

**Alexandre Bezerra dos Santos**

**Tratamento, sobrevida e custo em câncer de laringe e orofaringe: uma análise de custo-efetividade das modalidades de tratamento cirúrgica e clínica**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências– Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de  
Tecnologias em Cancerologia

Orientador: Dr. Alessandro Gonçalves  
Campolina

**São Paulo**

**2022**

**Alexandre Bezerra dos Santos**

**Tratamento, sobrevida e custo em câncer de laringe e orofaringe: uma análise de custo-efetividade das modalidades de tratamento cirúrgica e clínica**

Dissertação apresentada à Faculdade  
de Medicina da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências – Profissional

Programa de Inovação e Avaliação de  
Tecnologias em Cancerologia

Orientador: Dr. Alessandro Gonçalves  
Campolina

**São Paulo**

**2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Alexandre Bezerra dos

Tratamento, sobrevida e custo em câncer de laringe e orofaringe : uma análise de custo-efetividade das modalidades de tratamento cirúrgica e clínica / Alexandre Bezerra dos Santos. -- São Paulo, 2022.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Inovação e Avaliação de Tecnologias em Cancerologia.  
Orientador: Alessandro Gonçalves Campolina.

Descritores: 1.Neoplasias orofaríngeas 2.Neoplasias laringeas 3.Custos e análise de custo

USP/FM/DBD-070/2022

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta tese à minha amada esposa,

Vanessa Campos,

pelo amor, incentivo, paciência e pelos muitos momentos de ausência

para a dedicação a este trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo eterno apoio.

Ao meu orientador, Alessandro Campolina, pela perseverança e orientação próxima.

À orientadora do programa, Patricia Soarez, pela sabedoria transmitida.

À estatística, Rossana Lopez, pela paciência e conhecimentos.

Aos meus chefes, Prof. Marco Aurélio Kulcsar e Prof. Luiz Paulo Kowalski, pelo estímulo.

Ao amigo oncologista Gilberto Castro, pelo estímulo e contribuições.

Ao Eduardo Vicentin, pela ajuda com o levantamento de dados.

A Deus.

## SUMÁRIO

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Siglas e Abreviaturas

Lista de Símbolos

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	03
2.1. Objetivo geral.....	03
2.2. Objetivos específicos.....	03
3. MÉTODOS.....	03
3.1. Critérios de Inclusão.....	03
3.2. Critérios de Exclusão.....	04
3.3. Localização.....	04
3.4. Coleta de dados.....	04
3.5. Aspectos Éticos.....	07
4. ESTATÍSTICA.....	07
5. RESULTADOS.....	07
6. DISCUSSÃO.....	19
7. CONCLUSÕES.....	23
8. ANEXOS.....	24
9. REFERÊNCIAS.....	26

## LISTA DE QUADROS

Quadro	1-	Descrição	das	bases	de	dados	do	
ICESP.....								06

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características Clínicas e Sociodemográficas de pacientes com CEC de Orofaringe e Laringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.....	09-11
Tabela 2 – Utilização de Recursos, com média e desvio-padrão por paciente, em U\$, nas modalidades clínica e cirúrgica para CEC de orofaringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.....	15
Tabela 3 – Utilização de Recursos, com média e desvio-padrão por paciente, em U\$, nas modalidades clínica e cirúrgica para CEC de Laringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.....	16
Tabela 4. Custos de tratamento global por Estadio Clínico para as coortes de Orofaringe e Laringe, Modalidades de tratamento clínica e cirúrgica, 2014 a 2017.....	19



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Curvas de Sobrevida, para pacientes com CEC de orofaringe, modalidades clínica e cirúrgica, ICESP, 2014 a 2017.....	12
Figura 2. Curvas de Sobrevida, para pacientes com CEC de laringe, modalidades clínica e cirúrgica, ICESP, 2014 a 2017.....	13
Figura 3: Custos Proporcionais na coorte de Orofaringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.....	17
Figura 4: Custos Proporcionais na coorte de Laringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.....	18

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CEC	Carcinoma Espino Celular
HPV	Virus do Papiloma Humano
QT	Quimioterapia
RDT	Radioterapia
ICESP	Instituto de Câncer do Estado de São Paulo
SUS	Sistema Único de Saúde
PET-CT	Tomografia de Emissão de Pósitrons
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
IGPM	Índice Geral de Preços de Mercado
PPP	<i>“Purchasing Parity Power”</i>
R\$	Reais Brasileiros
US\$	Dólares Americanos
CONEP/MS	Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde
ECOG	<i>“Eastern Cooperative Oncology Group”</i>
EC	Estadio Clínico
CAIO	Centro de Atendimento de Intercorrências Oncológicas
DP	Desvio Padrão

