e carinho ao longo desta caminhada.

Aos meus amigos, a minha segunda família, que continuaram sempre lá, mesmo que a disponibilidade e o tempo para disfrutar da companhia deles fosse escassa. Um sincero obrigado à Carmo Marinho, Sofia Costa e Sara Teixeira e Maria Correia pela vossa amizade por todas as palavras de coragem e de força.

Resumo

No Carcinoma da próstata (CaP) estima-se que 40% dos doentes, após prostatectomia radical, sofrem recidiva bioquímica, traduzido pelo aumento do *Prostate-Specific Antigen* (PSA). Ainda subsiste controvérsia relativamente ao diagnóstico subjacente e, aproximadamente, 50% dos doentes são propostos a radioterapia de salvação erroneamente. Esta abordagem resulta em custos elevados e prejuízos associados a um tratamento sem benefício, com efeitos secundários agressivos que potenciam atraso no tratamento. A *Positron Emission Tomography* (PET)/ *Computer Tomography* (CT) com ^{68}Ga -*Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA) é a técnica de imagem mais promissora no diagnóstico de recidiva bioquímica, permitindo detetar lesões com maior sensibilidade e especificidade, definindo um estadiamento mais preciso e precoce e auxiliando na decisão da terapêutica mais adequada.

Objetivo: Avaliar o custo-efetividade da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA nos doentes de CaP em recidiva bioquímica após prostatectomia radical comparativamente à cintigrafia óssea.

Metodologia: Estudo retrospectivo, desenvolvido na Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa, constituído por uma amostra de 36 doentes: 17 realizaram a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e 19 cintigrafia óssea. Procedeu-se à valorização dos custos e benefícios associados aos exames em estudo, e a influência na realização da radioterapia de salvação.

Resultados: Dos doentes que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA no estadiamento do CaP, obteve-se um RCEI de 196,8 € por % de efetividade diagnóstica, com um incremento de 8,6% para obterem um benefício adicional comparativamente à cintigrafia óssea.

Conclusão: A modalidade de imagem PET/CT com ^{68}Ga -PSMA é mais efetiva comparativamente à cintigrafia óssea.

Palavras-Chave: Carcinoma da próstata, Recidiva bioquímica, Prostatectomia radical, Custo-efetividade, PET/CT ^{68}Ga -PSMA.

Abstract

In Prostate Cancer (PC), it is estimated that 40% of patients, after radical prostatectomy, suffer biochemical recurrence, translated into an increase of the Prostate-Specific Antigen (PSA). Controversy remains regarding the underlying diagnosis and approximately 50% of patients are wrongly proposed salvage radiotherapy, resulting in high costs and losses associated with a treatment without benefit, with aggressive side effects that potentiate treatment delay. Currently, Positron Emission Tomography (PET)/ Computer Tomography (CT) with ⁶⁸Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) is the most promising imaging technique in diagnosing biochemical recurrence. It allows lesion detection with greater sensitivity and specificity, which results in the definition of a more accurate and early staging and helps decide on the most appropriate therapy for the patient.

Purpose: Evaluate the cost-effectiveness of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in patients with PC in biochemical recurrence after radical prostatectomy compared to bone scintigraphy.

Methodology: Retrospective analysis was developed at the Nuclear Medicine Unit of Hospital Lusíadas Lisboa. That came up with a sample of 36 patients: 17 performed ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and 19 bone scintigraphy. Costs and benefits associated with the exams under study were evaluated along with the influence on the performance of salvage radiotherapy.

Results: From The patients who underwent ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the staging of PC, presented a ICER of diagnostic effectiveness of 196.8€ per %, with an increase of 8.6% obtaining an additional benefit compared to bone scintigraphy.

Conclusion: The ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT imaging technique is more effective compared to bone scintigraphy.

Keywords: Prostate cancer, Biochemical recurrence, Radical prostatectomy, Cost-effectiveness, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT.

Índice Geral

Agradecimentos e Dedicatória:	III
Resumo.....	IV
Abstract.....	V
1. Introdução	1
2. Doença oncológica em Portugal.....	3
3. Carcinoma da próstata	5
3.1. Epidemiologia.....	5
3.2. Patogénese	6
3.3. Etiologia	7
3.3.1. Fatores de risco	7
3.4. Diagnóstico e Tratamento.....	8
3.4.1. Volume do tumor.....	8
3.4.2. Classificação do score de Gleason	9
3.4.3. Sistema de classificação TNM	10
3.5. Percurso clínico do doente	12
3.6. Papel da Medicina Nuclear no carcinoma da próstata	15
3.6.1. Cintigrafia óssea	16
3.6.2. PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA.....	18
3.7. Recidiva bioquímica	21
3.8. Qualidade de vida do doente.....	25
4. Avaliação económica em saúde	29
4.1. Análise de Custo-Efetividade da PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	36
5. Metodologia.....	39
5.1. Desenho de estudo Epidemiológico	39
5.2. Desenho de estudo da Avaliação económica	40
5.3. Perspetiva do estudo e taxa de atualização	40
5.4. Horizonte temporal	40

5.5. População do estudo	40
5.6. Critérios de inclusão e exclusão	41
5.7. Confidencialidade de dados e garantia de anonimato	41
5.8. Instrumentos de recolha de dados.....	42
5.9. Análise de dados.....	42
5.10. Identificação, medição e valorização dos custos:	42
5.10.1 Recursos envolvidos no percurso clínico dos doentes.....	42
5.10.2 Custos envolvidos no percurso clínico dos doentes.....	43
5.11. Análise de sensibilidade.....	43
6. Apresentação e Discussão de resultados.....	45
6.1. Caracterização da amostra em estudo	45
6.2. Cálculo da efetividade das técnicas de imagem: PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA e cintigrafia óssea	51
6.3. Valorização de custos	52
6.4. Cálculo do RCEI.....	53
6.5- Análise de sensibilidade	55
7. Conclusão	57
Referências Bibliográficas	61
Anexos	67
Anexo I - Comprovativo de autorização da realização da investigação pela Comissão de Ética do Hospital Lusíadas Lisboa.....	67
Anexo II - Comprovativo de autorização da realização da investigação pela Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.	68
Anexo III - Instrumento de medida- Base de dados de recolha de dados dos doentes que realizaram PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA.	69
Anexo VI - Instrumento de medida- Base de dados de recolha de dados dos doentes que realizaram cintigrafia óssea.	70

Índice de Figuras

Figura 3.1- Fluxograma do percurso clínico dos doentes de CaP	15
Figura 3.2- Fluxograma do percurso clínico que os doentes em recidiva bioquímica após a prostatectomia radical podem seguir.....	24
Figura 6.1- Gráfico de classificação do estadiamento dos doentes de que realizaram PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA (amostra 1) e cintigrafia óssea (amostra 2).....	47

Índice de Tabelas

Tabela 3.1- Classificação histopatológica do CaP por graus da ISUP em comparação com o Score de Gleason	9
Tabela 3.2 Classificação TNM para o cancro da próstata segundo a Union for International Cancer Control (UICC)	10
Tabela 3.3- Classificação de grupos de risco associados ao score de gleason e valor do PSA dos tumores localizados e localmente avançados	11
Tabela 6.1- Descrição do processo de seleção da amostra em estudo dos doentes que realizaram a PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA (amostra 1).....	45
Tabela 6.2- Descrição do processo de seleção da amostra em estudos dos doentes que realizaram cintigrafia óssea (amostra 2).	46
Tabela 6.3- Caracterização da amostra 1 e 2 de acordo com a média e o desvio padrão das idades dos doentes e a amplitude das mesmas.	46
Tabela 6.4- Caracterização da amostra 1 e 2 de acordo com a média e o desvio padrão dos meses que decorreram entre a prostatectomia radical e a recidiva bioquímica e a amplitude dos dados.	47
Tabela 6.5- Classificação dos doentes que realizaram PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA segundo o padrão de imagem em diferentes grupos e a terapêutica mais adequada.	49
Tabela 6.6- Classificação dos doentes que realizaram cintigrafia óssea segundo o padrão de imagem em diferentes grupos e a terapêutica mais adequada.	50
Tabela 6.7- Representação da efetividade diagnóstica correspondente às técnicas de imagem em estudo.	51
Tabela 6.8- Códigos dos exames de PET/CT e Cintigrafia óssea e os respetivos custos, segundo a tabela de preços do SNS.	52
Tabela 6.9- Representação dos custos e efetividade diagnóstica das técnicas de imagem de PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA e da Cintigrafia óssea e do valor do RCEI.	53
Tabela 6.10- Análise de sensibilidade do RCEI com a variação do custo da PET/CT.	55

Lista de abreviaturas

CaP	Carcinoma da Próstata
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>
PET/CT	<i>Positron Emission Tomography / Computer Tomography</i>
⁶⁸Ga- PSMA	<i>⁶⁸Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)</i>
PC	<i>Prostate Cancer</i>
SiNATS	Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde
SNS	Serviço Nacional de Saúde
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
ESTRO	<i>European Society for Radioterapy & Oncology</i>
EANM	<i>European Association of Nuclear Medicine</i>
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
TPI	<i>Taxas padronizadas por idade</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>
OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
ISUP	<i>International Society of Urulogical Pathology</i>
GS	<i>Score de Gleason</i>
UICC	<i>Committee of the International Inion Against Cancer</i>
AJCC	<i>American Joint Committe on Cancer</i>
MpRm	<i>Ressonância magnética multiparamétrica</i>
TC	<i>Tomografia Computorizada</i>
RM	<i>Ressonância Magnética</i>
¹⁸F-FDG	<i>¹⁸F-Fluodeoxiglicose</i>
^{99m}Tc	<i>Tecnécio-99m</i>
^{99m}Tc-HMDP	<i>^{99m}Tc-Hidroximetilenodisfosfonato</i>

^{99m}Tc-MDP	^{99m} Tc- Metilenodisfosfonato
^{99m}Tc-HDP	^{99m} Tc-Oxidronato
^{99m}Tc-DPD	^{99m} Tc- ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico
SPECT/CT	<i>Single- Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography</i>
RF	<i>Radiofármaco</i>
QVRS	<i>Qualidade de Vida Relacionada à Saúde</i>
EPIC	<i>Expanded Prostate Cancer Index Composite</i>
PROSQOLI	<i>Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument</i>
EORTCQLQ-C30	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30</i>
EORTC-QLQ-PR25	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Module</i>
SF-12	<i>12-Item Short Form Health Survey</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimension Questionnaire</i>
ATS	<i>Avaliação de Tecnologias da Saúde</i>
QALY	<i>Anos de Vida Ajustados pela Qualidade</i>
RCEI	<i>Rácio de Custo-Efetividade Incremental</i>
RCUI	<i>Rácio de Custo-Utilidade Incremental</i>
RGPD	<i>Regulamento Geral de Proteção de Dados</i>

1. Introdução

Neste trabalho é proposto avaliar, do ponto de vista económico, a técnica de imagem híbrida *Positron Emission Tomography* (PET)/ *Computer Tomography* (CT) com ^{68}Ga -*Prostate-Specific Membrane Antigen* (PSMA), no estadiamento de doentes de carcinoma da próstata (CaP), em recidiva bioquímica após receberem como tratamento inicial a prostatectomia radical.

Em Portugal, a avaliação económica é usada desde os anos 90 para o apoio à tomada de decisão na área do medicamento ^(1,2). O Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde (SiNATS), surgiu com o objetivo de dotar o Serviço Nacional de Saúde (SNS) de um instrumento único que proporcionasse a melhoria do seu desempenho, e melhores práticas a nível europeu, relativamente à avaliação e reavaliação de tecnologias da saúde ⁽²⁾. Uma avaliação rigorosa destas estratégias, integra um contributo de extrema importância no que diz respeito ao aumento da eficiência diagnóstica, que deve ser centrada no doente, bem como, na criação de uma cultura de planeamento na afeção dos recursos ^(1,2).

O aumento da taxa de incidência das doenças oncológicas e os custos crescentes relacionados aos tratamentos das mesmas consiste, atualmente, num encargo económico potencialmente insustentável, que afeta a sociedade e principalmente os serviços públicos de saúde ^(3,4).

O CaP é considerado uma patologia associada a elevados encargos financeiros para a sociedade relativamente aos cuidados de saúde que acarreta ⁽⁵⁾. Nos últimos anos, observou-se uma rápida expansão no desenvolvimento de novos tratamentos para o CaP localizado e sistémico, bem como, o avanço das novas tecnologias na área da imagem médica, possibilitado o desenvolvimento de um diagnóstico e estadiamento mais preciso e precoce ⁽⁵⁾.

Nos dias de hoje é notório o esforço da medicina nuclear no enriquecimento das opções de diagnóstico, através da descoberta de novas moléculas com impacto clínico significativo e no desenvolvimento de novos radiofármacos de diagnóstico e terapêutica com aplicação no CaP ⁽⁶⁻⁸⁾. As novas modalidades de aquisição de imagem podem afetar fortemente a escolha entre as diferentes estratégias de tratamento ⁽⁷⁾. Devido à alta incidência da patologia e à sua heterogeneidade às distintas terapêuticas, existe uma extensa pesquisa a nível mundial focada no desenvolvimento de diferentes tipos de tecnologias tanto para visualização/deteção de alta resolução de lesões, bem como, para terapias mais económicas e seletivas ⁽⁹⁾.

Desta forma, esta investigação pretende explorar a efetividade diagnóstica da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA no estadiamento e tratamento do CaP em Portugal, bem como, analisar o seu impacto económico, com potencial valorização da sua aplicação.

Após a definição do objetivo da pesquisa e a contextualização do estudo, serão aprofundados os temas relevantes para o desenvolvimento deste projeto.

2. Doença oncológica em Portugal

A doença oncológica constitui um dos principais problemas de Saúde Pública na Europa e em diversos países a nível mundial. Globalmente, verifica-se que o número absoluto de doentes oncológicos tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas, prevendo-se quase 15 milhões de óbitos por cancro até 2035 ⁽¹⁰⁾. Em Portugal no ano de 2020, foram registados 29.951 mortes de todo o tipo de cancro, excluindo as doenças malignas da pele não melanoma ⁽¹⁰⁾.

A incidência das doenças oncológicas em Portugal é cada vez maior, tendo-se registado em 2020 cerca de 57.742 novos casos, dentro dos quais, 25.306 correspondem a indivíduos do sexo feminino e 32.436 ao sexo masculino, ultrapassando as doenças cardiovasculares como principal causa de anos de vida perdidos ⁽¹¹⁾.

Esta tendência de crescimento deve-se não só ao aumento do risco efetivo da doença, mas está diretamente relacionada com o envelhecimento da população, o aumento da esperança média de vida, o diagnóstico precoce na sequência da inovação em oncologia e à otimização do tratamento, cujo impacto influencia a sobrevivência global dos doentes ^(11,12).

Vários países, incluindo Portugal, têm vindo a desenvolver programas de saúde pública - Planos Oncológicos ⁽¹⁰⁾ - com o principal objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade por doenças oncológicas. Paralelamente, pretendem melhorar a qualidade de vida destes doentes através da implementação sistemática de estratégias baseadas na evidência científica para prevenção, deteção precoce, tratamento e prestação de cuidados paliativos, de forma equitativa e fazendo o adequado uso dos recursos disponíveis ^(11,13).

3. Carcinoma da próstata

Neste capítulo serão abordados vários temas relevantes para a compreensão do impacto desta patologia a nível mundial, bem como, as estratégias de diagnóstico e tratamento aos quais os doentes podem ser submetidos.

3.1. Epidemiologia

O CaP é o tumor mais frequente nos homens com idade superior a 65 anos, verificando-se 1.276.106 novos casos em todo o mundo, e 358.989 de mortes, representando cerca de 3,8% de todas as mortes a nível mundial e 10% de todas as mortes por cancro no sexo masculino no ano 2018 ⁽¹⁴⁾.

O impacto elevado do CaP, constitui um problema de saúde pública em países ocidentais, considerando-se uma patologia frequente devido à elevada mortalidade e morbilidade associadas ^(8,15-17).

O CaP tem maior incidência na Austrália/Nova Zelândia, América do Norte (taxas padronizadas por idade (TPI) por 100.000 habitantes de 79,1 e 73,7, respetivamente) e na Europa (TPI de 62,1 por 100.000 habitantes). Por outro lado, foram registadas taxas de incidência mais baixas na África e na Ásia (TPI de 26,6 e 11,5 por 100.000 habitantes, respetivamente) ⁽¹⁴⁾.

Na Europa, no ano de 2020 verificou-se que o CaP representa cerca de 22,2% de todas as doenças oncológicas, sendo considerada a terceira causa de morte por patologia oncológica no sexo masculino, responsável por uma em cada 10 mortes por cancro nos países desenvolvidos ⁽¹⁸⁾.

Existe uma variação relativamente menor nas taxas de mortalidade em todo o mundo, embora esta taxa seja geralmente alta em populações afrodescendentes, intermédia no Estados Unidos da América (EUA) e muito baixa na Ásia ^(8,14,19,20).

Em Portugal, segundo o *European cancer information system*, no ano de 2020 foram registados cerca de 32.436 novos casos e 18.074 mortes, representando uma incidência e mortalidade de 20,8% e 10,6%, respetivamente ⁽¹⁸⁾.

O aumento da esperança média de vida e a introdução de técnicas de diagnóstico mais sensíveis, nomeadamente o rastreio do *Prostate-Specific Antigen* (PSA), faz com que o CaP seja diagnosticado com uma frequência crescente ^(6,8,16,19,21).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), verifica-se uma tendência para o aumento desta patologia, sendo explicada pela interligação de vários fatores, nomeadamente: evolução dos meios de diagnóstico, o envelhecimento da população e ainda o aumento efetivo do número de novos casos ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

O desenvolvimento de estratégias de detecção precoce e de abordagens terapêuticas reflete-se significativamente nas taxas de incidência e mortalidade. Assim, prevê-se que a cada 5 anos ocorra um aumento de 10% de novos casos de CaP na maioria dos países europeus, enquanto que as taxas de mortalidade têm estabilizado, chegando mesmo a diminuir em alguns casos ^(19,21,22).

3.2. Patogénese

A próstata é uma glândula exócrina do sistema reprodutor masculino localizada abaixo da bexiga, envolvida por uma cápsula fibrosa. Tem como principal função a secreção de um fluido alcalino para a uretra que confere proteção aos espermatozoides. Esta glândula é subdividida em quatro regiões, especificamente ^(6,8,19):

- Zona fibromuscular anterior;
- Zona central: Local onde se desenvolve cerca de 15-20% das neoplasias;
- Zona periférica: Local onde se desenvolve 70% das neoplasias;
- Zona de transição junto à uretra: Local onde se desenvolve cerca de 10-15% das neoplasias ^(6,8,19).

Ainda é desconhecido se a categorização das diferentes zonas reflete de alguma forma as suas diferenças a nível funcional. Desta forma, estas regiões parecem apresentar características biológicas distintas, fator que poderá justificar a diferença de percentagem de tumores desenvolvidos em cada uma delas ^(23,24).

A próstata é alvo de uma grande variedade de neoplasias, quer benignas como malignas. A classificação histológica, segundo a OMS, categoriza as mesmas por origem celular: epitelial, neuroendócrino, estromal prostático, mesenquimal, miscelânea e hematolinfoide ⁽⁶⁾.

O CaP é uma patologia bastante heterogénea relativamente à sua morfologia e ao seu amplo espectro de comportamento biológico, variando de doença indolente de baixo risco a carcinoma resistente à castração altamente agressivo ^(6,19,24).

O que distingue esta patologia de outras é a prevalência latente, sendo a sua incidência histológica muito superior à sua manifestação clínica. Na maioria dos casos, a manifestação é “silenciosa” o que sugere o envolvimento de diversas alterações genéticas necessárias para o seu desenvolvimento ser considerado agressivo ^(22,23).