## Resumo

Santos AB. *Tratamento, sobrevida e custo em câncer de laringe e orofaringe: uma análise de custo-efetividade das modalidades de tratamento cirúrgica e clínica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Os carcinomas espinocelulares de orofaringe e laringe podem ser tratados clinicamente (quimioterapia associada à radioterapia) ou cirurgicamente (cirurgia e, eventualmente, radioterapia) como opção terapêutica inicial, com intenção curativa. Ambas as modalidades apresentam diferenças significativas em vários aspectos clínicos e terapêuticos, mas a diferença em termos de custos ainda não foi avaliada em uma instituição brasileira. O objetivo deste estudo é analisar os custos médicos diretos em ambas as modalidades em um estudo retrospectivo, no período entre 2014 e 2017, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), juntamente com fatores sociodemográficos e desfechos clínicos. Os resultados foram semelhantes em termos de custos para o tratamento de ambas as neoplasias: na coorte Orofaringe: Clínica U\$ 32.460,54 (DP U\$ 15.612,57) e Cirúrgica U\$ 31.119,99 (DP U\$ 9.720,69), grupos (p 0,396) e, na coorte Laríngea, U\$ 32.259,65 (DP U\$16.841,10) para o grupo clínico e U\$34.385,87 (DP U\$17.705,56) para o grupo cirúrgico (p 0,215). Os resultados clínicos foram semelhantes para CEC de orofaringe (p 0,087), mas melhores resultados para CEC de laringe em termos de taxas de sobrevivência (p <0,001). Este estudo pode orientar protocolos públicos de tratamento para tumores complexos de Cabeça e Pescoço, mas são necessárias mais avaliações para melhores conclusões.

Descritores: Neoplasias orofaríngeas, Neoplasias laríngeas, Custos e análise de custo.

## Abstract

Santos AB. *Treatment, survival and costs in laryngeal and oropharyngeal cancer: a cost-effectiveness analysis of surgical and clinic therapeutic modalities* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Oropharyngeal and Laryngeal Squamous Cell Carcinomas may both be treated clinically (chemotherapy associated with radiation therapy) or surgically (surgery and, eventually, radiation therapy) as initial therapeutic option, with curative intention. Both modalities have significant differences in several clinic and therapeutic aspects, but the difference in terms of costs has not still been evaluated in a Brazilian institution. The aim of this study is to analyze direct medical costs in both modalities in a retrospective study, in the period between 2014 and 2017, at Sao Paulo State Cancer Institution (ICESP), along with socio-demographic factors and clinical outcomes. The results were similar in terms of costs for the treatment of both neoplasms: in Oropharynx cohort: Clinic U\$32,460.54 (SD U\$15,612.57) and Surgical U\$31,119.99 (SD U\$9,720.69), groups (p 0,396) and, in Laryngeal cohort, U\$32,259.65 (SD U\$16,841.10) for the clinical group and U\$34,385.87 (SD U\$17,705.56) for the surgical group (p 0,215). Clinical outcomes were similar for oropharyngeal SCCs (p 0.087), but better outcomes for laryngeal SCCs in terms of survival rates (p <0.001). This study may guide public treatment protocols for complex Head and Neck tumors, but it is needed further evaluations for better conclusions.

Descriptors: Oropharyngeal neoplasms, Laryngeal neoplasms, Costs and cost analysis

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço é o sexto tumor mais frequente do mundo, sendo o carcinoma espinocelular (CEC) responsável por aproximadamente 90% dos tipos histológicos(1). O risco aumentado de desenvolvimento de CEC de cabeça e pescoço em indivíduos fumantes é bem conhecido, e esse risco é tanto maior quanto maior a carga tabágica, o mesmo sendo observado em relação ao etilismo, um aumento de risco que foi também observado na população brasileira(2). A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é um outro fator amplamente reconhecido como importante carcinógeno nos sítios de cabeça e pescoço(3).

Os tumores de laringe, em especial, representam aproximadamente 2,4% de todos os casos de câncer, 2,1% dos óbitos e 25% das neoplasias malignas do trato aerodigestório superior, superados apenas por tumores de boca(4). O tabagismo e o etilismo ainda são considerados os mais importantes fatores etiológicos, além da infecção pelo HPV(3).