As principais características histológicas do CaP são o aumento da densidade celular, a diminuição do volume luminal, a redução do espaço extracelular e a

neoangiogénese ^(22,23). O tumor da próstata desenvolve-se de acordo com o seu confinamento na cápsula prostática, classificando-se em diferentes tipos ^(19,22,23):

- Tumores de baixo grau: Caracterizados por serem alta ou moderadamente diferenciados, confinados na cápsula prostática e com tendência a um desenvolvimento mais lento.
- Tumores de alto grau: Caracterizam-se pela sua rápida progressão para doença metastática ^(19,22,23).

A cápsula prostática funciona como barreira à expansão do tumor, pelo que, as células malignas tendem a proliferar para o centro da própria glândula, produzindo sintomas detetáveis. Com a progressão da doença, as células tendem a diferenciarem-se e a migrarem para os tecidos adjacentes (vesículas seminais e bexiga) e/ou a metastizarem pelo sistema linfático ou por via hematogénica. Contudo, o desenvolvimento clínico da patologia varia bastante e alguns tumores permanecem localizados durante anos, enquanto outros podem metastizar sem sinal prévio de disseminação local ^(19,23,24).

O adenocarcinoma do tipo acinar é a forma mais comum do CaP, representando cerca de 95% dos casos diagnosticados. Os restantes podem ser nominados por carcinoma mucinoso, carcinoma fusocelular, carcinoma de pequenas células, carcinoma espinocelular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células em anel e carcinoma endometrióide ⁽²³⁾.

Cerca de 95% das neoplasias malignas são caracterizadas como adenocarcinomas, as restantes 5%, correspondem a outras neoplasias, nomeadamente, Carcinomas das Células de Transição (90%), carcinomas Neuroendócrinos (5%) ou Sarcomas (5%) ^(19,24).

3.3. Etiologia

Apesar da elevada incidência e mortalidade do CaP, nos dias de hoje pouco se sabe sobre a sua etiologia, sendo, por isso, propostos diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento da mesma ^(6,19,22,23).

3.3.1. Fatores de risco

A história familiar e a origem racial/étnica encontram-se associados a um aumento da taxa de incidência do CaP entre os diferentes países, refletindo impactos multifatoriais da variação genética, sugerindo uma predisposição genética. No entanto, estima-se que menos de 10% dos indivíduos portadores desta patologia apresentam doença hereditária verdadeira ^(6,8,17,23).

A mutação na linha germinativa é associada, cada vez mais, ao CaP agressivo não hereditário. Em indivíduos com CaP metastático a incidência de mutações na linha germinativa é de 11,8%. Estas modificações encontram-se essencialmente associadas aos genes BRCA2 (5,35%), ATM (1,6%), CHEK2 (1,9%), BRCA1 (0,9%) E PALB2 (0,4%)(^{6,17,19,23}). São vários os estudos que coligam as mutações dos genes BRCA1/2 e HOXB1 ao CaP agressivo através da realização de análises genómicas. Por conseguinte, através desta técnica é possível identificar famílias com alto risco de incidência da patologia (^{6,17,19,23}).

Existe uma grande variedade de fatores relacionados com o meio ambiente, o estilo de vida, a alimentação e o acesso aos cuidados de saúde que são alvo de diversos estudos, e que se encontram associados ao risco de desenvolver CaP. Todos estes fatores são etiologicamente importantes para o desenvolvimento clínico desta patologia (^{6,17,19,23}).

Verifica-se que a migração de indivíduos de países com baixa taxa de incidência e de mortalidade por CaP para países com taxas mais elevadas, está relacionada com o aumento de risco de desenvolvimento da doença (^{6,19,23}).

Contudo, apesar de todos os fatores mencionados anteriormente, a idade constitui o principal fator de risco para esta patologia, verificando-se um aumento exponencial do número de casos em homens com mais de 65 anos (^{8,17,23}).

A alimentação é também uma das possíveis causas associadas ao desenvolvimento do CaP. Contudo, é ainda um caso de estudo, existindo alguma controvérsia nos resultados (^{17,20,23}).

3.4. Diagnóstico e Tratamento

Nas doenças oncológicas, o sistema de classificação de um tumor tem como objetivo combinar indivíduos com resultados clínicos semelhantes, de forma a desenvolver conjuntos de populações de pessoas com características da doença relativamente homogêneas. Este processo permite a comparação de dados clínicos e patológicos obtidos em diferentes hospitais por todo o mundo, bem como, o desenvolvimento de diretrizes no tratamento destes doentes (^{19,22,23}).

Determinadas características permitem prever a agressividade da doença, sendo as mesmas descritas à posteriori:

3.4.1. Volume do tumor

O volume do tumor, constitui um parâmetro de grande relevância na previsão da sobrevivência. Contudo, este fator é bastante difícil de ser avaliado com rigor antes da cirurgia. O valor de PSA é considerado um bom marcador de volume do tumor, pois

quanto maior for este valor, maior será a probabilidade de haver a presença de doença metastática ^(19,22-24).

3.4.2. Classificação do score de Gleason

Para a avaliação do grau histológico do tumor recorre-se à classificação de Gleason, introduzida pela *International Society of Urulogical Pathology (ISUP)* desde 2005, e continua ainda, nos dias de hoje, a ser a mais usada na prática clínica e na investigação por todo o mundo ^(19,22-24).

A classificação de score de Gleason é um sistema que mede por biópsia o grau de diferenciação e o modelo de crescimento do estroma prostático, utilizando 5 graus de classificação: Atribuindo 1 a mais diferenciados, e 5 a menos diferenciado aos distintos padrões ^(19,22-24).

Após a análise histológica da biópsia ou da peça cirúrgica é atribuído um grau de Gleason de acordo com o padrão mais predominante e um segundo grau de acordo com o segundo padrão mais predominante. Posteriormente, é feito o somatório da classificação de cada um dos padrões e atribuído um número de Gleason final que irá indicar o estadio da doença, que pode variar entre 2 a 10 ^(19,22-24). Na **Tabela 3.1**, é apresentado a classificação histopatológica do CaP de acordo com o grau de ISUP e Score de Gleason.

Tabela 3.1- Classificação histopatológica do CaP por graus da ISUP em comparação com o Score de Gleason ⁽¹⁹⁾.

Pontuação de Gleason	Grau ISUP
2 - 6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 ou 3+5 ou 5+3)	4
9 - 10	5

Uma pontuação de Gleason de 2 a 4 indica a presença de um tumor bem diferenciado, enquanto uma pontuação de 5 ou 6 indica que se trata de um tumor moderadamente diferenciado. Uma pontuação de 8 a 10 é característica de um tumor pouco diferenciado. A pontuação de 7 indica um tumor mais agressivo que um tumor moderadamente diferenciado, contudo menos letal que uma lesão pouco diferenciada.

Assim, quanto maior for o grau de Gleason de um tumor, maior será a probabilidade de apresentar um comportamento agressivo ^(19,22-24).

3.4.3. Sistema de classificação TNM

Juntamente com o diagnóstico histológico, o estadiamento tumoral tem um papel na classificação da patologia e tem como objetivo descrever a gravidade da doença oncológica para cada indivíduo, tendo por base o tamanho, localização e extensão do tumor inicial, de modo a facilitar a escolha do tratamento mais adequado a cada situação (19,22–24).

O primeiro sistema clínico de estadiamento foi apresentado por Whitmore e Jewett. Posteriormente foi introduzido o sistema TNM pelo *Committee of the International Union Against Cancer* (UICC) e recomendado pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (19,22–24).

O sistema TNM é uma classificação utilizada internacionalmente, que tem como base a descrição anatômica da doença e é fundamentada na valorização de 3 componentes (19,22–24):

T- Extensão do tumor primário.

N- Ausência ou presença de metástases nos gânglios linfáticos regionais.

M- Ausência ou presença de metástases à distância.

Na **Tabela 3.2** é descrita a classificação do estadiamento do CaP segundo o sistema TNM:

Tabela 3.2 Classificação TNM para o cancro da próstata segundo a *Union for International Cancer Control* (UICC) (19).

T- Tumor primário	
TX	O tumor primário não classificado
T0	Sem evidência de Tumor primário
T1	Tumor não palpável nem visto por técnicas de imagem
	T1a Tumor histologicamente incidental em ≤5% do tecido ressecado
	T1b Tumor histologicamente incidental em >5% do tecido ressecado
	T1c Tumor identificado por biópsia (por PSA elevado)
T2	Tumor palpável e confinado à próstata
	T2a Tumor invade metade de um dos lobos prostáticos
	T2b Tumor invade mais de metade de um dos lobos prostáticos, mas não ambos os lobos
	T2c Tumor invade ambos os lobos prostáticos

T3	Tumor com extensão extracapsular	
	T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo o envolvimento microscópico do colo vesical
	T3b	Invasão de uma ou ambas as vesículas seminais
T4	Tumor fixo ou com invasão de estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: Esfíncter externo, reto, músculo elevador do ânus ou parede pélvica	
N – NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONAIS		
NX	Nódulos linfáticos regionais não classificados	
N0	Nódulos linfáticos regionais não metastizados	
N1	Nódulos linfáticos regionais metastizados	
M – METÁSTASES		
M0	Ausência de metástases à distância	
M1	Presença de metástases à distância	
	M1a	Ausência de gânglios linfáticos regionais
	M1b	Ósseas
	M1c	Outras estruturas

Desta forma, tendo em conta as classificações mencionadas anteriormente, na **Tabela 3.3** encontra-se descrita a relação entre a classificação de grupos de risco associados ao score de Gleason e o valor de PSA dos tumores localizados e localmente avançados.

Tabela 3.3- Classificação de grupos de risco associados ao score de gleason e valor do PSA dos tumores localizados e localmente avançados ⁽¹⁹⁾.

Definição			
Baixo Risco	Risco Intermédio	Alto risco	
PSA < 10 ng/ml	PSA de 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Valor de PSA qualquer
E GS < 7 (ISUP de grau 1)	Ou GS 7 (ISUP grau 2/3)	Ou GS > 7 (ISUP grau 4/5)	Valor de GS qualquer
E cT1- 2 ^a	Ou cT2b	Ou cT2c	cT3-4 ou cN+
Tumor localizado			Tumor localmente avançado

3.5. Percurso clínico do doente

O CaP é considerado uma patologia bastante heterogénea e por esse motivo o percurso clínico dos doentes nem sempre é fácil de determinar ^(19,24). Atualmente, ainda subsiste controvérsia relativamente ao diagnóstico subjacente desta patologia, tal que, muitos dos doentes são propostos a terapêuticas erróneas, resultando em custos elevados e a prejuízos associados a um tratamento sem benefício, com efeitos secundários agressivos que potenciam o atraso no tratamento ^(25–28).

Para descrever o percurso clínico dos doentes com CaP, serão tidos em conta as especificações de linha de orientação das mais recentes *guidelines* do CaP: *European Association of Urology* (EAU), *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), *European Society for Radioterapy & Oncology* (ESTRO), *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) e *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) (versão 2020) ⁽¹⁹⁾.

A combinação do toque retal e a avaliação dos níveis séricos de PSA constituem o “*gold standard*” no diagnóstico do CaP em fases assintomáticas ^(19,24). Normalmente, estes parâmetros são avaliados a cada 2 a 10 anos, dependendo do risco associado ao doente, nomeadamente a idade e o valor de PSA obtido aquando o diagnóstico ^(19,23,24). Homens que apresentam níveis de PSA > 1ng/ml aos 40 anos ou PSA > 2ng/ml aos 60 anos, encontram-se associados a um elevado risco de desenvolver carcinoma metastático, com aumento da probabilidade de morte em consequência da patologia ^(19,24).

Quando o exame de toque retal é positivo e os valores de PSA se encontram fora dos parâmetros de normalidade, o diagnóstico clínico de CaP deve ser confirmado, posteriormente, através da realização de biópsia prostática guiada por ecografia trasretal ou pela análise histológica da peça cirúrgica após prostatectomia radical ^(19,24).

Para além das técnicas de diagnóstico mencionadas anteriormente, a ressonância magnética multiparamétrica (mpRM) também se tem destacado no diagnóstico, estadiamento, tratamento e follow-up do CaP, devido à sua elevada sensibilidade para deteção de doença clinicamente significativa, associada a um valor de score de Gleason ≥ 7 , sugerindo que doentes com mpRM negativa tenham baixo risco de ter a patologia ^(19,24).

Quando se confirma o diagnóstico de CaP, este pode ser localizado, ou seja, a patologia encontra-se confinada na cápsula prostática ou pode ser sistémico, significando que existe disseminação para outros órgãos ^(19,24).

A especificação do estadiamento da doença, permite posteriormente, a escolha do tratamento mais adequado. Contudo, quando o tumor é localizado, os doentes podem receber como tratamento inicial a prostatectomia radical, radioterapia, braquiterapia, hormonoterapia ou a vigilância ativa ^(19,23,24,29).

A escolha do tratamento mais adequado, está dependente das características do tumor, da expectativa de vida de pelo menos 10 anos, do estado funcional, das comorbidades e das preferências do doente ^(19,24).

A vigilância ativa é aplicada especificamente em doentes que apresentam tumores localizados e de baixo risco (T_{1-2a}N₀M₀), incluindo um ISUP=1 e PSA≤10ng/mL, com esperança média de vida superior a 10 anos. São completamente excluídos desta opção os doentes com carcinoma ductal, carcinoma sarcomatóide, carcinoma de pequenas células, invasão linfovascular, invasão perineal ou extensão extraprostática ^(19,24). Neste caso, é protelada a terapêutica até ocorrer a progressão da doença ou ser sintomática. Estes doentes são submetidos a análises de medição do valor de PSA e toque retal a cada 6 meses, poupando-os à exposição de tratamentos mais agressivos que podem provocar a redução substancialmente significativa da qualidade de vida ^(19,23,24).

A prostatectomia radical é a única abordagem terapêutica com potencial curativo e tem como função remover o tumor, conservando, sempre que possível, a continência e a função sexual dos doentes. Este tratamento é indicado em indivíduos de qualquer grupo de risco, desde que não evidenciem metastização, salvaguardando a doença localmente avançada. Para além disso, é recomendada a doentes que tenham uma esperança média de vida superior a 10 anos ^(19,24).

Em doentes que apresentam um tumor de baixo risco, a prostatectomia radical com preservação de estruturas deverá ser considerada tendo em conta a possibilidade de progressão da doença e os riscos e os benefícios associados ao processo cirúrgico. Contudo, esta técnica encontra-se especialmente indicada neste tipo de doentes ^(24,29-31).

Nos doentes com tumores localizados de médio risco é aconselhado realizar a prostatectomia com linfadenectomia pélvica alargada. Contudo, os estudos não são consensuais quanto aos benefícios deste processo neste grupo de doentes, mas parece haver uma redução do risco de metastização à distância, tendo em conta que estes doentes apresentam um risco superior de desenvolver metastização para os gânglios regionais (3,7% - 20,1% dos casos) ^(24,29-31).

Relativamente aos doentes com tumor localizado de alto risco, a decisão da terapêutica nem sempre é um processo simples. Neste grupo de doentes a prostatectomia radical com linfadenectomia deve ser realizada caso o tumor não tenha invadido outras estruturas extraprostáticas, estimando-se que cerca de 15% a 40% dos casos têm envolvimento metastático nos gânglios pélvicos ^(19,24). Nos doentes com tumor localizado de alto grau, a prostatectomia radical pode ser realizada como parte integrante de um tratamento multimodal em combinação com a hormonoterapia adjuvante ou de salvação e/ou radioterapia, podendo contribuir para a diminuição da mortalidade em cerca de 60% dos doentes de CaP ^(19,24).

O tratamento por radioterapia é aceite como o “*gold standard*” do tratamento radioterapêutico. Neste caso, são tidos em conta vários fatores relativamente à extensão do tumor, à sua classificação TNM, o grau de Gleason, o valor de PSA inicial, a idade do doente, as comorbilidades e os anos de vida expectáveis ^(19,24). A radioterapia externa pode ser aplicada a todos os doentes, independentemente do grupo de risco em que se encontram inseridos, desde que não apresentem doença metastática. Nos doentes de médio e alto risco, a radioterapia deve ser associada à hormonoterapia num período de 4 a 6 meses ^(19,24).

A braquiterapia é um tratamento de irradiação da próstata, que pode ser usada de forma isolada ou em combinação com outros métodos terapêuticos. Os doentes que devem receber este tratamento integram o grupo de baixo risco com um prognóstico mais favorável, que não realizaram cirurgia prostática ^(19,24).

Relativamente aos doentes que apresentam doença localmente avançada, são sujeitos essencialmente a terapêuticas que deixam de ter um intuito curativo e têm apenas como objetivo atrasar a progressão do tumor, aumentar os anos de vida do doente e, se possível, com melhor qualidade de vida ^(19,23,24). A terapêutica escolhida para este grupo de doentes é essencialmente a hormonoterapia com castração cirúrgica ou medicamentosa ^(19,24).

No fluxograma que se segue (**Figura 3.1**) encontra-se esquematizado o percurso clínico que os doentes podem seguir, de acordo com o grau de risco de tumor associado e as diferentes terapêuticas que podem ser submetidos ^(19,24).

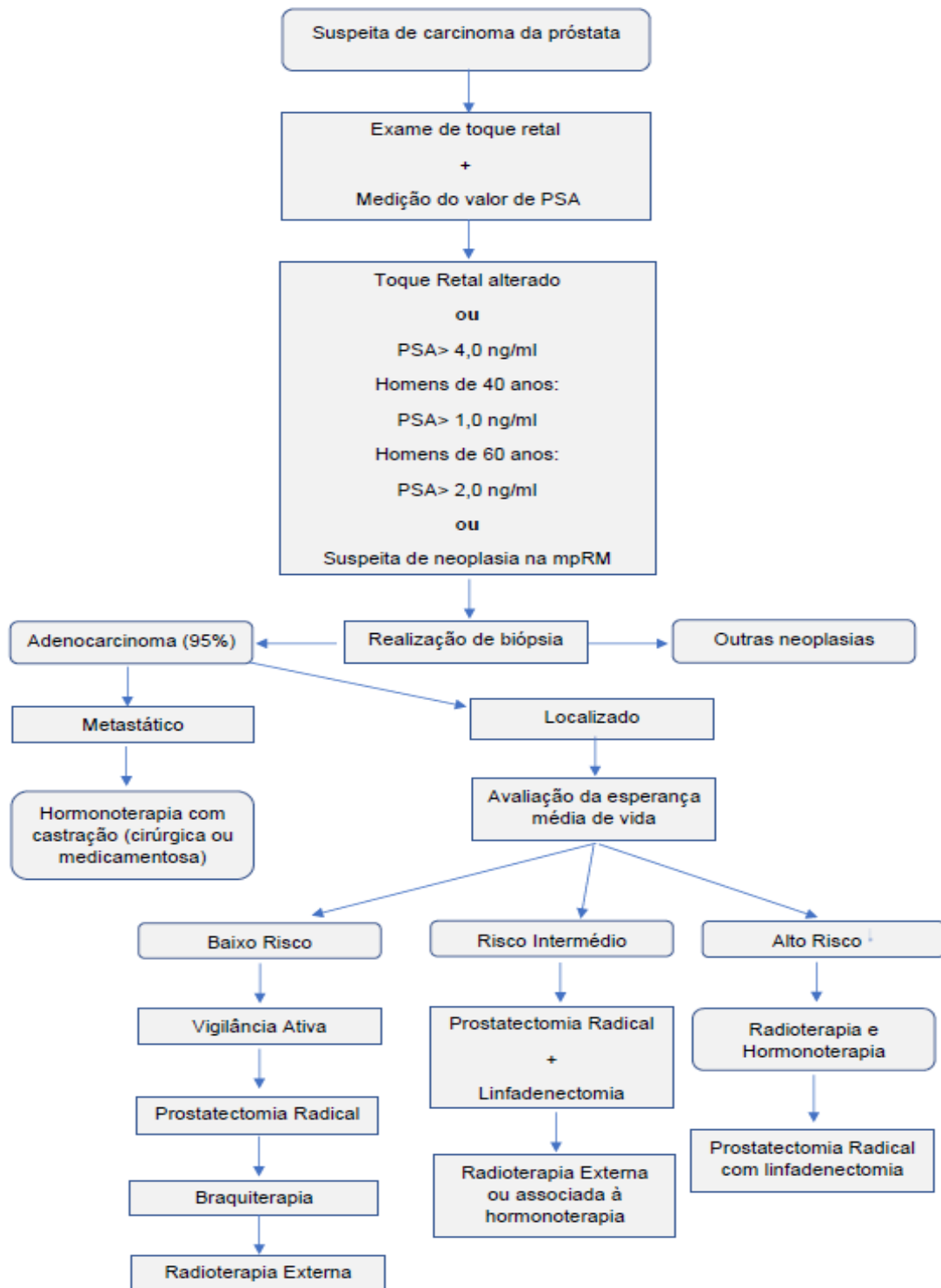


Figura 3.1- Fluxograma do percurso clínico dos doentes de CaP^(19,24).

3.6. Papel da Medicina Nuclear no carcinoma da próstata

O avanço das novas tecnologias na área da imagem médica, tem possibilitado o desenvolvimento de um diagnóstico e estadiamento mais preciso e, tão quanto precoce

nas diversas patologias oncológicas. As novas modalidades de aquisição de imagem podem afetar fortemente a escolha entre as diferentes estratégias de tratamento ⁽⁷⁾.

Atualmente, é notório o esforço da medicina nuclear no enriquecimento das opções de diagnóstico e terapêutica, através da descoberta de novas moléculas com impacto clínico significativo e no desenvolvimento de novos radiofármacos com aplicação no CaP ⁽⁶⁻⁸⁾.

As técnicas de imagem da medicina nuclear desempenham um papel fundamental no CaP, por demonstrar uma elevada eficácia na deteção de lesões e auxiliar na escolha de tratamento mais direcionado e específico para os doentes em diferentes níveis de estadiamento ^(6,8,31).

A medicina nuclear convencional representa um recurso com uma boa relação custo-benefício no estadiamento da doença prostática. A cintigrafia óssea é a modalidade de imagem mais requisitada para esta patologia, que juntamente com a TC pélvica representam as técnicas “*gold standard*” no estadiamento da mesma ^(6,19).

A PET/CT é uma modalidade de imagem híbrida, que através da aplicação de diversos radiofármacos, permite obter informação funcional e anatómica das estruturas. É caracterizada como uma mais valia na deteção de lesões do CaP e na precisão do estadiamento da doença ^(19,32). Demonstra maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico da patologia, comparativamente a modalidades convencionais, das quais, a TC, RM (Ressonância Magnética) e a cintigrafia óssea ⁽³²⁾.

Nos últimos anos, foram desenvolvidos diversos radiofármacos que podem ser utilizados nos estudos de imagem de PET/CT para o estadiamento do CaP, nomeadamente: ¹⁸F-Colina, ⁶⁸Ga-PSMA, ¹⁸F-Fluciclovina e o ¹⁸F-Fluodeoxiglicose (FDG). Cada um destes radiofármacos possui características e mecanismos de captação diferentes, sendo o mais utilizado na prática clínica atual o ⁶⁸Ga-PSMA ^(32,33).

Para além da contribuição da PET/CT no diagnóstico do CaP, esta técnica de imagem tem demonstrado ser uma ferramenta bastante útil no planeamento da radioterapia ⁽³¹⁾.

Futuramente, o ideal será o desenvolvimento de técnicas de aquisição que permitam diagnosticar, a presença de metástases ósseas, viscerais e adenopatias, com elevada sensibilidade e especificidade, acoplada a uma exposição mínima a radiações ionizantes, de baixo custo e facilmente acessível ⁽³¹⁾.

3.6.1. Cintigrafia óssea

A cintigrafia óssea é a técnica de imagem de diagnóstico utilizada para avaliação de alterações ósseas ativas, relacionadas a doenças malignas e benignas, bem como,

a alterações de processos fisiológicos ⁽³⁴⁾. Os radiofármacos utilizados para a realização do exame são análogos de fosfato marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc), com elevada captação a nível ósseo e com rápida eliminação nos tecidos moles após a administração endovenosa. A captação do radiofármaco ocorre de acordo com o aumento do fluxo sanguíneo local e da remodelação óssea, especificamente ao nível dos osteoblastos/osteoclastos ^(19,24,34).

O exame pode ser executado com quatro diferentes radiofármacos, nomeadamente: ^{99m}Tc-Hidroxi metileno difosfonato (^{99m}Tc-HMDP), o ^{99m}Tc-Metileno difosfonato (^{99m}Tc-MDP) ou o ^{99m}Tc-Oxidronato (^{99m}Tc-HDP) e ^{99m}Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD) ⁽³⁴⁾.

Na medicina nuclear convencional, a cintigrafia óssea é o exame “gold standard” para a avaliação da presença de metástases ósseas em doentes de CaP. Esta técnica de imagem apresenta boa relação custo-efetividade comparativamente à *Computed Tomography* (CT) e RM ⁽¹⁹⁾, destacando-se como o meio de diagnóstico de primeira linha bastante requisitado para esse fim ^(19,24,31,32).

Para doentes de CaP em recidiva bioquímica após prostatectomia radical, a cintigrafia óssea demonstra uma sensibilidade e especificidade de 79% e 75%, respetivamente ⁽³²⁾. Contudo, o resultado de diagnóstico obtido com este exame é significativamente influenciado pelos níveis de PSA, pelo estadio clínico do tumor, e pelo grau de ISUP ⁽¹⁹⁾. Estudos relatam que para valores de PSA < 10 ng/ml, a sensibilidade e especificidade da cintigrafia óssea para a deteção de metástases óssea é bastante reduzida neste grupo de doentes ^(19,32,35). Embora os indivíduos com metastização possam apresentar valores de PSA baixos, a maioria são assintomáticos e a probabilidade desta técnica de imagem identificar lesões, é inferior a 10%, exceto em situações em que o valor de PSA duplique num período muito curto ^(19,32,35). Ainda assim, a cintigrafia óssea deve ser realizada em doentes que apresentam sintomatologia, independentemente dos valores de PSA, do grau ou do estadio clínico ^(19,32).

A cintigrafia óssea tem a capacidade de detetar lesões que não são visíveis na CT. Contudo, é necessário ter em conta possíveis resultados falsos positivos, especialmente em lesões benignas que apresentam uma atividade osteoblástica aumentada, podendo ser confundidas com metástases do CaP. O ideal será realizar uma imagem de *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) - *Computed Tomography* (CT) nestas regiões, aumentando a especificidade do exame ^(19,24,32).

i. Protocolo de exame

Na cintigrafia óssea a administração do radiofármaco é realizada por via endovenosa. A atividade a administrar em adulto é de 740 Mbq (20 mCi), conforme o que se encontra em vigor na *Guideline* EANM (versão 02.05.2016) ⁽³⁴⁾.

Para além das indicações gerais, é necessário ter em conta a história clínica do doente. Desta forma, é imprescindível averiguar os seguintes pontos ⁽³⁴⁾:

- Sintomatologia óssea atual;
- Historial de traumatismos, fraturas ou cirurgias;
- Terapêuticas atuais;
- Historial de quimioterapia e radioterapia;
- Valor de PSA e score de Gleason;

Após a administração do radiofármaco o doente tem um intervalo de espera de 2h30m até realizar a aquisição de imagem. Durante este tempo, é importante que o mesmo beba entre 1-1,5L de líquidos - a menos que esteja contraindicado devido a patologia renal - deve ainda, urinar frequentemente, e evitar o contacto com grávidas e crianças ⁽³⁴⁾.

Antes de iniciar a aquisição de imagem, é recomendado ao doente esvaziar a bexiga, devido à excreção do radiofármaco ocorrer pela via urinária, evitando a acumulação residual na mesma ⁽³⁴⁾.

Relativamente à aquisição de imagem, pressupõe a realização de um estudo de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior, com o doente posicionado em decúbito dorsal e com os braços ao longo do corpo. Adicionalmente podem ser efetuadas imagens estáticas, nas incidências necessárias, tendo em conta a avaliação da imagem inicial.

3.6.2. PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA

A PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA é uma modalidade de imagem não invasiva com grande impacto no diagnóstico do CaP. O PSMA também conhecido como glutamato carboxipeptidase II, consiste numa proteína transmembranar subexpressa no tecido prostático. A expressão aumentada deste antigénio é observada em diversas doenças malignas, no entanto, existe maior evidência no CaP, demonstrando uma expressão elevada na maioria das lesões primárias e metastáticas desta patologia ^(8,19,20,32,33,36-39).

O PSMA tem uma elevada sensibilidade na deteção de lesões do CaP devido à sua especificidade para o tecido prostático, e na deteção de outras doenças malignas que têm afinidade com este antigénio, nomeadamente, em casos de sarcoidose,

carcinoma renal, carcinoma do colon e algumas patologias ósseas benignas, que podem originar, falsos positivos (8,19,20,33,36–39).

Contudo, o PSMA não é exclusivo para avaliação de patologia prostática, observando-se nas imagens o aumento da captação em células normais, tais como, glândulas salivares, mucosa duodenal, sistema urinários e ainda em células neuroendócrinas (8,33,36–38).

São vários os estudos desenvolvidos para avaliar o impacto do alvo PSMA. Atualmente foram explorados diferentes radioisótopos para marcarem esta molécula/antígeno, dentro dos quais, o ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{18}F , ^{131}I e o ^{68}Ga , destacando-se o ^{68}Ga -PSMA-11 (PSMA HBED-CC), denominado por ^{68}Ga -PSMA, para o diagnóstico do CaP. Este radiofármaco pode ser produzido nos próprios serviços de medicina nuclear, através de um gerador de $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, ou então, caso o serviço não detenha desta tecnologia, pode obter unidades através de empresas responsáveis pela produção e distribuição do mesmo (20,32,33,38,39).

A PET/CT com ^{68}Ga -PSMA é uma técnica de imagem relativamente recente. Foi introduzida na prática clínica em maio de 2011 na Alemanha⁽³⁹⁾, e deste aí é cada vez mais usada para o estadiamento inicial e reestadiamento de doentes com CaP após recidiva bioquímica, permitindo obter imagens com excelente relação de contraste/ruído, melhorando a deteção de lesões de pequenas dimensões (19,33,36).

A identificação de lesões com ^{68}Ga -PSMA é influenciada pelo grau do tumor, pelo score de Gleason e pelo valor de PSA. Investigações mostraram que a captação do radiofármaco é superior em tumores com grau de ISUP elevados, valores de 4 e 5, comparativamente a tumores de ISUP mais baixos, na ordem do 1 a 3 (36). Da mesma forma, doentes que apresentam valores de PSA > 10ng/ml mostram uma captação significativamente maior comparativamente a doentes com valor de PSA inferior (19,36,37).

A aplicação desta modalidade de imagem demonstra uma elevada sensibilidade na identificação do local da recidiva em doentes que foram submetidos a prostatectomia radical e é especialmente recomendada nos doentes que apresentam valor de PSA na ordem dos 0,2 - 10 ng/ml (39). Para valores PSA < 0,5ng/ml a taxa de deteção de lesões relatada é de aproximadamente 50% (33), e superior a 95% (33) para valores de PSA < 2ng/ml, o que caracteriza esta técnica de imagem como a mais relevante e sensível comparativamente aos exames convencionais (32,33,36,38,40–43).

A PET/CT com ^{68}Ga -PSMA demonstrou ainda, comparativamente a técnicas de imagem convencionais, uma elevada sensibilidade na deteção de lesões de CaP em doentes que apresentam valores de PSA < 1ng/ml, o que confere a esta técnica um

benefício e um elevado potencial na tomada de decisão da terapêutica, nomeadamente, para a realização de radioterapia de salvação ^(28,33,38,42-46). Estudos recentes, evidenciaram que esta modalidade de imagem pode modificar o plano terapêutico em 76% dos doentes, como por exemplo, na escolha da associação de bloqueio hormonal, na modificação da dose ou do campo que deve ser associado na radioterapia de salvação, ou descartar a mesma quando existe evidência de metastização ^(28,33,38,42-46).

Recentemente, foram realizados estudos ^(19,38,43,45) que avaliam a validação da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA nos doentes de CaP que sofreram recidiva bioquímica após prostatectomia radical, comparativamente à cintigrafia óssea. Na globalidade, estes autores verificaram que a cintigrafia óssea, acarreta um número considerável de falsos negativos, sendo responsável pela alteração do tratamento, erroneamente, de vários doentes em comparação aos que efetuaram a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA ^(19,38,43,45).

Para além disso, verifica-se que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA têm uma maior sensibilidade para detetar lesões nos nódulos linfáticos comparativamente à RM, e à CT com contraste. Contudo, em metástases dos nódulos linfáticos, com dimensões, no plano longitudinal máximo, inferiores a 5 mm, a modalidade de imagem pode não ter resolução espacial suficiente para as discriminar como objetos independentes ^(19,28,38,43).

i. Protocolo do exame

Para a realização da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA a administração do radiofármaco ocorre por via endovenosa. A atividade a administrar é de 1,8-2,2 Mbq (0,049-0,0060 mCi) por kg de peso corporal do doente, segundo a EANM (versão 2021) ⁽³⁹⁾.

Para além das indicações gerais, é necessário ter em conta a história clínica do doente. Para tal, é indispensável averiguar os seguintes fatores⁽³⁹⁾:

- Sintomatologia;
- Historial de traumatismos, fraturas ou cirurgias;
- Terapêuticas atuais;
- Historial de quimioterapia e radioterapia;
- Valor de PSA atual e score de gleason;

As aquisições de imagem recomendadas a realizar são um estudo dinâmico da bacia, aquando da administração do radiofármaco, de forma a avaliar a sua chegada à região prostática. Posteriormente, o doente aguarda em repouso 60 minutos e adquire uma imagem desde a cabeça até meio da coxa. Contudo é aceitável que aquisição seja realizada entre 50-100 minutos após administração do radiofármaco ⁽³⁹⁾.

Para a aquisição de imagem é recomendado o esvaziamento vesical, evitando a acumulação residual do radiofármaco na região pélvica. Este fator pode ser responsável

por mascarar lesões presentes na região prostática, podendo criar artefactos de imagem e levar a resultados falsos-positivos ⁽³⁹⁾. Para evitar esta situação, é recomendado a administração de 20mg de furosemida antes da administração do radiofármaco. A furosemida está contraindicada em doentes com possíveis reações alérgicas, por exemplo à sulfa, ou em doentes que sofram de incontinência urinária ⁽³⁹⁾.

Relativamente ao posicionamento do doente, deve ser em decúbito dorsal, preferencialmente com os braços acima da cabeça, dependendo do seu grau de tolerância. Caso a imagem de PET/CT seja utilizada para fins de planeamento da radioterapia, o exame deve ser realizado na posição exata, utilizando os mesmos dispositivos de posicionamento do tratamento ⁽³⁹⁾.

3.7. Recidiva bioquímica

Estima-se que cerca de 27% a 53% dos doentes aos quais é realizada a prostatectomia radical, futuramente venham a sofrer recidiva bioquímica, dentro de 10 anos após o estadio inicial, traduzida pelo aumento do valor do PSA, sem que signifique, obrigatoriamente, presença de doença metastática ^(24,32,40,47,48). Os valores de PSA que indicam recidiva bioquímica, encontram-se dependentes do tratamento primário a que o doente foi submetido. Desta forma, define-se como recidiva bioquímica após prostatectomia radical duas medições consecutivas do valor de PSA > 0,2 ng/ml em ascensão, enquanto que a recidiva bioquímica após radioterapia é caracterizada por qualquer aumento de valor de PSA > 2ng/ml, independentemente da sua concentração sérica ^(24,32,40,49).

Quando é detetada recidiva após o tratamento curativo, é de extrema importância compreender se é local ou sistémica. A distinção ocorre segundo a avaliação de diversos parâmetros clínicos, nomeadamente, os níveis séricos e o tempo de duplicação do valor de PSA, pontuação do score de Gleason, grau do tumor segundo o ISUP, estadiamento da doença e a presença de invasão nodular ⁽⁴⁷⁾. Estas ponderações são conseguidas através da análise de marcadores clínicos e patológicos (categoria T, valor de PSA e grau de Gleason) e cinéticos (PSA-DT e intervalo de tempo até à falência do PSA) ^(24,32,47).

Desta forma, a recidiva local é caracterizada por diferentes fatores, nomeadamente:

- PSA-DT > 12 meses;
- Tumor confinado à próstata ou extensão extracapsular limitada (estadio pT3a);
- ISUP = 1;

- Tempo de recidiva do valor de PSA após a prostatectomia radical superior a 3 anos.

Relativamente à recidiva sistémica, é caracterizada pelos fatores seguintes:

- PSA-DT < 3 meses;
- Presença de invasão das vesículas seminais (estadio pT3b);
- ISUP \geq 4;
- Tempo de recidiva do valor PSA após a prostatectomia radical inferior a 3 anos.

Embora os marcadores especificados anteriormente ajudem na identificação e na individuação de recidiva local ou sistémica, não têm a capacidade de prever com segurança os locais de recidiva, nem a extensão da doença metastática ⁽⁴⁷⁾. A determinação específica só acontece com ajuda de métodos de aquisição de imagem adequados para cada situação ^(24,47).

A determinação do local da recidiva, através de técnicas de aquisição de imagem, é recomendada quando a informação obtida tem potencial para alterar o plano terapêutico do doente ^(19,24). Para o diagnóstico de recidiva bioquímica após a prostatectomia radical, a escolha das técnicas de imagem encontra-se dependente do valor de PSA ⁽¹⁹⁾.

A realização de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA é recomendada quando o valor de PSA é \geq 1ng/ml. Para valores de PSA inferiores não está recomendado nenhum exame imagiológico ^(19,24,32,47,50). No entanto, vários estudos demonstram que a mpRM apresenta uma sensibilidade para a determinação de recidiva local de 13% para os doentes com PSA < 0,3 ng/ml e de 86% para PSA < 0,4 ng/ml ^(19,24,32,47).

Quando o valor de PSA é > 10ng/ml é recomendado a realização de exames convencionais, nomeadamente, a cintigrafia óssea e/ou TC ou RM abdominal e pélvica ^(19,24,32,47,50).