De uma maneira geral, os cânceres de cabeça e pescoço são responsáveis por uma proporção substancial de gastos em saúde(5,6). Os altos custos associados ao tratamento dessas condições estão relacionados à multiplicidade de sítios anatômicos afetados, ao grande número de especialistas envolvidos no cuidado dos pacientes e à variedade de modalidades diagnósticas e terapêuticas disponíveis(6). Quanto mais avançados os tumores em sua apresentação inicial, maiores os custos, dada a necessidade de procedimentos cirúrgicos mais complexos, de cuidados intensivos e de combinação de modalidades terapêuticas e de reabilitação. Resultados inferiores em qualidade de vida e sobrevida também ocorrem quanto mais avançado o estágio clínico do paciente.

Em países em desenvolvimento, a limitação de recursos em saúde faz com que a investigação de abordagens alternativas para o manejo dessas doenças seja de grande relevância para a formulação de políticas públicas para o tratamento continuado em diferentes níveis: prevenção, detecção, tratamento, reabilitação e cuidados paliativos(7,8). Nesses países, seja por desinformação ou dificuldade de acesso a cuidados médicos qualificados com agilidade, a maior parte dos tumores de cabeça e pescoço se apresenta em estádios avançados.

Os CECs de cavidades oral e nasal, seios paranasais, bem como de hipofaringe, são tratados primariamente com ressecção cirúrgica, seguida ou não de radioterapia (RDT), associada ocasionalmente à quimioterapia (QT)(9,10). Da mesma forma, os CECs de nasofaringe são tratados primariamente com QT/RDT, restando à cirurgia eventual tratamento de resgate(11). No entanto, os tumores de laringe e orofaringe, historicamente tratados com cirurgia seguida de RDT, sofreram radical mudança na primeira escolha de tratamento nas últimas duas décadas(12), com a introdução da modalidade “clínica”, ou seja, de tratamento combinado de QT com RDT com finalidade curativa(13–16).

Os resultados iniciais semelhantes das duas modalidades para o tratamento do CEC de laringe, fez com que a modalidade “clínica” ficasse conhecida como “Preservação de Órgãos”, uma vez que resulta na possibilidade de cura sem a remoção de um órgão ou partes desse, e todas as consequências físicas e psicossociais acarretadas. Da mesma forma, a modalidade “clínica” passou a ser também utilizada para o tratamento do CEC de orofaringe, tanto pela prevenção das sequelas cirúrgicas, como pelos bons resultados adquiridos(17), em especial em pacientes com tumores relacionados ao HPV(18). Especialmente para a laringe, parece haver discreta superioridade em taxas de cura para o tratamento cirúrgico de tumores avançados(19), contudo, ainda pesa na decisão clínica compartilhada com pacientes a morbidade da ressecção da laringe com a por vezes inevitável traqueostomia definitiva.

Portanto, para uma avaliação ampla do impacto global do CEC de laringe e das abordagens terapêuticas relacionadas, para além dos desfechos de saúde, há uma necessidade de se avaliar desfechos econômicos, como os recursos consumidos como resultado da doença e do seu tratamento(20,21).

No Brasil, a efetividade clínica das abordagens cirúrgica e clínica, bem como a utilização de recursos e custos associados à assistência em saúde do CEC de laringe ainda não foi investigada, apesar da grande relevância para as polícias sanitárias de uma instituição pública, principalmente uma oncológica quaternária, com protocolos e programas de treinamento próprios para todas as especialidades médicas envolvidas no câncer de Cabeça e Pescoço. Este estudo tem como objetivo comparar os custos

médicos diretos de ambas as modalidades terapêuticas (cirúrgica e clínica) utilizadas em pacientes com câncer de laringe e orofaringe atendidos no ICESP, para avaliar o impacto de fatores sociodemográficos e clínicos nos custos do tratamento de pacientes submetidos a ambas as modalidades terapêuticas e avaliar os resultados clínicos de ambos os grupos de pacientes, em termos de sobrevida, em uma única instituição brasileira, o Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Estimar a sobrevida global e os custos médicos diretos do tratamento clínico (quimioterapia, radioterapia e associações) e cirúrgico de adultos maiores de 18 anos atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) com câncer de laringe e orofaringe, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

### 2.2. Objetivos específicos

Avaliar os fatores sociodemográficos e clínicos que impactam a sobrevida e os custos dos pacientes submetidos às duas modalidades terapêuticas para o tratamento do câncer de laringe.