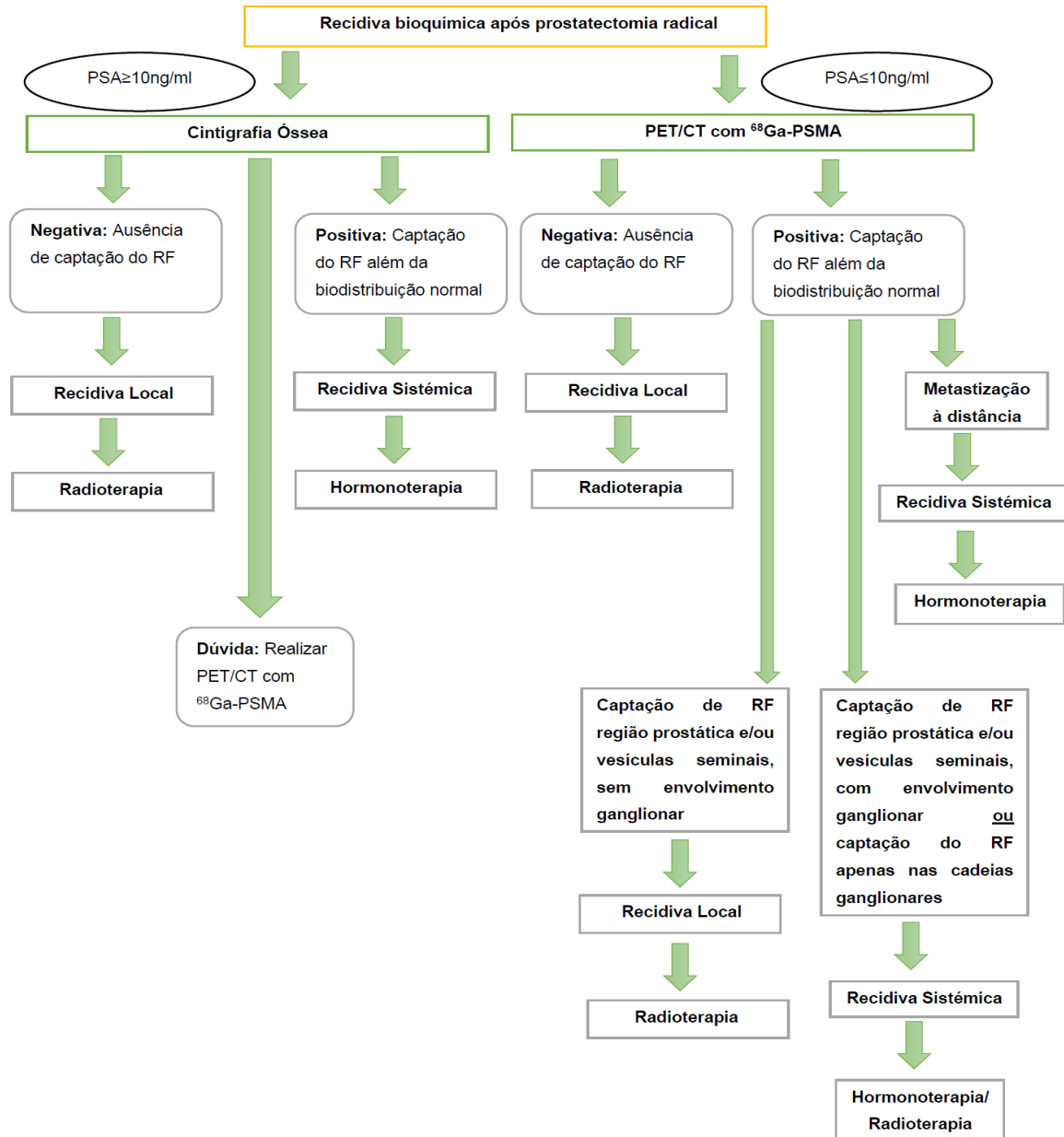
Na recidiva bioquímica local é frequente que os doentes recebam como tratamento precoce a radioterapia de salvação, sendo considerado o tratamento de primeira linha recomendado para doentes sem presença de metastização. Contudo, é um procedimento curativo apenas se a doença recorrente for completamente envolvida pelos volumes irradiados ^(38,39,45).

A eficácia da radioterapia de salvação aumenta significativamente quando realizada em fase precoce. Deve ser iniciada com o valor de PSA mais baixo possível, preferencialmente com valor de PSA < 0,5ng/ml, e está associada a uma sobrevida até

5 anos em 80% dos casos ⁽⁵¹⁾. Contudo, para valores de PSA tão baixos, a eficácia das técnicas de imagem convencionais, nomeadamente a TC, RM abdominal e pélvica e a cintigrafia óssea, tornam-se bastante limitadas. Na maioria dos casos, este tratamento, numa fase inicial, pode ser decidido com base em apenas marcadores clínicos e patológicos, sem o auxílio de técnicas de imagem ou biópsia. Para além disso, os doentes podem ser submetidos a radioterapia de salvação associada a hormonoterapia (150 mg/dia de bicalutamida durante 24 meses) ^(19,24).

Os doentes em recidiva bioquímica sistémica podem ser submetidos a diferentes terapêuticas, nomeadamente, hormonoterapia contínua ou intermitente, devendo ser informados dos possíveis efeitos adversos da hormonoterapia contínua, bem como, das consequências que podem advir com a recusa do tratamento ^(19,24).

Na **Figura 3.2** encontra-se esquematizado o percurso clínico que os doentes em recidiva bioquímica após a prostatectomia radical podem seguir.



***RF-Radiofármaco**

Figura 3.2- Fluxograma do percurso clínico que os doentes em recidiva bioquímica após a prostatectomia radical podem seguir ^(19,24).

3.8. Qualidade de vida do doente

Na última década, verificou-se o desenvolvimento e a introdução de novos medicamentos para o tratamento dos doentes de CaP em recidiva bioquímica, traduzindo-se no aumento da sobrevida global de 15 meses para 30 meses, entre 2004 a 2014 ⁽⁵²⁾. Estas terapêuticas, apesar de melhorarem a sobrevida global, provocaram o aumento de possíveis efeitos colaterais, como, fadiga, neurotoxicidade, alopecia e ainda eventos cardiovasculares. Todos estes fatores afetam a qualidade de vida dos doentes e merecem ser tidos em consideração aquando da escolha da terapêutica ⁽⁵²⁾.

O diagnóstico e o tratamento a que os doentes de CaP podem ser submetidos pode mudar significativamente o seu estilo de vida, e por conseguinte, promover alteração na sua qualidade de vida ^(19,53,54).

Segundo a OMS, o conceito de qualidade de vida é compreendido como “as perceções dos indivíduos sobre a sua posição na vida, no contexto da cultura e sistemas de valores em que vivem e em relação aos seus objetivos, expetativas, padrões e preocupações” ⁽⁵⁵⁾.

Um estudo europeu randomizado de rastreio do CaP, realizado num período de seguimento de 16 anos, evidenciou que o aumento da aplicação de técnicas de rastreio pode provocar a redução da incidência da patologia em estadios avançados, e a diminuição da mortalidade em 20% ⁽⁵⁶⁾. Neste estudo, verifica-se que o rastreio da patologia pode oferecer grandes benefícios e melhorar a qualidade de vida dos doentes, tendo em conta que permite o diagnóstico precoce da doença. No entanto, é importante garantir que a terapêutica escolhida, possua o menor impacto possível a nível de sintomas e mortalidade, de forma a compensar os benefícios associados ao diagnóstico precoce ^(56,57). Desta forma, é importante avaliar os efeitos a longo prazo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) relativamente às técnicas de rastreio, bem como, às terapêuticas associadas aos doentes de CaP ⁽⁵⁶⁾.

Em 1995, foram desenvolvidos e apresentados diversos instrumentos específicos de avaliação da QVRS de doentes com CaP. Estes instrumentos consistem em questionários com um conjunto de itens aos quais os doentes têm de responder. Estas questões são mensuráveis e categorizadas em escalas que avaliam um domínio, ou aspeto da QVRS. São vários os instrumentos específicos para avaliação da QVRS do CaP que podem ser utilizados, como por exemplo, o *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC) (específico para avaliação de abordagens da dor retal e incontinência fecal e urinária, e avaliação da função sexual), e ainda, o *Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument* (PROSQOLI) (com a função de avaliação de sintomas

físicos) ⁽⁵⁴⁾. Estes instrumentos permitem aos profissionais de saúde, compreender e analisar os sintomas e necessidades de cada grupo específico de doentes, tornando mais fácil a tomada de decisão relativamente à escolha da terapêutica mais adequada para cada um deles, tendo em conta a taxa de sucesso associada a cada opção terapêutica ^(53,54,57).

A avaliação da QVRS engloba todos os fatores que influenciam a experiência humana, incluindo as necessidades diárias, relações interpessoais, aspetos relacionados com a saúde física e mental, doenças associadas, e realização profissional e pessoal. Todos estes pontos são incluídos nesta avaliação, tendo em conta que podem promover alterações nas capacidades funcionais e sobrevivência dos doentes ^(54,58).

As alterações longitudinais nas funções físicas, na carga dos sintomas e na avaliação da qualidade de vida dos doentes promovem o desenvolvimento de uma intervenção interdisciplinar centrada no doente ^(53,54). São inúmeros os estudos que descrevem que a qualidade de vida dos doentes de CaP é influenciada por diversos fatores, particularmente dimensões relacionadas com funções emocionais, sociais e físicas ^(19,53). Contudo, as avaliações relativas à sobrevivência e à qualidade de vida destes doentes são difíceis de serem observadas, tendo em conta que é necessário um acompanhamento a longo prazo, de vários anos, para observar um número considerável de eventos ⁽⁵⁾.

Os tratamentos de primeira linha, num estadio inicial da doença, como a prostatectomia radical e a radioterapia, encontram-se associados a efeitos secundários conhecidos, nomeadamente, incontinência e impotência sexual, que influenciam fortemente a qualidade de vida dos doentes ^(19,59).

Numa unidade hospitalar da região norte de Portugal, foi realizado um estudo descritivo, analítico e longitudinal da qualidade de vida dos doentes de CaP, durante um período de 12 meses, após o diagnóstico inicial ⁽⁵³⁾. Dos doentes selecionados, 45% realizaram um tratamento inicial não cirúrgico (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia ou braquiterapia) e 30% realizaram prostatectomia radical ⁽⁵³⁾.

Para a execução do estudo foram aplicados como instrumentos de medida, escalas genéricas e específicas da QVRS, nomeadamente, a aplicação do questionário específico de CaP: O *European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30)* (responsável pela medição de dimensões relacionadas ao estado de saúde físico, social, emocional e cognitivo e ainda avaliação de sintomas e dificuldades financeiras) e o *European Organization for*

the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Module (EORTC-QLQ-PR25) (aplicado para a medição de dimensões de atividade e funcionamento sexual e sintomatologia associada ao sistema urinário, intestinal e à aplicação de tratamento hormonal) (53). Foram ainda aplicados instrumentos genéricos de medição da qualidade de vida, dentro dos quais, o *12-Item Short From Health Survey (SF-12)* (que avalia essencialmente a dimensão física e mental do estado de saúde) e o *EuroQOL-5 Dimension Questionnaire (EQ-5D)* (que avalia o estado global de saúde) (53).

Entre o primeiro e o terceiro mês após a confirmação do diagnóstico, verificou-se uma melhoria em todos os doentes, relativamente à função emocional e social, e à diminuição de sintomas, como, fadiga, náuseas, insónias, obstipação e diarreia. Para além disso, os doentes que foram submetidos a prostatectomia radical, demonstraram que nos primeiros 6 meses após a intervenção, os domínios sociais, físicos e sexuais registaram os piores resultados, sobretudo, sintomas de incontinência urinária (53). Melhores resultados foram surgindo 6 a 12 meses após a cirurgia. Este estudo refere que a qualidade de vida dos doentes que realizaram prostatectomia radical sofreram maior impacto relativamente aos efeitos secundários comparativamente aos restantes doentes que foram submetidos a outros tratamentos. Posto isto, concluíram ainda que existiram mudanças na atividade sexual, independentemente do tipo de tratamento, apresentando maior declínio nos primeiros meses após serem submetidos a cirurgia (53).

Relativamente aos domínios relacionados com a dor, insónias, diarreia, fadiga, perda de apetite e dificuldade financeira, foi verificado uma melhoria nos primeiros três a seis meses após o tratamento. Neste estudo, todos estes domínios foram considerados fatores que contribuem para alterações na QVRS nos doentes de CaP. Relativamente a aspetos específicos da próstata, verificou-se que no período entre o primeiro e terceiro mês após tratamento, houve um aumento significativo da atividade sexual e diminuição significativa dos sintomas urinários, intestinais, e sintomas relacionados a tratamentos hormonais (53).

Atualmente, ainda não existem estudos que avaliem o impacto do ⁶⁸Ga-PSMA na qualidade de vida dos doentes de CaP, talvez por ser uma modalidade de imagem bastante recente, tornando difícil a sua avaliação a longo prazo. Contudo, o facto do PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA influenciar a decisão dos doentes em realizarem radioterapia de salvação, pode evitar efeitos secundários agressivos que potenciam o atraso no tratamento, e conseqüentemente, ser responsável pela alteração da qualidade de vida dos doentes (19,25–28,60).

Os doentes com CaP geralmente têm uma esperança de vida longa, o que significa que as alterações na qualidade de vida a longo prazo relacionadas à radioterapia de salvação sejam uma particular preocupação para os profissionais de saúde ^(19,60). Vários estudos relataram possíveis efeitos secundários que podem surgir após a realização da radioterapia de salvação, dentro dos quais, sintomas associados a disfunção sexual, urinária e intestinal ^(60,61). O aumento da dose de radiação que é escolhida para o doente, pode provocar o aumento do risco de efeitos secundários, que podem ser particularmente debilitantes, especialmente em doentes que foram submetidos a prostatectomia radical anteriormente ⁽⁶¹⁾.

Desta forma, é importante realçar a relevância da qualidade de vida dos doentes por parte dos profissionais de saúde ⁽⁵³⁾. Este deve ser um processo realizado de forma rotineira nas unidades de saúde, a fim de identificar as principais dimensões que afetam o doente, de modo que os cuidados de saúde sejam personalizados e que a saúde seja o valor essencial no processo de decisão clínica ⁽⁵³⁾.

4. Avaliação económica em saúde

A avaliação de tecnologias da saúde (ATS) permite avaliar o papel das novas tecnologias na prestação de cuidados de saúde, tendo em conta a segurança, eficácia e efetividade, e se os resultados alcançados justificam os custos envolvidos ^(5,62). Desta forma, é importante que sejam desenvolvidos estudos na área da ATS, para que possam ser expandidas novas ferramentas para a gestão dos custos e dos recursos envolvidos, de maneira a que as novas tecnologias sejam avaliadas de forma racional, coerente e cuidadosa ⁽⁶²⁾.

Atualmente, os sistemas de saúde modernos encontram-se sujeitos a uma grande pressão financeira e uma crescente necessidade de justificar a efetividade e a eficiência das suas intervenções ^(1,62). A metodologia utilizada, habitualmente, para a análise dos ganhos em saúde e dos custos envolvidos, designa-se por avaliação económica ⁽¹⁾.

A avaliação económica permite estimar que novas tecnologias médicas proporcionam mais ganhos de saúde ao menor custo, sendo cada vez mais utilizada na área do medicamento e de outras tecnologias ^(1,62,63). Para além disso, permite compreender a relação entre os recursos e os resultados que são gerados na saúde pelos diferentes programas ou intervenções ⁽⁶³⁾. Pode ser classificada como uma ferramenta analítica, com critérios e métodos bem definidos, que servem de apoio ao processo de decisão, respondendo desta forma a questões relacionadas com a eficiência ou *Value for Money* ^(1,63,64).

No processo de decisão o decisor deve construir uma “fronteira de eficiência” de uma intervenção/tecnologia expressando o *Value for Money* das intervenções existentes dentro da mesma área terapêutica relativamente aos seus custos e à melhoria clínica que acarreta ⁽⁶³⁾.

A avaliação económica pode ser compreendida fundamentalmente pela comparação de duas ou mais alternativas de tratamento/tecnologias relativamente aos seus custos e consequências associadas, procurando que os recursos sejam aplicados da forma mais eficiente ^(1,63,64). Posto isto, ao estudar os custos associados a uma doença, permite também:

- Calcular a carga económica da doença para a sociedade;
- Identificar as principais componentes do custo e a sua incidência no custo total;
- Descrever a gestão clínica da doença a nível nacional e explicar a variabilidade de custos ^(1,63).

No sector da saúde, a aplicação dos métodos de avaliação económica é executada por diferentes técnicas que se apoiam não só na ciência económica, como em fatores epidemiológicos (medição de resultados em saúde), psicológicos (medição da qualidade de vida) e na análise de decisão (modelização, com recurso, por exemplo, a cadeias de Markov) ⁽¹⁾.

A aplicação da avaliação económica na saúde abrange também conceitos próprios como os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e técnicas destinadas a calcular a utilidade associada aos estados de saúde, através de métodos de medição de preferências como, o método de equivalência temporal (*time trade-off*) ^(1,62,63). Para tal, estes estudos exigem a participação e a interligação de equipas multidisciplinares, sendo fortemente inserida nas ciências económicas, bem como, nas ciências da saúde, com o propósito de definir os atributos a maximizar relativamente aos resultados da saúde dos indivíduos e não só no seu bem-estar geral ^(1,63).

Na avaliação económica podem ser destacados diferentes tipos de estudos. Segundo Drummond (2015), é possível distinguir estudos de avaliação económica completos e parciais ⁽⁶³⁾.

Os estudos de avaliação económica completos são caracterizados por identificar, medir, valorizar e comparar alternativas terapêuticas/tecnologias relativamente aos seus custos e consequências. Nestes estudos, podem ser destacadas três abordagens analíticas, nomeadamente: a análise de custo-benefício, a análise custo-efetividade e a análise de custo-utilidade ^(1,63,64).

Na análise de custo-benefício, os custos e as consequências das intervenções em estudo são medidos em unidades monetárias, exigindo a conversão das consequências em valor monetário ⁽¹⁾. Esta análise económica tem a finalidade de avaliar, de forma sistemática, todos os custos e resultados associados a diferentes alternativas, de modo, a determinar qual (ou quais) maximiza a diferença ou a razão entre o benefício e o custo ⁽¹⁾. Para determinar a diferença entre os benefícios e os custos, num determinado período de tempo, recorre-se à equação ilustrada posteriormente na equação **(4.1)**:

$$VAL = \frac{\sum_{t=1}^N B_t - C_t}{(1+r)^{t-1}} \quad (4.1)$$

Neste caso, **VAL** representa o valor atual líquido, **B_t** corresponde aos benefícios estimados num período de tempo, **C_t** representa os custos num período de tempo e o valor de **r** diz respeito à taxa de atualização ⁽¹⁾.

Por conseguinte, a análise de custo-benefício apresenta como vantagem permitir a comparação direta dos custos entre programas de diferentes setores (não só da área

da saúde) com as consequências dos mesmos, pois todos eles são mensuráveis na mesma unidade de valor ^(1,63).

A análise de custo-benefício é o único método de avaliação económica que permite uma análise direta da eficiência na afetação ^(1,63). Contudo neste tipo de análise existe a dificuldade em valorar eventos de saúde, longevidade e qualidade de vida. Embora existam estudos para isso, nenhum é isento a críticas, existindo um grande debate ético envolvido, pois assume um valor explícito monetário para a “vida humana” ^(1,63).

A análise de custo-efetividade é a modalidade mais utilizada nas análises económicas em saúde, e a melhor opção quando se pretende comparar duas ou mais intervenções com o mesmo objetivo em saúde ⁽⁴⁾. Esta visa a avaliar e quantificar os custos e as consequências clínicas da utilização de uma tecnologia ou programa de saúde, de forma a permitir comparar a eficiência económica de cada alternativa para atingir um objetivo comum ⁽⁴⁾. As consequências são medidas em unidades naturais, tais como: número de casos detetados, anos de vida ganhos, número de mortes evitadas, dias livres de eventos clínicos, entre outros ⁽¹⁾.

Esta análise económica é aplicada quando as intervenções comparadas dizem respeito à mesma doença ou condição de saúde, o que significa, que não responde a questões de afetação de recursos quando esta condição não se verifica ⁽¹⁾.

Assim, a análise de custo-efetividade permite identificar as intervenções de saúde que alcançariam o maior impacto na sociedade por unidade de investimento, sendo a comparação final deixada ao critério do decisor, que irá avaliar a importância relativa das diferentes consequências clínicas e dos custos de cada alternativa ^(4,62,65).

O instrumento de medida mais adequado para mensurar e estabelecer a relação entre os custos e a efetividade é o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI), calculado pela equação (4.2) ^(4,62,65):

$$RCEI = \frac{Ca-Cb}{Ea-Eb} = \frac{\Delta C}{\Delta E} \quad (4.2)$$

Ca – Custo da intervenção *a*;

Ea – Efetividade da intervenção *a*;

Na equação (4.2), encontra-se no numerador a diferença entre os custos das intervenções em estudo, e no denominador a diferença da efetividade de cada intervenção, podendo concluir-se que quanto menor for o valor do RCEI, maior será o custo da intervenção ⁽⁴⁾.

A análise de custo-efetividade pode ser inapropriada quando o instrumento de medida utilizado para avaliar as consequências não incorpora todos os efeitos da

intervenção analisada ⁽¹⁾. Outra das desvantagens prende-se com a dificuldade de definir um limiar de aceitabilidade para o RCEI e a frequente necessidade de extrapolação de resultados intermédios para resultados finais através de técnicas de modelização, sendo que esta desvantagem é aplicável também para os restantes tipos de análise de custo ⁽¹⁾.

Na análise de custo-utilidade, é fundamentada uma visão mais ampla da tomada de decisão sobre a afetação de recursos em saúde, sendo o objetivo global do sector maximizar a esperança de vida e a QVRS dos cidadãos ^(1,63).

Nestes estudos, as consequências dos programas alternativos são expressas em QALY, que são calculados mediante o uso de utilidades, obtidas através de preferências, que refletem numericamente a qualidade de vida do cidadão no seu estado global ⁽¹⁾.

As análises de custo-utilidade são consideradas essencialmente como uma variante da análise de custo-efetividade. A principal diferença é que usam, para as consequências, uma medida genérica de ganho em saúde, oferecendo a possibilidade de comparar diferentes alternativas em distintas áreas da saúde, e avaliar o custo de oportunidade para a adoção dessas alternativas ⁽⁶³⁾.

O termo utilidade representa o valor, para a sociedade ou para o individuo, de um determinado nível de saúde, que são expressas sob a forma de QALYs. Esta medida incorpora os ganhos na redução de morbilidade (qualidade de vida) e ganhos na redução da mortalidade (anos de vida ganhos) ^(1,63). Desta forma, os QALY possibilitam comparar os “ganhos de saúde” que se esperam obter com uma intervenção, com as “perdas em saúde” obtidas com outras intervenções, permitindo aos decisores comparar resultados entre diferentes programas de saúde e estabelecer prioridades, incorporando, ainda que com limitações, a qualidade de vida dos doentes e as preferências da sociedade por diferentes estados de saúde ⁽¹⁾.

Os resultados da análise de custo-utilidade são expressos através de uma fórmula similar à do RCEI da análise de custo-efetividade ⁽¹⁾.

Na equação **(4.3)**, representada posteriormente, encontra-se descrito a equação do Rácio do Custo utilidade Incremental (RCUI) utilizada na análise de custo-utilidade:

$$RCUI_Q = \frac{C_1 - C_2}{AVAQ_1 - AVAQ_2} \quad (4.3)$$

Neste caso, **C₁** e **AVAQ₁**, correspondem respetivamente, ao custo e anos de vida ajustados pela qualidade de um determinado programa de saúde. Enquanto **C₂** e **AVAQ₂** representam o custo e anos de vida ajustados pela qualidade do comparador, assumindo que os custos e efeitos ocorrem no mesmo período ⁽¹⁾.

A estimativa de preferências para estados de saúde é considerada como uma técnica particularmente útil, pois possibilita ajustes de qualidade de vida relacionada à saúde para um determinado conjunto de resultados de tratamento, ao mesmo tempo que fornece uma medida de resultados genérica para comparação de custos e resultados em diferentes programas ⁽⁶³⁾.

Nesta análise é importante ter em consideração a fonte dos índices de utilidade, o que significa que dentro do mesmo modelo, as utilidades devem ser calculadas com o mesmo método e os dados devem ser validados nacionalmente ^(1,63).

Existem desvantagens associadas aos estudos de custo-utilidade, destacando-se o facto dos QALY não permitirem ter em consideração aspetos para além da saúde. Para além disso, apesar de ser possível a comparação de resultados entre diferentes estudos quando os instrumentos utilizados para o cálculo dos QALY são diferentes, existem limitações, nomeadamente, eventuais problemas de validação dos instrumentos para a medição da utilidade ^(1,62,63).

Relativamente aos estudos de avaliação económica parciais, o que os difere das restantes é o fato de não permitirem avaliar os custos e os benefícios de duas alternativas em simultâneo ⁽¹⁾. Contudo, não significa que estes estudos não sejam importantes, pois contribuem para a obtenção de informação intermédia de grande importância para o conhecimento dos custos e resultados das melhores terapêuticas ou tecnologias da saúde ⁽¹⁾. Todavia, tem a desvantagem de não permitirem responder a questões relacionada com a eficiência das mesmas ^(1,63).

Existem diferentes tipos de estudos de avaliação económica parciais, dentro dos quais se destacam: Estudos sobre custos da doença, análise de custos, análise de custo-consequência e análise de minimização de custos ⁽¹⁾.

Os estudos de custos associados a uma patologia têm o intuito não apenas de avaliar os custos atribuíveis ao longo do diagnóstico e tratamento, mas também ter em conta os custos globais reais da mesma. Para além disso, é importante a realização destes estudos, pois são um forte contributo no fornecimento de informações uteis que apoiem na tomada de decisão do tratamento dos doentes ⁽⁶⁶⁾.

A Análise de Custos é considerada o estudo económico parcial mais comum. Constitui num processo de estimação do custo de duas ou mais intervenções, permitindo a comparação dos custos dos mesmos ⁽¹⁾. Apresenta como principal vantagem, a praticidade pois necessita apenas mensurar custos ⁽⁶⁷⁾. Para além disso, permite determinar a alternativa com menor custo, podendo conduzir a poupanças

económicas que, por outro lado, também pode levar a limitações dos ganhos em saúde (1).

A perspetiva da análise económica utilizada para efetuar uma avaliação económica influencia o tipo de recursos e custos que devem ser incluídos (63,68). Existem diferentes perspetivas, destacando-se entre elas, a perspetiva da sociedade, uma vez que contempla todos os custos referentes a todos os indivíduos que podem ser afetados pela intervenção em estudo (68). Contudo, os estudos de avaliação económica podem ser efetuados segundo outras perspetivas, nomeadamente: do pagador (e.g. do SNS, no contexto português), do hospital ou mesmo da perspetiva do doente (63,68).

Independentemente do tipo de estudos que se pretende realizar, a medição e a valorização de custos é um aspeto fundamental a ter em conta na área da saúde (29,69). Nomeadamente, os custos totais, obtidos através da multiplicação das quantidades utilizadas de um determinado recurso pelo seu respetivo preço (70). Desta forma, para determinar corretamente os custos de um programa de saúde deve ser tido em conta a identificação e a quantificação dos recursos relevantes para a situação em estudo (70). O tratamento de doentes envolve diversos tipos de recursos de diferentes naturezas, dentro dos quais se destaca: os recursos pessoais, equipamentos, espaço e materiais. Estes recursos são utilizados desde o primeiro contacto do utente com a instituição e ao longo de todo o tratamento, em atos clínicos e administrativos (29,69).

Existem diferentes tipos de abordagens que podem ser aplicadas na análise dos custos associadas a uma patologia, destacando-se duas delas: *Bottom-up* e *top-down* (69).

Nas abordagens do tipo *bottom-up*, os custos são estimados através da identificação dos recursos utilizados diretamente no tratamento dos doentes, permitindo calcular os custos unitários específicos por pessoa. Enquanto que nas abordagens *top-down* as estimativas são baseadas em informação relativa aos custos relevantes, provenientes de fontes fidedignas, como é o caso da contabilidade geral dos hospitais, permitindo calcular os custos médios por doente (69).

Nos estudos de avaliação económica, os custos podem ser classificados em duas diferentes categorias: custos diretos e indiretos (69,70).

Os custos diretos são todos os que se encontram diretamente ligados a recursos gastos e pagos associados à utilização dos cuidados de saúde, podem ser considerados custos médicos ou não médicos (69,70). São exemplos de custos diretos médicos: despesas relacionadas a internamento hospitalar, consultas, material de consumo clínico, dispositivos médicos, medicamentos (incluindo tratamento e profilaxia dos

efeitos adversos) e custos com os MCDT (Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica) ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Os custos diretos não médicos podem abranger os custos do doente, tais como: deslocação do doente, serviços sociais, custos relacionados com ajudas técnicas, nomeadamente, instalações específicas para o tratamento da doença (adaptação de casas/carro etc), investigações médicas e treino de pessoal, custos administrativos ⁽⁷²⁾.

Os custos indiretos correspondem a perdas para o doente e para a sociedade, por perda de capacidade de trabalho ou lazer devido à morbilidade ou mortalidade precoce que pode ser causada pela doença, por exemplo: diminuição de produtividade devido a sequelas da doença, faltas ao trabalho por consulta, reforma antecipada permanente, invalidez e morte prematura ^(66,69,70).

Nos estudos económicos de doenças oncológicas, os custos diretos médicos habitualmente medidos são os relacionados às seguintes intervenções: rastreios, internamento, consultas externas de ambulatório, reabilitação, dispositivos médicos, medicamentos, cuidados domiciliários, cuidados continuados e paliativos ^(16,21,66,70,73,74). Relativamente aos custos diretos não médicos, são considerados, por exemplo, as deslocações dos doentes e dos prestadores de cuidados de saúde ^(16,21,66,70,73,74).

Em Portugal, a avaliação económica é usada desde os anos 90 para o apoio à tomada de decisão na área do medicamento ^(1,2). O SiNATS, criado através do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho, surgiu com o objetivo de dotar o SNS de um instrumento único que proporcionasse a melhoria do seu desempenho, e melhores práticas a nível europeu, relativamente à avaliação e reavaliação de tecnologias da saúde ⁽²⁾.

A utilização de estudos de avaliação económica tem uma longa tradição em Portugal, tornando-se obrigatório para os medicamentos comercializados em ambulatório em 1999, e para medicamentos hospitalares em 2006 ⁽²⁾.

Para a realização de estudos de avaliação económica na área da saúde, devem ser tidas em conta as “*Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde*” definidas pelo Infarmed em 1998, atualizadas em 2020 ⁽²⁾. Este trabalho foi notável em muitos aspetos, nomeadamente pelo facto de ter sido uma das primeiras orientações metodológicas elaboradas na Europa, para avaliação económica de medicamentos, tendo um carácter inovador e pioneiro ⁽²⁾. Este documento, tem como objetivo descrever as orientações para a avaliação económica de novas tecnologias da saúde, abrangendo o medicamento e todas as outras tecnologias de saúde, como os dispositivos médicos. No entanto, encontram-se mais focadas nas inovações terapêuticas, dado que atualmente, a avaliação de dispositivos

médicos ainda se encontra numa fase inicial de desenvolvimento, com poucas orientações clínicas definidas para a medição da sua efetividade ^(1,2).

Espera-se que a tendência da aplicação da avaliação económica na saúde seja exponencial, particularmente através da sua entrada em setores que até agora eram pouco sujeitos à análise económica, nomeadamente, os dispositivos médicos, a prestação de cuidados hospitalares, ações de promoção de saúde e cuidados continuados (1).

4.1. Análise de Custo-Efetividade da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA

O aumento da taxa de incidência das doenças oncológicas, e os custos crescentes relacionados aos tratamentos das mesmas, constituem um encargo económico potencialmente insustentável, que afeta a sociedade e principalmente os serviços públicos de saúde ^(3,4). Em Portugal, devido à enorme variabilidade de técnicas e procedimentos na prática clínica, verifica-se um aumento nos gastos em saúde de forma crescente, sendo que o custo anual do tratamento do cancro ascende a 867 milhões de euros, o que corresponde a 5,5% da despesa total em saúde e a 84 euros *per capita* ⁽⁶⁹⁾.

O CaP é considerado uma patologia associada a elevados encargos financeiros para a sociedade relativamente aos cuidados de saúde que acarreta ⁽⁵⁾. Nos últimos anos, observou-se uma rápida expansão no desenvolvimento de novos tratamentos para o CaP localizado e sistémico, bem como, na expansão de novas técnicas de aquisição imagem que oferecem um elevado potencial no diagnóstico e tratamento e, naturalmente, na obtenção de melhores resultados ⁽⁵⁾.

Relativamente às técnicas de imagem, verifica-se atualmente uma série de desafios que aparentemente podem ser contraditórios. Por um lado, as inovações de diferentes técnicas devem ser exploradas de forma a potenciar as escolhas terapêuticas mais precisas e tornar a medicina mais personalizada. Por outro, existe ainda o receio no investimento e pesquisa de novas tecnologias relativamente à sua aplicação adequada e aos custos associados, que na maioria das vezes, se tornam excessivamente onerosos ⁽²⁵⁾.

Nos doentes de CaP, apesar de não existir uma linha de orientação das técnicas de imagem mais adequadas, verifica-se que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, é a modalidade de imagem mais promissora no diagnóstico e estadiamento ^(62,65). Contudo, é uma técnica de elevado custo e, por isso, torna-se necessário recorrer à sua avaliação

económica, designadamente, a estudos de custo-efetividade para avaliar os seus potenciais benefícios e se superam os custos e eventos adversos colaterais ^(62,65).

Um estudo randomizado realizado em doentes de CaP de alto risco, evidenciou que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA apresenta uma elevada precisão no diagnóstico, comparativamente a imagens convencionais (TC, RM e cintigrafia óssea) ⁽⁷⁵⁾. Tendo em conta todos os custos envolvidos na realização da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA juntamente com o facto desta técnica de imagem apresentar maior sensibilidade e especificidade para a deteção de lesões, face às restantes imagens convencionais, comprovou que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA é a técnica mais custo-efetiva para o diagnóstico do CaP ⁽⁷⁵⁾. Por conseguinte, esta técnica de imagem potencia um elevado benefício clínico para os doentes, evitando o gasto desnecessário em tratamentos que não são adequados, bem como, efeitos secundários agressivos geradores de alterações na qualidade de vida ^(75,76).

Em outro estudo realizado em doentes de CaP em recidiva bioquímica foi avaliada a relação custo-efetividade da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA comparativamente à TC e ao PET/CT com ¹⁸F-Colina ⁽⁷⁶⁾. Para tal, foram calculados os custos adicionais resultantes da realização de tratamentos incorretos, após o estadiamento por TC e PET/CT com ¹⁸F-Colina. Este estudo, demonstrou que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, foi capaz de alterar o estadiamento de 33% a 66% dos doentes, e ainda, permitiu que cerca de 0,90% dos doentes fossem submetidos a tratamentos curativos, que normalmente receberiam terapia paliativa com hormonoterapia. Desta forma, tendo em conta o seu custo e a sua precisão de diagnóstico, confirmou-se que esta técnica de imagem é mais custo-efetiva face às restantes modalidades de imagem em estudo ⁽⁷⁶⁾.

Um estudo de custo-efetividade, realizado na Holanda, avaliou a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e a nano-RM comparativamente ao processo de dissecação de nódulos linfáticos pélvicos em doentes de CaP de alto ou médio risco ⁽⁷⁷⁾. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência destas técnicas na precisão de diagnóstico, na escolha da terapêutica, na qualidade de vida, sobrevivência e ainda, os custos envolvidos. Para tal, com base em diretrizes clínicas, foram realizadas entrevistas com especialistas da área. A efetividade foi medida em QALYs ⁽⁷⁷⁾.

Foi concluído que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e a nano-RM apresentam boa relação custo-efetividade comparativamente com a dissecação de nódulos linfáticos pélvicos, devido a serem técnicas de imagem de menor custo. Para além disso, a dissecação dos nódulos evidenciou uma perda na qualidade de vida de quase 22 dias ao longo da vida dos doentes. Desta forma, devido à morbilidade associada à técnica

de dissecação dos nódulos linfáticos, é proposto neste estudo, que seja realizada antes deste procedimento a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, caso o resultado seja negativo evita a realização do processo de dissecação, e evita as consequências que podem surgir com o mesmo ⁽⁷⁷⁾.

Apesar dos estudos de avaliação do impacto do ^{68}Ga -PSMA no diagnóstico do CaP utilizem maioritariamente como equipamento de aquisição a PET/CT, já começam a surgir estudos com a técnica de imagem de PET acoplada à RM.

Num hospital australiano, foi realizado um estudo de avaliação de custo-efetividade de PET/RM com ^{68}Ga -PSMA, comparativamente a técnicas de imagem convencionais (TC e cintigrafia óssea) em doentes de CaP após a recidiva bioquímica ⁽⁷⁸⁾. Foi utilizado como ferramenta de avaliação um modelo analítico de cadeias de Markov durante um período de 10 anos. Foram calculados os custos associados aos tratamentos que os doentes foram submetidos após o diagnóstico definido pelas diferentes técnicas de imagem, bem como, de todas as intervenções clínicas ao longo dos anos de estudo ⁽⁷⁸⁾. Para além disso, foi calculado o RCEI através da diferença dos custos e anos de vida ganhos associados à técnica de imagem PET/RM com ^{68}Ga -PSMA e às imagens convencionais. Tendo em conta os resultados obtidos, o estudo refere que a PET/RM com ^{68}Ga -PSMA demonstrou ser mais económica e produziu mais anos de vida ganhos comparativamente à utilização da TC e cintigrafia óssea. O que significa que a PET/RM com ^{68}Ga -PSMA mostrou ser a técnica de imagem com boa relação custo-efetividade ⁽⁷⁸⁾.

Posto isto, com a realização desta investigação pretende-se responder a questões, como: A PET/CT com ^{68}Ga -PSMA é eficaz comparativamente à cintigrafia óssea?

5. Metodologia

Na metodologia serão delineadas as estratégias e os procedimentos desenvolvidos com o propósito de encontrar as respostas para os objetivos definidos na investigação.

Este estudo será desenvolvido em torno de três objetivos:

- 1- Avaliar a efetividade de diagnóstico da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, no estadiamento do CaP em doentes com recidiva bioquímica após prostatectomia radical comparativamente à cintigrafia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP.
- 2- Estimar os custos associados à realização da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e os custos associados à realização da cintigrafia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP.
- 3- Estimar, de forma exploratória, o RCEI da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA comparativamente com a cintigrafia óssea.

Para encontrar respostas para os objetivos definidos na investigação, será realizada uma análise de custo-efetividade da técnica de imagem PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, comparativamente à cintigrafia óssea.

5.1. Desenho de estudo Epidemiológico

O estudo assenta numa abordagem observacional do processo clínico de uma amostra de doentes de CaP que realizaram exame PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e cintigrafia óssea na Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa, entre fevereiro de 2018 e março de 2021. Para além disso, são asseguradas todas as condições de garantia ética, sendo o estudo realizado de acordo com a Declaração de Helsínquia e a Convenção de Oviedo e em concordância com a lei n.º 58/2019 de 8 de agosto da Proteção de Dados⁽⁷⁹⁾.

O processo clínico consiste numa folha de trabalho em que se encontra descrito o historial clínico do doente, nomeadamente as informações relativas ao estadiamento da patologia, bem como os exames e as terapêuticas efetuadas anteriormente.

Desta análise foi recolhida informação relativamente à idade do doente, estadiamento da doença, valor de PSA, valor de score de Gleason, exames de diagnóstico executados anteriormente (Biópsia, TC, RM, ^{68}Ga -PSMA, Cintigrafia óssea), terapêuticas realizadas (prostatectomia radical, hormonoterapia, radioterapia, braquiterapia), tempo entre a cirurgia prostática e a recidiva bioquímica e ainda a conclusão do relatório do exame realizado. Esta informação, juntamente com a análise do padrão de imagem obtido na realização das técnicas de imagem, foi avaliada pelo

médico da unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa, definindo, a *posteriori*, as possíveis terapêuticas a que os doentes podem ser submetidos. Ao longo deste processo não existiu a manipulação de intervenções diretas dos indivíduos incluídos na investigação. Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual foi realizada uma avaliação analítica, uma vez que se tenciona explicar fenómenos e verificar as hipóteses de investigação.

5.2. Desenho de estudo da Avaliação económica

Para a realização deste estudo pretende-se efetuar uma análise de custo-efetividade da técnica de imagem PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA apenas nos doentes de CaP com recidiva bioquímica após receberem como tratamento primário a prostatectomia radical. Para alcançar os objetivos propostos na investigação será calculado o RCEI, através da estimação da efetividade diagnóstica de cada uma das modalidades de imagem em estudo, assim como os custos que estão associadas às mesmas. A efetividade das técnicas de imagem será conseguida através da avaliação dos padrões de imagem, obtido após a realização dos exames em estudos, permitindo determinar a probabilidade do número de doentes em que é possível definir o estadiamento e consequentemente definir a terapêutica a aplicar, sendo esta a unidade de medida utilizada para o cálculo do rácio. No final, o rácio é calculado pela diferença entre os custos das estratégias em estudo a dividir pela diferença das suas efetividades de diagnóstico.

5.3. Perspetiva do estudo e taxa de atualização

Este trabalho será realizado segundo a perspetiva do SNS e a taxa de atualização não será efetuada, tendo em conta que não é possível medir os custos e as consequências ao longo do tempo ⁽²⁾.

5.4. Horizonte temporal

Nesta investigação os custos e a efetividade diagnóstica são medidos apenas num momento de tempo, nomeadamente aquando da realização das modalidades de imagem PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e cintigrafia óssea, uma vez que não foi possível apurar os mesmos ao longo do tempo, dada a informação disponível.

5.5. População do estudo

A população do estudo é constituída por 159 doentes que realizaram PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e 551 doentes que realizaram cintigrafia óssea com diagnóstico e estadiamento de CaP. A amostra total é constituída por 36 doentes de CaP em recidiva bioquímica após prostatectomia radical. A amostra divide-se em dois braços diferentes que correspondem a cada uma das modalidades de imagem a avaliar:

Amostra 1- Doentes que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, entre fevereiro de 2018 e março de 2021, representando este grupo a estratégia que queremos avaliar.

Amostra 2- Doentes que realizaram cintigrafia óssea, entre fevereiro de 2018 e março de 2021, representando este grupo a estratégia comparadora.

5.6. Critérios de inclusão e exclusão

Para a realização desta investigação foram considerados como critérios de inclusão da amostra os seguintes pontos:

- Doentes de CaP em recidiva bioquímica que realizaram prostatectomia radical;
- Doentes que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA;
- Doentes que realizaram cintigrafia óssea com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HDP (critério aplicado à amostra 2);

Relativamente aos critérios de exclusão, para este estudo, são todos aqueles que englobam as características que não foram mencionadas nos critérios anteriormente referidos. Para além disso são destacados os seguintes pontos:

- Doentes de CaP que não foram submetidos a prostatectomia radical;
- Doentes que após a prostatectomia radical já sofreram mais que uma recidiva bioquímica e/ou que já foram submetidos a radioterapia de salvação anteriormente;
- Doentes que não seja possível obter informação sobre o estadiamento e o percurso clínico do mesmo através da análise do seu processo clínico.

5.7. Confidencialidade de dados e garantia de anonimato

A realização da investigação foi autorizada pelo Conselho de Administração do Hospital Lusíadas Lisboa e aprovada pela comissão de ética do mesmo (anexo I), bem como pela comissão de ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (Anexo II).

Ao longo da investigação foi garantido e assegurado o cumprimento de todas as disposições éticas, tendo em consideração o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD), sendo o estudo realizado de acordo com a Declaração de Helsínquia e a Convenção de Oviedo e em concordância com a lei n^o 58/2019 de 8 de agosto da Proteção de Dados ⁽⁷⁹⁾, mantendo-se sempre ao longo do estudo o anonimato dos indivíduos.

5.8. Instrumentos de recolha de dados

Para a recolha de dados foi construída uma tabela, recorrendo à ferramenta de *Microsoft Office Excel*, destinada à recolha de informação através da observação e análise dos processos clínicos, cujo preenchimento foi realizado pelo próprio investigador. Os parâmetros incluídos neste instrumento de recolha de dados são características referentes à identificação do doente e à evolução da doença, particularmente: a idade do doente, estadiamento da doença, valor de PSA, valor de Score de Gleason (Anexo III e IV).

O instrumento de recolha de dados foi legitimado pelo parecer de um médico especialista de Medicina Nuclear, com a finalidade de garantir que a tabela de recolha de dados seria a mais adequada para a realização do estudo. Para além disso, a decisão das terapêuticas aplicadas a cada doente foi efetuada por um especialista da Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa, através da análise da imagem e processos clínicos dos mesmos.

5.9. Análise de dados

A caracterização da amostra foi realizada através de uma análise quantitativa (estatística descritiva) dos dados recolhidos, recorrendo ao *Microsoft Office Excel 2007*. Posteriormente, após a caracterização supracitada, foi determinada a efetividade diagnóstica da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e da cintigrafia óssea. A efetividade das técnicas de imagem foi obtida através da concordância do estadiamento dos doentes, tendo em conta o relatório clínico dos exames e do padrão de imagem, sendo, assim, determinado o número de doentes em que não existiu dúvidas na interpretação da imagem, o que permitiu, conseqüentemente, a escolha da terapêutica. Para tal, foi construída uma tabela que discrimina qual a terapêutica mais indicada para cada um dos doentes que efetuou as técnicas de imagem em estudo.

Posteriormente, foi calculado o RCEI, através da diferença dos custos associados a cada uma das técnicas de imagem a dividir pela diferença do valor de efetividade diagnóstica das mesmas.

5.10. Identificação, medição e valorização dos custos:

5.10.1 Recursos envolvidos no percurso clínico dos doentes

O CaP é uma patologia que tem um impacto económico crescente na saúde pública devido aos custos associados às novas tecnologias e escolhas terapêuticas. Contudo, não existe um consenso sobre a estratégia de tratamento mais económica

para esta doença, principalmente quando se trata de estadiamento de doentes de baixo e médio risco ^(29,69).

Para os doentes incluídos na amostra 1, o equipamento utilizado para o estadiamento consiste no equipamento híbrido PET/CT. Neste caso, o equipamento disponível na Unidade de Medicina Nuclear no Hospital Lusíadas Lisboa, é o *Tomografo Discovery PET/CT 600*, sendo que para os doentes da amostra 2, recorreu-se a uma Câmara Gama *INFINIA II HAWKEYE 4*, ambos da *General Electric Healthcare (Wisconsin, Estados Unidos da América)*.

Tanto o equipamento de PET/CT como a Câmara Gama são sujeitos a controlos de qualidade diários que permitem a monitorização quantitativa da imagem ao longo do tempo, assegurando a qualidade dos estudos obtidos e contribuindo para a validade interna do mesmo, o que certifica - como fidedignos - os resultados obtidos. Para além dos controlos de qualidade dos equipamentos é, também, importante referir que o mesmo acontece para os radiofármacos utilizados.

5.10.2 Custos envolvidos no percurso clínico dos doentes

Os custos associados ao CaP variam consoante o estadiamento que o doente apresenta ⁽⁷³⁾. Apesar de existirem atualmente estudos de estimação de recursos e custos envolvidos no tratamento desta patologia, os mesmos, ainda não são suficientes para entender as componentes envolvidas ⁽⁷³⁾.

Neste trabalho serão considerados apenas os custos diretos associados ao CaP. Neste caso, apenas será tido em conta o custo referente a cada uma das modalidades de aquisição de imagem devido à impossibilidade de estimar os custos envolvidos no percurso do doente após realizarem estes exames, nomeadamente os exames de diagnóstico, as terapêuticas e entre outras técnicas efetuadas posteriormente.

Para estimar a carga económica que se encontra associada ao CaP é importante apurar os custos diretos e descrever esses custos. Neste trabalho, a estimação e valorização dos custos foi conseguida através de fontes de dados oficiais (Portaria 254/2018, Diário da República) ⁽⁸⁰⁾.

5.11. Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma ferramenta essencial nos estudos de custo-efetividade com o intuito de explorar o impacto da incerteza na estimação dos resultados. É de extrema importância conhecer as limitações do estudo, de forma a que sejam consideradas na análise de sensibilidade e ponderadas nas tomadas de decisão ⁽⁸¹⁾.

As três fontes de viés a considerar nos estudos de análise-efetividade aplicados à área da saúde são ⁽⁸¹⁾: a variabilidade (utilização de inúmeras fontes de dados), a confiabilidade (qualidade dos dados utilizados) e a incerteza (escolha e uso de dados adequados).

De forma a reduzir os vieses de variabilidade e confiabilidade preconiza-se seguir os princípios da saúde baseada em evidências para a escolha das fontes de dados e as informações recomendadas no SNS. A fonte de viés de incerteza divide-se em incerteza metodológica (uso correto do método analítico), incerteza estrutural (fidedignidade da modelagem com a realidade) e incerteza paramétrica (incerteza nos valores utilizados) ⁽⁸¹⁾.

Existem dois métodos de análise de sensibilidade que são amplamente utilizados nos estudos de custo-efetividade, nomeadamente a análise univariada determinística e análise de sensibilidade probabilística ⁽⁸¹⁾.

Desta forma, é importante realizar uma análise de sensibilidade e de cenário para avaliar o impacto da variação do valor dos resultados obtidos com a análise de custo-efetividade. A análise de sensibilidade neste estudo será conseguida através da variação de mais ou menos 20% do custo da técnica de imagem em estudo, neste caso, a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA.

6. Apresentação e Discussão de resultados

6.1. Caracterização da amostra em estudo

Como mencionado no capítulo anterior, na investigação procedeu-se à recolha de dados de doentes CaP em recidiva bioquímica após prostatectomia radical. Foram analisados os dados de um total de 159 doentes de PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e 551 doentes de cintigrafia óssea. O processo de seleção dos doentes envolvidos no estudo ocorreu de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, definidos previamente na investigação, de forma sequencial. Primeiramente, foram selecionados todos os doentes submetidos a prostatectomia radical antes de efetuar cada uma das modalidades de imagem. Dentro desta amostra foram incluídos os doentes com informação clínica viável para a recolha de dados, ou seja, doentes nos quais os seus processos clínicos continham a informação necessária para a investigação, nomeadamente a idade do doente, o estadiamento do tumor, o valor de PSA, o valor do Score de Gleason, terapêuticas e exames realizados anteriormente a cada uma das técnicas de imagem. Sequencialmente, foi avaliado o historial clínico dos doentes, sendo excluídos os que apresentaram uma história clínica avançada, particularmente nos quais a recidiva bioquímica já tinha ocorrido anteriormente, tornando-se inapropriado a análise para a tomada de decisão da aplicação de uma terapêutica sistémica ou local, tendo em conta que estes doentes se encontram numa fase paliativa. Posteriormente, foram ainda excluídos todos os doentes submetidos a radioterapia de salvação anteriormente aos exames de diagnóstico em estudo.

Desta forma, foi selecionada uma amostra de 17 doentes de PET/CT com ^{68}Ga -PSMA (amostra 1) e 19 doentes de cintigrafia óssea (amostra 2) que reúnem os critérios e requisitos necessários para a investigação. Na **Tabela 6.1** e **Tabela 6.2**, descrevem o processo de seleção da amostra dos doentes, bem como os critérios de inclusão/exclusão.

Tabela 6.1- Descrição do processo de seleção da amostra em estudo dos doentes que realizaram a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA (amostra 1).

Processo de seleção da amostra 1 - Critérios	Doentes que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA	
	Excluídos	Incluídos
1º- Realização de prostatectomia radical	115	44
2º- Informação clínica viável	23	21
3º- Historial clínico avançado	1	20

4º- Realização de radioterapia de salvação	3	17
Total de doentes em estudo		17

Tabela 6.2- Descrição do processo de seleção da amostra em estudos dos doentes que realizaram cintigrafia óssea (amostra 2).

Processo de seleção da amostra 2 - Critérios	Doentes que realizaram cintigrafia óssea	
	Excluídos	Incluídos
1º- Realização de prostatectomia radical	518	33
2º- Informação clínica viável	12	21
3º- Historial clínico avançado	1	20
4º- Realização de radioterapia de salvação	1	19
Total de doentes em estudo		19

A caracterização da amostra, relativamente à idade (valor da média, desvio padrão e amplitude) da amostra 1 e 2 encontra-se representado na **Tabela 6.3**.

Tabela 6.3- Caracterização da amostra 1 e 2 de acordo com a média e o desvio padrão das idades dos doentes e a amplitude das mesmas.

		Amostra 1 (PET/CT com 68Ga-PSMA)	Amostra 2 (Cintigrafia óssea)
Idade (Anos)	Media ± desvio padrão	67,29 ± 8,83	70,37 ± 7,43
	Amplitude	53-87	53-88

A **Figura 6.1** descreve a caracterização da amostra 1 e 2, de acordo com o estadiamento do tumor, através do grau de risco do tumor de cada doente, que se encontra associado ao valor de Score de Gleason e o seu respetivo valor de PSA. Os critérios encontram-se definidos anteriormente.

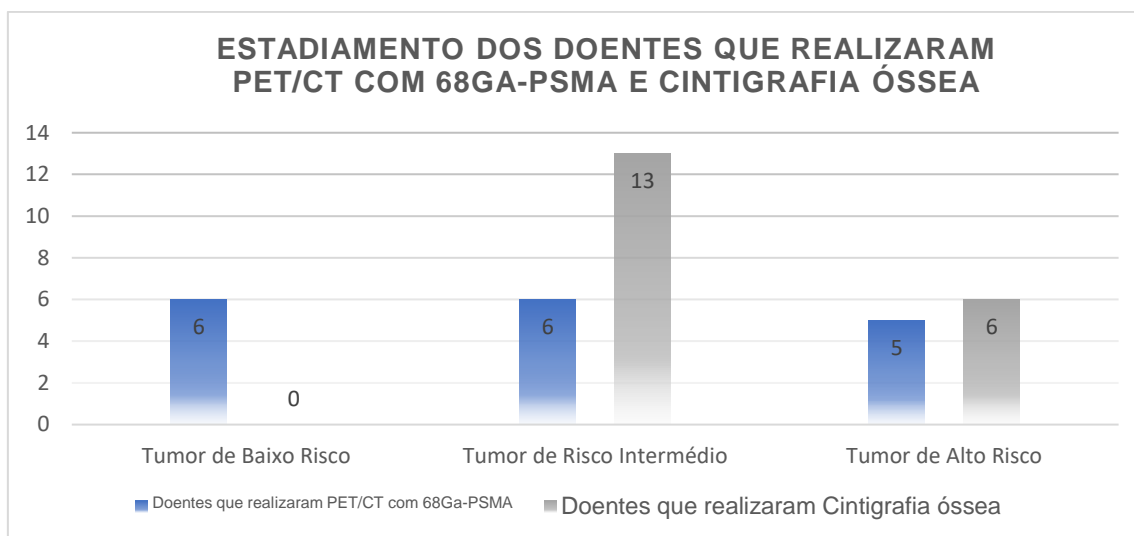


Figura 6.1- Gráfico de classificação do estadiamento dos doentes de que realizaram PET/CT com 68Ga-PSMA (amostra 1) e cintigrafia óssea (amostra 2).

Dos doentes que foram incluídos no estudo foi estimado, em ambas as amostras, o tempo decorrido entre a prostatectomia radical e a recidiva bioquímica. A **Tabela 6.4**, que se segue, demonstra o valor médio, desvio padrão e a amplitude da amostra 1 e 2 relativamente a esta variável.

Tabela 6.4- Caracterização da amostra 1 e 2 de acordo com a média e o desvio padrão dos meses que decorreram entre a prostatectomia radical e a recidiva bioquímica e a amplitude dos dados.

		Amostra 1 (PET/CT com 68Ga-PSMA)	Amostra 2 (Cintigrafia óssea)
Tempo entre a cirurgia e a recidiva bioquímica (Meses)	Média ± Desvio padrão	44,36 ± 50,04	78,14 ± 83,98
	Amplitude	2-144	1-300

O tempo de recorrência entre a prostatectomia radical e a recidiva bioquímica é um fator a considerar na ponderação entre recidiva local *versus* recidiva sistémica. Quando o tempo entre a recorrência da doença após cirurgia é superior a 3 anos (36 meses) pode ser considerada uma recidiva bioquímica local, sem presença de metastização à distância. Contudo, quando o tempo de recorrência é inferior a esse período pode ser indicativo de uma recidiva sistémica, o que significa que pode haver metastização à distância. No entanto, este fator só pode ser tido em consideração juntamente com a ponderação do valor de PSA e Score de Gleason ^(24,47).

Tendo em conta a análise da **Tabela 6.4**, verifica-se que os doentes que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, a recidiva bioquímica ocorreu, em média, 44,36 meses após realizarem prostatectomia radical. Enquanto na cintigrafia óssea os doentes apresentam, em média, um período de 78,14 meses entre a cirurgia prostática e a recidiva bioquímica. Assim, verifica-se que em ambas as amostras o tempo de recorrência da recidiva bioquímica após a cirurgia prostática ultrapassa os 3 anos, o que significa que, em média, os doentes incluídos em estudo são mais prováveis de apresentarem uma recidiva bioquímica local.

Posteriormente foram analisadas as conclusões dos relatórios dos exames de PET/CT e de cintigrafia óssea dos doentes das respetivas amostras 1 e 2. De forma a estipular a terapêutica mais indicada foram alocados os doentes em diferentes grupos, de acordo com o padrão de imagem obtido em cada exame de diagnóstico da amostra 1 e 2.

Na amostra 1 (doentes que realizaram PET/CT com ^{68}Ga -PSMA) foram estabelecidos 5 grupos distintos, nomeadamente: Grupo A – Doentes que obtiveram um padrão de imagem em que não se verifica captação do radiofármaco para além da sua biodistribuição normal; Grupo B – Doentes com padrão de imagem em que se verifica presença de metastização à distância; Grupo C – Doentes com padrão de imagem em que se verifica captação do radiofármaco na região prostática e/ou nas vesículas seminais, sem envolvimento ganglionar; Grupo D – Doentes com padrão de imagem em que se verifica a presença de captação de radiofármaco na cadeia ganglionar, sem captação na região prostática ou nas vesículas seminais; Grupo E – Doentes com padrão de imagem que demonstra captação do radiofármaco na região prostática e/ou nas vesículas seminais com envolvimento ganglionar. Segundo esta classificação é possível, definir a terapêutica mais adequada para cada doente. A atribuição da terapêutica encontra-se representada na **Tabela 6.5**, descrita posteriormente.

Tabela 6.5- Classificação dos doentes que realizaram PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA segundo o padrão de imagem em diferentes grupos e a terapêutica mais adequada.

Classificação da amostra 1	Número de doentes	Terapêutica aplicada
Grupo A	7	Radioterapia de salvação
Grupo B	5	Hormonoterapia
Grupo C	2	Radioterapia de salvação
Grupo D	1	Hormonoterapia ou radioterapia de salvação
Grupo E	2	Hormonoterapia ou radioterapia de salvação

Os doentes que apresentam na imagem captação do radiofármaco normal, sem existir captação para além da biodistribuição normal, são candidatos a receberem uma terapêutica localizada, nomeadamente a radioterapia de salvação apenas na região prostática. São também candidatos a receber este tratamento os doentes incluídos no grupo C, com um padrão de captação do radiofármaco apenas na região prostática, podendo também haver captação nas vesículas seminais. Neste caso, como não existe captação a nível ganglionar, assegura que a presença de doença é localizada, o que justifica a escolha de uma terapêutica também local.

No caso dos doentes em que se verifica a presença de doença à distância, com metastização óssea ou ganglionar fora das pélvis, não se aplica a realização da radioterapia de salvação. Nestes casos, o correto é o doente ser indicado para uma terapêutica sistémica, como a hormonoterapia.

Os restantes grupos, nomeadamente, D e E, são doentes em que a captação do radiofármaco não permite esclarecer qual a terapêutica mais adequada que o doente deve seguir. Nestes casos, a técnica de diagnóstico PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA não permite clarificar as lesões que são visíveis na imagem deixando em dúvida se são alterações que podem ser consideradas benignas ou lesões associadas ao CaP. Pela análise dos dados recolhidos, verifica-se que os doentes alocados no grupo D e E apresentam um valor de PSA < a 1 ng/ml (0.52, 0.07 e 0.01 ng/ml, respetivamente), o que significa que para valores de PSA tão baixos não é recomendado nenhum exame imagiológico específico ^(19,24,32,47,50).

Relativamente à amostra 2 (doentes que realizaram cintigrafia óssea) foram agrupados os doentes em 3 diferentes grupos: Grupo 1 – Doentes com padrão de imagem normal, sem evidência de metastização óssea; Grupo 2 – Doentes com padrão de imagem que evidenciam presença de metastização óssea; Grupo 3 – Doentes com

padrão de imagem duvidoso. Desta forma, tal como na amostra 1, foi definida a terapêutica mais adequada dos doentes que realizaram cintigrafia óssea. A atribuição da terapêutica encontra-se representada na **Tabela 6.6**, descrita *a posteriori*.

Tabela 6.6- *Classificação dos doentes que realizaram cintigrafia óssea segundo o padrão de imagem em diferentes grupos e a terapêutica mais adequada.*

Classificação da amostra 2	Número de doentes	Terapêutica aplicada
Grupo 1	5	Radioterapia de salvação
Grupo 2	9	Hormonoterapia
Grupo 3	5	Hormonoterapia ou Radioterapia de salvação

No que diz respeito à classificação da terapêutica a aplicar aos doentes que realizaram cintigrafia óssea este processo torna-se mais simples. A atribuição da terapêutica também é conseguida através da avaliação do padrão de captação de radiofármaco na imagem. Assim, quando se verifica a captação do mesmo para além da sua biodistribuição normal significa que existe a presença de metastização à distância, sendo estes doentes candidatos a realizarem uma terapêutica sistémica, nomeadamente, hormonoterapia. Nos doentes em que não se visualiza captação do radiofármaco para além da distribuição normal, não existe metastização óssea, a terapêutica mais indicada será a radioterapia de salvação, uma terapêutica localizada.

Relativamente ao grupo 3, os doentes apresentam captação do radiofármaco em regiões com atividade osteoblástica aumentada. Contudo, existem dúvidas relativamente à natureza destas lesões, podendo ser classificadas como lesões benignas ou secundárias da doença. Neste caso, o ideal seria estes doentes recorrerem a outras técnicas de diagnóstico, nomeadamente, a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA que, tal como mencionado em capítulos anteriores, apresenta uma sensibilidade e especificidade superior à cintigrafia óssea ⁽⁷³⁾.

A atribuição da terapêutica para os doentes da amostra 1 e 2 foi efetuada pelo médico especialista da Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa. Contudo, não significa que o doente tenha efetuado esta terapêutica, tendo em conta que não foi possível determinar concretamente a terapêutica que o doente realizou após o exame. Na realidade quem define o tratamento de cada doente é a equipa multidisciplinar que o está a acompanhar ao longo do seu processo clínico após receberem o relatório e as respetivas imagens do exame. Este fator pode ser

considerado um viés no estudo, pois a interpretação do exame é realizada por profissionais diferentes, logo podem ter análises distintas.

6.2. Cálculo da efetividade das técnicas de imagem: PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e cintigrafia óssea

Após a caracterização da amostra, supracitada anteriormente, foi determinada a efetividade diagnóstica das modalidades de aquisição de imagem da amostra 1 e 2 (PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA *versus* cintigrafia óssea, respetivamente). Nos estudos de análise de custo-efetividade as consequências são medidas em unidades naturais ⁽⁸²⁾. Como descrito em capítulos anteriores, na análise de custo-efetividade nem sempre é fácil definir qual a medida de efetividade utilizada para, posteriormente, poder calcular o RCEI e torná-lo num valor aceitável e de fácil interpretação ⁽⁸²⁾. Nesta investigação, devido à escassez na recolha de dados relativamente à amostra em estudo, criou uma dificuldade relativamente à escolha da medida de efetividade mais indicada e mais relevante para esta análise de custo-efetividade. Desta forma, é utilizada como medida de efetividade diagnóstica a percentagem do número de doentes que foi possível definir a terapêutica a ser aplicada, tendo em conta o estadiamento dos doentes, após realizarem os exames de diagnóstico em estudo.

Através da análise da imagem, na amostra 1, dos 17 doentes incluídos no estudo foi possível definir em 14 [doentes] o estadiamento e a terapêutica a seguir, nomeadamente a radioterapia de salvação ou hormonoterapia. Os restantes 3 doentes apresentam um padrão de imagem suscetível a dúvidas, o que impossibilita a escolha da terapêutica. O mesmo acontece na amostra 2: dos 19 doentes é possível definir o estadiamento e a terapêutica a ser aplicada em 14, restando 5 doentes em que não foi possível essa escolha. Desta forma foi calculado o valor de efetividade diagnóstica das técnicas de imagem, através da divisão do número de doentes que foi possível atribuir a terapêutica, pelo número total de cada uma das amostras. O valor de efetividade diagnóstica correspondente a cada técnica de imagem em estudo encontra-se representado na **Tabela 6.7** seguinte.

Tabela 6.7- Representação da efetividade diagnóstica correspondente às técnicas de imagem em estudo.

	Efetividade (% doentes com terapêutica definida)
PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA (Amostra 1)	82,4%
Cintigrafia óssea (Amostra 2)	73,7%

Assim, pode concluir-se, através da avaliação da amostra 1 e 2, que a técnica de imagem PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA demonstra ter uma efetividade diagnóstica superior comparativamente à cintigrafia óssea, tendo em conta que apresenta maior precisão relativamente ao estadiamento dos doentes, permitindo definir a terapêutica a aplicar a um maior número de doentes. Os resultados obtidos das efetividades diagnósticas encontram-se de acordo com estudos presentes na literatura, nomeadamente com um estudo randomizado desenvolvido na Austrália, que avalia a precisão diagnóstica da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA comparativamente a imagens de diagnóstico convencionais, a TC e cintigrafia óssea ⁽⁷⁵⁾. Este estudo, foi a primeira avaliação económica desenvolvida nesta área, em doentes de CaP de alto risco, e demonstrou, através do cálculo da efetividade de cada técnica de imagem, que a precisão diagnóstica da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA é superior face às técnicas de imagem convencionais, ou seja, apresenta maior sensibilidade e especificidade na deteção de lesões ganglionares e metastização à distância ⁽⁷⁵⁾. Pode ainda ser afirmado que a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA pode acarretar implicações no tratamento desta patologia, ou seja, os resultados obtidos com esta técnica de imagem, por serem mais precisos relativamente à presença de metástases à distância, faz com que os doentes recebam terapêuticas mais adequadas, o que resulta, conseqüentemente, na redução de custos associados a prejuízos com tratamentos sem benefício e com efeitos secundários agressivos que potenciam atraso no tratamento e que influenciam a qualidade de vida dos doentes ⁽⁷⁵⁾.

6.3. Valorização de custos

Como referido anteriormente, este estudo foi realizado segundo a perspetiva do SNS. Desta forma, os custos associados às técnicas de imagem, PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e cintigrafia óssea, foram obtidos através dos códigos da tabela de preços de MCDT de fontes de dados oficiais (Portaria 254/2018, Diário da República)⁽⁸⁰⁾.

Os custos associados a cada uma das técnicas de imagem, encontram-se representados na **Tabela 6.8**.

Tabela 6.8- Códigos dos exames de PET/CT e Cintigrafia óssea e os respetivos custos, segundo a tabela de preços do SNS.

Técnicas de imagem	Código do exame (MCDT)	Custo (€) *
PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA (Amostra 1)	58531**	1783,90 €
Cintigrafia óssea de corpo inteiro (Amostra 2)	58150	90,00€

**Código correspondente ao PET/CT com ¹⁸F-Colina, atualmente utilizado para o ⁶⁸Ga-PSMA.

6.4. Cálculo do RCEI

O RCEI deve ser calculado quando se pretende avaliar a relação custo-efetividade entre duas alternativas/técnicas de forma a alcançar um objetivo comum ⁽⁸²⁾. Quando uma das alternativas em análise é a mais eficaz e a mais barata a decisão torna-se simples. Contudo, a dificuldade surge quando existe uma técnica cujo a sua eficácia é maior, mas também possui um custo mais elevado. O RCEI permite avaliar qual o custo adicional para obter mais uma “unidade/benefício em saúde” caso seja aplicada a alternativa mais cara e mais efetiva. Ao utilizar o RCEI como análise única de um procedimento deve ser tido em conta que ambas as alternativas em estudo são viáveis e custo-efetivas ⁽⁷²⁾. Neste caso, é o que acontece com as duas modalidades de imagem em estudo, pois quer a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA como a cintigrafia óssea são considerados os exames de primeira linha para o estadiamento de doentes de CaP. Assim, nesta investigação, é importante calcular o RCEI, tendo em conta que a técnica de aquisição de imagem a ser avaliada, a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, é um exame imagiológico de custo superior, comparativamente à cintigrafia óssea, porém demonstra uma efetividade diagnóstica também superior, relativamente à precisão de diagnóstico.

O cálculo do RCEI da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, comparativamente à cintigrafia óssea, é conseguido pela diferença dos custos das duas técnicas de imagem pela diferença das efetividades diagnósticas correspondentes. Os valores encontram-se indicados na **Tabela 6.9**.

Tabela 6.9- Representação dos custos e efetividade diagnóstica das técnicas de imagem de PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA e da Cintigrafia óssea e do valor do RCEI.

	PET/CT com ⁶⁸ Ga- PSMA	Cintigrafia óssea	Diferença	Valor do RCEI
Custo direto (€)	1783,90 €	90,00 €	1693,9 €	196,8 € por %
Efetividade de diagnóstico (% doentes com terapêutica definida)	82,4 %	73,7%	8,6%	de efetividade de diagnóstico

Através do cálculo do RCEI da PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA, verifica-se que existe um custo adicional de 196,8€ por % de efetividade diagnóstica, ou seja, para que 1% dos doentes tenham maior precisão no diagnóstico e seja definida a terapêutica correta a *posteriori*, comparativamente à cintigrafia óssea. Desta forma, é ainda possível afirmar

que existe um incremento de 8,6% nos doentes que realizam a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA, para obterem um benefício adicional relativamente à técnica de imagem comparadora. Neste caso, o benefício adicional ganho pelos doentes que realizaram a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA consiste em obterem uma precisão no diagnóstico superior comparativamente aos que efetuaram a cintigrafia óssea, o que se traduz, conseqüentemente, na escolha de uma terapêutica mais dirigida, menores custos e melhor qualidade de vida, devido a possíveis efeitos colaterais provocados pela escolha de terapêuticas erróneas ⁽⁷⁵⁾. Esta afirmação encontra-se de acordo com outros estudos de custo-efetividade da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA presentes na literatura, que demonstram que este exame tem uma elevada sensibilidade e especificidade para a deteção de lesões de CaP, conferindo a esta técnica de imagem um elevado benefício e uma mais valia na potencial tomada de decisão da terapêutica mais indicada para os doentes que a realizam, nomeadamente na execução de radioterapia de salvação ou hormonoterapia ^(75,76). Desta forma, pode ser concluído que para os doentes de CaP, apesar de não existir uma linha de orientação que defina quais as modalidades de imagem mais adequadas a realizar no estadiamento da doença, a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA pode ser considerada a técnica de imagem mais promissora no diagnóstico e estadiamento da patologia ^(62,65). Na investigação não foi possível avaliar se a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA alterou o estadiamento e, conseqüentemente, a terapêutica dos doentes em estudo, pois, após a realização dos exames de diagnóstico, não foi possível ter acesso aos procedimentos aos quais os doentes foram submetidos. Contudo, na literatura, há estudos que afirmam que a modalidade de imagem em estudo tem a capacidade de alterar o plano terapêutico de 76% dos doentes, permitindo modificar a dose associada à realização da radioterapia de salvação ou descartar a mesma quando existe evidência de metastização comparativamente às imagens convencionais, das quais a cintigrafia óssea ⁽⁷⁴⁾.

Nesta investigação, pela análise do RCEI obtido, pode ser afirmado que o exame de PET/CT com ^{68}Ga -PSMA é uma técnica bastante efetiva e que não acarreta elevados custos, face aos benefícios adicionais que proporciona ⁽⁷²⁾. Na literatura não se encontra avaliações económicas em que fosse efetuada uma análise de custo-efetividade através do RCEI entre a PET/CT com ^{68}Ga -PSMA e a cintigrafia óssea. O único artigo encontrado, que apresenta o cálculo deste rácio, não utiliza o equipamento imagem PET/CT, mas sim a PET/RM. O radiofármaco utilizado no estudo continua a ser o ^{68}Ga -PSMA e a técnica de imagem comparadora, a cintigrafia óssea e a TC em doentes de CaP após recidiva bioquímica ⁽⁷⁸⁾. Este estudo, refere que a PET/RM com ^{68}Ga -PSMA

demonstrou ser mais económica, permitindo, também, mais anos de vida ganhos, comparativamente à TC e cintigrafia óssea. Assim, a PET/RM com ⁶⁸Ga-PSMA mostrou ser a técnica de imagem com boa relação custo-efetividade ⁽⁷⁸⁾.

Importa referir que os resultados obtidos na investigação não podem ser extrapolados à população em geral. Doravante podem, apenas, ser aplicados aos doentes das amostras em estudo. Estes podem sofrer alterações já que a escolha da amostra foi aleatória e os protocolos utilizados na instituição, onde foram recolhidos os dados, podem ser diferentes comparativamente com outras unidades hospitalares.

6.5- Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma ferramenta essencial nos estudos de custo-efetividade, tendo como intuito explorar o impacto da incerteza na estimação dos resultados.

Neste caso, para a análise de sensibilidade foi efetuada a variação do custo da PET/CT em mais e menos 20%, avaliando à posteriori o impacto no RCEI. Na **Tabela 6.10** demonstra o valor do RCEI nestes dois cenários:

Tabela 6.10- Análise de sensibilidade do RCEI com a variação do custo da PET/CT.

Variação do preço da PET/CT	Custo PET/CT com ⁶⁸ Ga-PSMA	RCEI (€/ % efetividade diagnóstica)
+ 20%	2140,68 €	238,45 €/ % Efetividade diagnóstica
0	1783,90 €	196,8€/ % Efetividade diagnóstica
- 20%	1427,12 €	155,48 €/ % Efetividade diagnóstica

Quando o preço da PET/CT aumenta 20%, para esta amostra de doentes, existe um custo adicional de 238,45€ por % de efetividade diagnóstica, ou seja, para que 1% dos doentes obtenham maior precisão no diagnóstico e conseqüentemente uma terapêutica correta após a realização da técnica de imagem em estudo, comparativamente à cintigrafia óssea. Enquanto com o a variação do valor da PET/CT menos 20%, existe um custo adicional de 155,48€ por % de efetividade diagnóstica, para os doentes obterem maior precisão no diagnóstico e a atribuição da terapêutica correta.

Para além da análise de sensibilidade, seria pertinente a realização de uma análise de cenário, de forma a apoiar na tomada de decisão relativamente aos custos associados à nova tecnologia, neste caso, à realização da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA nesta amostra de doentes.

7. Conclusão

A realização desta investigação permitiu confirmar a importância da ATS na avaliação das novas tecnologias nos cuidados de saúde, bem como analisar o seu papel na segurança, eficácia e efetividade relacionada à introdução de novas tecnologias e se a sua incorporação justifica os resultados e os custos envolvidos ^(5,62). Assim, torna-se importante que sejam expandidas e exploradas novas ferramentas de gestão de custos e recursos para que as novas tecnologias sejam introduzidas na área da saúde de forma racional e coerente ⁽⁶²⁾. Na atualidade, os sistemas de saúde estão sujeitos a uma grande pressão financeira e, conseqüentemente, a uma necessidade constante em provar a efetividade e a eficiência das suas intervenções ^(1,62).

O CaP, tal como mencionado ao longo deste estudo, é considerado uma patologia associada a elevados encargos financeiros relativamente aos cuidados de saúde que acarreta ⁽⁵⁾. A rápida expansão no desenvolvimento de novos tratamentos, bem como nas técnicas de imagem utilizadas no estadiamento da patologia, faz com que haja uma necessidade urgente em realizar uma avaliação económica relativamente a afetação dos custos e recursos associados. Por um lado, devem ser incluídas e exploradas novas técnicas de diagnóstico, de forma a potenciar o desenvolvimento e a escolha de novas terapêuticas, tornando a área da saúde mais personalizada. Contudo, é necessário um uso racional e adequado dos recursos disponíveis na área das novas tecnologias ⁽²⁵⁾. Desta forma, pelo facto da técnica PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA ser uma modalidade associada a elevados custos, recorreu-se à análise de custo-efetividade para justificar a sua utilização no estadiamento dos doentes de CaP em recidiva bioquímica após receberem como tratamento de primeira linha a prostatectomia radical.

Pelo desenvolvimento desta investigação é possível afirmar que, nos doentes em estudo, a PET/CT com ⁶⁸Ga-PSMA é uma técnica de imagem com efetividade diagnóstica superior comparativamente ao exame de diagnóstico convencional, a cintigrafia óssea. Assim, apesar da PET/CT apresentar um custo mais elevado face à técnica de imagem comparadora, para esta amostra de doentes é também a modalidade de imagem mais efetiva. Particularmente, permite determinar com maior precisão diagnóstica a terapêutica mais indicada para cada doente, o que confere um benefício clínico maior comparativamente aos doentes que realizaram cintigrafia óssea.

Para a concretização deste trabalho foram definidos três objetivos que se encontram descritos na metodologia. Contudo, existiram algumas limitações que devem ser tidas em conta e que influenciaram as conclusões obtidas. O facto de os estudos de avaliação económica aplicados às tecnologias de diagnóstico serem ainda muito

escassos dificultou a recolha de informação para o desenvolvimento da investigação. Não foi possível avaliar se com a realização da PET/CT com ^{68}Ga -PSMA eram alterados o estadiamento e a terapêutica que os doentes executaram posteriormente, nomeadamente se seguiram para a radioterapia de salvação. Estes dados não foram possíveis de ser alcançados pelo facto de não se conhecer o caminho seguido pelo doente após realizarem o exame na Unidade de Medicina Nuclear do Hospital Lusíadas Lisboa. Contudo, este objetivo pode ser justificado por dados representados em artigos científicos presentes no enquadramento teórico que confirmam que a técnica de imagem em estudo possibilita alterar o plano terapêutico de um número considerável de doentes, relativamente à cintigrafia óssea, evitando a escolha de terapêuticas desadequadas que provocam efeitos secundários indesejáveis, interferindo na qualidade de vida dos doentes ⁽⁷⁴⁾. Para além disso, não foi possível determinar os custos associados ao percurso do doente após a realização das técnicas de imagem em estudo pelos mesmos motivos mencionados no paragrafo anterior. Neste caso, face ao que foi desenvolvido em outras investigações publicadas, seria necessário acompanhar os doentes durante um período de tempo considerável, de forma a estimar os custos relacionados a terapêuticas e intervenções clínicas efetuadas após o estadiamento pelas técnicas de imagem de diagnóstico em estudo ao longo desses anos - o que não aconteceu nesta investigação tendo em conta que a análise de dados é, apenas, referente ao momento em que o doente realizou o exame.

O facto de ser um estudo pioneiro nesta temática criou alguma dificuldade na escolha da medida de efetividade a ser aplicada nesta análise, tendo em conta que os dados clínicos fornecidos não foram os desejados e pelos processos clínicos não conterem a informação [clínica] necessária para a investigação, fator que dificultou a escolha da amostra e reduziu bastante o número de doentes em estudo. Contudo, este trabalho pode contribuir como uma mais-valia para o desenvolvimento de investigações futuras na área da avaliação de diagnóstico e terapêutica das tecnologias da saúde, eventualmente, traduzindo-se na confirmação se os resultados obtidos deste estudo se aplicam em outras amostras de doentes. Para estudos futuros, uma das opções será a utilização de uma medida de efetividade presente na literatura, em vez, de definir uma medida de efetividade diagnóstica através de doentes recolhidos na prática clínica.

A grande finalidade deste trabalho era explorar que a técnica de imagem de PET/CT com ^{68}Ga -PSMA é uma modalidade custo-efetiva comparativamente às imagens convencionais, tendo em conta os custos associados e os resultados a longo prazo. Contudo, pela análise dos resultados obtidos, comprova-se que a mesma, apesar de ter

um custo mais elevado, apresenta um benefício adicional comparativamente à cintigrafia óssea, nomeadamente, efetividade diagnóstica superior. Assim, a mesma, deve ser incluída no estadiamento dos doentes de CaP em recidiva bioquímica após prostatectomia radical.

Referências Bibliográficas

1. Pereira J, Barbosa C. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. *PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua*. 2015;(February):7–20.
2. Perelman J, Soares M, Mateus C, Duarte A, Faria R, Ferreira L, Saramago P, Veiga P, Furtado C, Caldeira S, Teixeira MC SM. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde. *INFARMED - Autoridade Nac do Medicam e Prod Saúde, IP*. 2019;1–85.
3. Grochtdreis T, König HH, Dobruschkin A, von Amsberg G, Dams J. Cost-effectiveness analyses and cost analyses in castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(12):1–26.
4. Relat F, Novembro IPS. Efetividade e Relação Custo- Efetividade de duas intervenções multimodais na Dor Lombar Crónica em Portugal – Estudo de Séries de Casos. 2014;
5. De Abreu Lourenco R, Williams S. Health Technology Assessment and Health Care Utilisation in the Management of Early Prostate Cancer. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2019;5(2):134–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.11.010>
6. Baum RP, Nanni C. Prostate Cancer Imaging and Therapy. *PET Clin*. 2017;12(2):i.
7. Evangelista L, Bonavina MG, Bombardieri E. Clinical results and economic considerations of 68Ga-PSMA and radiolabeled choline in prostate cancer. *Nucl Med Biol* [Internet]. 2017;50:47–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.04.001>
8. Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, Cai W. Targeted α -therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018;8(4):247–67. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30245917> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6146164>
9. Martins MB, Alves JG. Unidade de Protecção e Segurança Radiológica Exposição Ocupacional em Portugal (Ano 2008). 2010;
10. Direção Geral de Saúde. Programa nacional para as doenças oncológicas 2017. Direção Geral da Saúde [Internet]. 2017;1–24. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-884762-pdf.aspx?v=%3D%3DDwAAAB%2BLCAAAAAAABAARYSzltzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA>
11. Pina F, Castro C, Ferro A, Bento MJ, Lunet N. Prostate cancer incidence and mortality in Portugal: Trends, projections and regional differences. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(5):404–10.
12. Lopes JM, Gonçalves FR, Borges M, Redondo P, Laranja-Pontes J. The cost of cancer treatment in Portugal. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:1–10.
13. Lunet N, Pimentel P. Population Based Cancer Registry in Portugal: Reflection on its current status and future perspectives [Registo oncologico de base

- populacional em portugal: Reflexão sobre a situação atual e perspectivas futuras]. *Arq Med*. 2012;26(3):124–8.
14. Villers A, Grosclaude P. Épidémiologie du cancer de la prostate. Article de revue. *Med Nucl*. 2019;32(1):2–4.
 15. Nacional R, Cancro D. Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal – ReNaCaP. *Acta Urol*. 2010;39–45.
 16. Roehrborn CG, Black LK. The economic burden of prostate cancer. *BJU Int*. 2011;108(6):806–13.
 17. Direção-Geral da Saúde. Portugal: Doenças Oncológicas em Números - 2015: Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Lisboa [Internet]. 2016;5–65. Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-doencas-oncologicas-em-numeros-2015-pdf.aspx>
 18. Prostate cancer burden in EU-27 new cases. 2021;
 19. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van den Bergh R, Bolla M, van Casteren N, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG: Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Assoc Urol*. 2020;1–182.
 20. Dong L, Zhu Y, Xin M, Dong B, Pan J, Liu J, et al. Prospective evaluation of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Chinese men with biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer: relationships between location of recurrence, time after prostatectomy, and serum PSA level. *Med Oncol* [Internet]. 2020;37(10):1–10. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01412-7>
 21. Torvinen S, Färkkilä N, Roine RP, Sintonen H, Saarto T, Taari K. Costs in different states of prostate cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(1):30–7.
 22. Instituto Nacional de Estatística (INE). Estatísticas da Saúde 2017 [Internet]. Instituto Nacional de Estatística. 2019. 320 p. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=320460040&PUBLICACOESmodo=2
 23. J.Silva. Perfil Transcritómico e Genético do Cancro da Próstata. Tese Mestrado; Orientador- ProfDoutor RSilva. 2010;
 24. Gonçalves Ana Rita Ferreira 2018. Cancro da Próstata: atualização da norma de orientação clínica do Centro Hospitalar do Porto, CHP. universidade do porto; 2018.
 25. Barocas DA, Bensink ME, Berry K, Musa Z, Bodnar C, Dann R, et al. Economic evaluation of diagnostic localization following biochemical prostate cancer recurrence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30(4):345–53.
 26. Habl G, Sauter K, Schiller K, Dewes S, Maurer T, Eiber M, et al. 68Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate*. 2017;77(8):920–7.
 27. Hruby G, Eade T, Emmett L, Ho B, Hsiao E, Schembri G, et al. 68Ga-PSMA-PET/CT staging prior to definitive radiation treatment for prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018;14(4):343–6.
 28. Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, Maurer T, Schwaiger M, et al. Integration

- of 68Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: A retrospective study. *Radiat Oncol* [Internet]. 2016;11(1):1–8. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13014-016-0646-2>
29. Seal B, Sullivan SD, Ramsey SD, Asche C V., Shermock K, Sarma S, et al. Comparing Hospital-Based Resource Utilization and Costs for Prostate Cancer Patients With and Without Bone Metastases. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(5):547–57.
 30. Fourcade RO, Benedict Á, Black LK, Stokes ME, Alcaraz A, Castro R. Treatment costs of prostate cancer in the first year after diagnosis: A short-term cost of illness study for France, Germany, Italy, Spain and the UK. *BJU Int*. 2010;105(1):49–56.
 31. Nacional C. Oncología. 2019;
 32. Annunziata S, Pizzuto DA, Treglia G. Diagnostic Performance of PET Imaging Using Different Radiopharmaceuticals in Prostate Cancer According to Published Meta-Analyses. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2153.
 33. Couñago F, Artigas C, Sancho G, Gómez-Iturriaga A, Gómez-Caamaño A, Maldonado A, et al. Importance of 68Ga-PSMA PET/CT in hospital practice. View of the radiation oncologist. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37(5):302–14.
 34. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;43(9):1723–38. Disponible em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3415-4>
 35. Kirk PS, Borza T, Caram ME V, Shumway DA, Makarov D V, Burns JA, et al. U . S . Department of Veterans Affairs. 2020;124(1):55–61.
 36. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging*. 2018;17:1–9.
 37. Lenzo N, Meyrick D, Turner J. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics*. 2018;8(1):16.
 38. Oehus AK, Kroeze SGC, Schmidt-Hegemann NS, Vogel MME, Kirste S, Becker J, et al. Efficacy of PSMA ligand PET-based radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy and salvage radiotherapy. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–9.
 39. Ceci F, Oprea-Lager DE, Emmett L, Adam JA, Bomanji J, Czernin J, et al. E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;
 40. Francolini G, Detti B, Bottero M, Zilli T, Lancia A, Bruni A, et al. Detection rate, pattern of relapse and influence on therapeutic decision of PSMA PET/CT in patients affected by biochemical recurrence after radical prostatectomy, a retrospective case series. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2021;23(2):364–71. Disponible em: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02427-2>
 41. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection efficacy of 18 F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2019;60(3):362–8.
 42. Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde J V., Shaverdian N, et al. 68 Ga-PSMA-11 PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after

- radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/mL: Impact on salvage radiotherapy planning. *J Nucl Med.* 2018;59(2):230–7.
43. Van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. 68Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int.* 2016;117(5):732–9.
 44. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, Tao D, Greene KL, Cooperberg MR, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on management in patients with biochemically recurrent prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58(12):1956–61.
 45. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. *J Clin Oncol.* 2019;37(7_suppl):TPS136–TPS136.
 46. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):11–9.
 47. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Farolfi A, Fonti C, Lodi F, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(1):31–9.
 48. Caroli P, Colangione SP, De Giorgi U, Ghigi G, Celli M, Scarpi E, et al. 68Ga-Psma-11 Pet/Ct-Guided Stereotactic Body Radiation Therapy Retreatment in Prostate Cancer Patients With Psa Failure After Salvage Radiotherapy. *Biomedicines.* 2020;8(12):1–11.
 49. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, et al. Biochemical Recurrence in Prostate Cancer: The European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel Recommendations. *Eur Urol Focus.* 2020;6(2):231–4.
 50. Calais J, Cao M, Nickols NG. The utility of PET/CT in the planning of external radiation therapy for prostate cancer. *J Nucl Med.* 2018;59(4):557–67.
 51. Bianchi L, Schiavina R, Borghesi M, Ceci F, Angiolini A, Chessa F, et al. How does 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography impact the management of patients with prostate cancer recurrence after surgery? *Int J Urol.* 2019;26(8):804–11.
 52. Colloca G, Colloca P. The Effects of Social Support on Health-Related Quality of Life of Patients with Metastatic Prostate Cancer. *J Cancer Educ.* 2016;31(2):244–52.
 53. Teixeira JMP, Couto GR, Prata AP, Ferreira PL. Quality of life of patients with prostate cancer. *Rev Enferm Ref.* 2020;2020(1):1–8.
 54. Bergman J, Laviana A. Quality-of-life assessment tools for men with prostate cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2014;11(6):352–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2014.101>
 55. On P, Health M. Programme on mental health. 2012;
 56. Talala K, Heinävaara S, Taari K, Tammela TLJ, Kujala P, Stenman UH, et al.

- Long-term health-related quality of life among men with prostate cancer in the Finnish randomized study of screening for prostate cancer. *Cancer Med.* 2020;9(15):5643–54.
57. Brodsky V, Varga P, Gimesi-Országh J, Fadgyas-Freyler P, Boncz I, Nyirády P, et al. Long-term costs and survival of prostate cancer: a population-based study. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(10):1707–14.
 58. Cronin P, Kirkbride B, Bang A, Parkinson B, Smith D, Haywood P. Long-term health care costs for patients with prostate cancer: a population-wide longitudinal study in New South Wales, Australia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(3):160–71.
 59. Hamoen EHJ, De Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Measuring health-related quality of life in men with prostate cancer: A systematic review of the most used questionnaires and their validity. *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet].* 2015;33(2):69.e19-69.e28. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2013.10.005>
 60. Leufgens F, Berneking V, Vögeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M. Quality of Life Changes >10 Years After Postoperative Radiation Therapy After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;105(2):382–8.
 61. Kharod SM, Mercado CE, Morris CG, Bryant CM, Mendenhall NP, Mendenhall WM, et al. Postoperative or Salvage Proton Radiotherapy for Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Int J Part Ther.* 2021;7(4):52–64.
 62. Rocha-Gonçalves F, Borges M, Redondo P, Laranja-Pontes J. Health technology assessment and value: The cancer value label (CAVALA) methodology. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:1–10.
 63. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. METHODS FOR THE ECONOMIC EVALUATION OF HEALTH CARE PROGRAMMES. 2015. 461 p.
 64. Avalia PEDE, Sa MDETDE. Orientações metodológicas.
 65. Sanghera S, Coast J, Martin RM, Donovan JL, Mohiuddin S. Cost-effectiveness of prostate cancer screening: A systematic review of decision-analytical models. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1–15.
 66. Molinier L, Bauvin E, Combescure C, Castelli C, Rebillard X, Soulié M, et al. Methodological considerations in cost of prostate cancer studies: A systematic review. *Value Heal.* 2008;11(5):878–85.
 67. Da Silva EN, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: Roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2014;35(3):219–27.
 68. Mateus C. Medição e valorização de custos. *PharmacoEconomics -SRA Formação Contínua.* 2009;21–32.
 69. Maiti, Bidinger. CUSTO DO TRATAMENTO DO CANCRO EM PORTUGAL. *J Chem Inf Model.* 53(9):1689–99.
 70. Teixeira V. Custos Directos do Tratamento do Cancro do cólon no Algarve. 2012;29–31.
 71. Pr NAS, Cr T, Gest TDE. Instituto Superior de Ciências do Trabalho e da Empresa

Setembro 2007. 2007;

72. Carvalho JPN. SINATS: um sistema de avaliação de tecnologias de saúde em Portugal. 2015; Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/80764>
73. McClintock TR, Cone EB, Marchese M, Chen X, Nguyen PL, Sun M, et al. Prostate cancer management costs vary by disease stage at presentation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2020;23(4):564–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-020-0239-x>
74. Molinier L, Castelli C, Bauvin E, Rebillard X, Soulié M, Daurès JP, et al. Cost study of the clinical management of prostate cancer in France: Results on the basis of population-based data. *Eur J Heal Econ*. 2011;12(4):363–71.
75. de Feria Cardet RE, Hofman MS, Segard T, Yim J, Williams S, Francis RJ, et al. Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol* [Internet]. 2021;79(3):413–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.043>
76. Schwenck J, Olthof SC, Pfannenbergs C, Reischl G, Wegener D, Marzec J, et al. Intention-to-treat analysis of 68Ga-PSMA and 11C-choline PET/CT versus CT for prostate cancer recurrence after surgery. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1359–65.
77. Scholte M, Barentsz JO, Sedelaar JPM, Gotthardt M, Grutters JPC, Rovers MM. Modelling Study with an Interactive Model Assessing the Cost-effectiveness of 68Ga Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Nano Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Pelvic Lymph Node Metastases in. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2020;6(5):967–74. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.02.013>
78. Gordon LG, Elliott TM, Joshi A, Williams ED, Vela I. Exploratory cost-effectiveness analysis of 68Gallium-PSMA PET/MRI-based imaging in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 2020;37(2):305–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10027-1>
79. Tratamento TII, Transfer TIII, Comiss TI V, Cap D, Tutela TVI, Disposi TVII. Lei da Protecção de Dados Pessoais. 2012;(c):1–22.
80. Ministério da Saúde. Portaria n.º 254/2018 de 7 de setembro. *Diário da Repub*. 2018;4497–706.
81. Riveros B, Rosim M, Pedro G, Lucchetta R, Nita M. Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I). *J Assist Farm e Farm*. 2016;1(2):33–8.
82. Pereira J, Barbosa C. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. *PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua*. 2015;(February):7–20.

Anexos

Anexo I - Comprovativo de autorização da realização da investigação pela Comissão de Ética do Hospital Lusíadas Lisboa.



Parecer

Data: 17 de março de 2021

Assunto: Projeto investigação "Análise do custo-efetividade do PET/CT com 68Ga-PSMA nos doentes com carcinoma da próstata com recidiva bioquímica após prostatectomia radical"

Requerente: Téc.^a Cristiana Queirós

No seguimento do requerimento que foi feito a esta Comissão de Ética para a Saúde, exposição essa que foi objeto de reflexão por parte da mesma Comissão, vem por este meio a CES dar o seu parecer quanto ao projeto em epígrafe.

Após a devida análise e discussão em momento oportuno, determina a CES que não existem objeções éticas relativamente ao projeto "Análise do custo-efetividade do PET/CT com 68Ga-PSMA nos doentes com carcinoma da próstata com recidiva bioquímica após prostatectomia radical".

O estudo foi votado pelos membros da CES presentes:

Dr. Luís Dutschmann, Dr. Abel Abejas, Dr. João Bismarck Pereira, Dr. José Paulo Vasconcelos, Dr.^a Ondina Martins, Dr. Pedro Correia e Dr. João Ribeiro.

Resultado da votação:

Parecer favorável. Deliberação aprovada por unanimidade.

A Comissão de Ética para a Saúde

Hospital Lusíadas Lisboa
Rua Abílio Mendes, 1500-458 Lisboa
Tel.: 21 770 40 40 | www.lusíadas.pt

Anexo II - Comprovativo de autorização da realização da investigação pela Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

CE-ESTeSL-Nº.91-2020 - Cristiana da Cunha Queirós

De Comissão Ética em 2021-05-18 17:52

Detalhes Cabeçalhos Texto simples

REFERÊNCIA INTERNA DO PROJETO: CE-ESTeSL-Nº.91-2020 - Cristiana da

Cunha Queirós

TÍTULO DO DE PROJETO: Análise do custo-efetividade do PET/CT com

68Ga-PSMA nos doentes com carcinoma da próstata com recidiva

bioquímica após prostatectomia radical

TIPO DE PROJETO/ESTUDO: em Mestrado em Gestão e Avaliação de

Tecnologias em Saúde

INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Cristiana da Cunha Queirós

ORIENTADORES: Rafael Reis Figueiredo (Professor na ESTeSL) e Klára

Dimitrovová (Assistente de investigação no Instituto Superior de

Lisboa Universidade de Lisboa),

INSTITUIÇÃO PROMOTORA: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de

Lisboa-IPL & Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa-IPL &

Universidade do Algarve, Escola Superior de Saúde

2012537@alunos.estesl.ipl.pt

Exmo. Senhor Professor Doutor Rafael Reis Figueiredo

Exma. Senhora Dra. Cristiana da Cunha Queirós, estudante de mestrado

A Comissão de Ética da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (CE-ESTeSL) decidiu por unanimidade a emissão de parecer favorável, mas com a recomendação de que os esclarecimentos facultados sejam integrados no projeto/estudo.

Lembramos ainda que todos os estudos que envolvem a autorização dos participantes e a recolha de amostras e dados anonimizados e/ou codificados têm de cumprir com o estabelecido no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados de 27 de abril de 2016.

Por último, solicita-se também que, ao abrigo do artº 19 da Lei 21/2014 de 16 de abril e do disposto no nº23 da atual versão da Declaração de Helsínquia, dê igualmente conhecimento à CE-ESTeSL do relatório final com as conclusões do estudo, de eventuais alterações ao protocolo de investigação e demais informações tidas por relevantes.

Aproveitamos ainda para desejar o maior sucesso no desenvolvimento deste trabalho.

Com os melhores cumprimentos,

Rute Borrego