Estimar a sobrevida livre de resgate cirúrgico dos pacientes submetidos à modalidade clínica de tratamento, tanto para tumores de laringe como de orofaringe.

Comparar a razão de custo-efetividade das modalidades terapêuticas (cirúrgica e clínica) utilizadas em pacientes com câncer de laringe e orofaringe atendidos no ICESP, sob a perspectiva do SUS.

## 3. MÉTODOS

O estudo adotou um delineamento observacional retrospectivo de tipo coorte histórica, com avaliação econômica do tipo análise de custo-efetividade e seguimento por dois anos para estimar: a sobrevida, os recursos utilizados e os custos associados ao

tratamento de câncer de laringe em pacientes atendidos no ICESP no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017, em um horizonte temporal mínimo de dois anos de seguimento das coortes, avaliável por ocasião do início das análises.

### 3.1. Critérios de Inclusão

Pacientes com idade maior de 18 anos, independente do status socioeconômico ou características clínicas, portadores de CEC de laringe e orofaringe, acompanhado pelos serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Oncologia e Radioterapia no ICESP, que não apresentem contraindicações ao tratamento oncológico, seja este clínico ou cirúrgico.

### 3.2. Critérios de Exclusão

Pacientes com antecedentes oncológicos ou outras neoplasias malignas sincrônicas, pacientes sem intenção curativa por falta de condições clínicas ou recusas de tratamentos ou cujo tratamento não foi integralmente realizado nas dependências do ICESP foram excluídos.

### 3.3. Localização

O ICESP é o maior hospital oncológico do sistema público brasileiro, situado na cidade de São Paulo, capital, a cidade mais rica do Brasil. Apesar de que, de acordo com a constituição brasileira, toda a população teria acesso à instituição, a maioria dos pacientes tratados no ICESP faz parte de um extrato socioeconômico mais baixo, sem acesso ao sistema de saúde complementar. O esquema de pagamento é totalmente derivado do Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda assim, nossos dados podem não representar uma realidade transponível para todo o Brasil. No entanto, devido à importância da instituição em si no cenário nacional, espera-se que os dados gerados por este estudo possam nortear protocolos de conduta em outros serviços públicos e influenciar tomadores de decisões.

### 3.4. Coleta de dados

Os dados sociodemográficos, clínicos e econômicos serão coletados por meio do próprio registro de câncer hospitalar. Foram coletadas informações para a mensuração de custos diretos (médicos e não médicos) através de revisão de prontuários.



A estimativa dos custos foi realizada em três etapas: identificação dos custos relevantes; mensuração dos recursos usados e valoração dos recursos.

Com base em estudos prévios realizados em diferentes contextos(22,23) e, de acordo com um painel de especialistas que atuam diretamente no tratamento desses pacientes na própria instituição, nas áreas de cirurgia de cabeça e pescoço, oncologia clínica, radioterapia e odontologia, os seguintes itens de custeio foram coletados:

- 1- Consultas médicas (oncologista, radioterapeuta, cirurgião de cabeça e pescoço, anestesista) e outras modalidades (odontologia, fisioterapia, fonoaudiologia);
- 2- Exames diagnósticos (tomografias computadorizadas, ressonâncias magnéticas, tomografias por emissão de pósitrons - PET-CT), radiologia intervencionista, exames sob anestesia geral;
- 3- Tratamento odontológico para adequação bucal pré-radioterapia, seguimento trans-radioterapia, seguimento pós-radioterapia
  - a. Pré-tratamento: procedimentos odontológicos, tratamento periodontal, restaurador e exodontias
  - b. Trans-Radioterapia: consultas e laserterapia
  - c. Pós-tratamento: procedimentos odontológicos (ambulatoriais ou internados) e consultas
- 4- Radioterapia externa (“*check film*”, máscara, blocos de colimação, acelerador linear, controle de qualidade);
- 5- Quimioterapia (medicamentos, diária de internação para quimioterapia (hospital dia),
- 6- Cirurgias (custos das cirurgias em si, diárias de internação em enfermaria e Unidades de Terapia Intensiva - UTIs)
- 7- Tratamento de complicações menores (mucosite, radiodermite, neutropenia febril, diarreia, náusea/vômito, dor e outras) ou maiores através de passagens no Pronto-Socorro ou Internação Hospitalar);
- 8- Consultas de reabilitação (nutricionista, fonoaudiólogo e fisioterapeuta);
- 9- Consultas e exames de Seguimento

As fontes de dados foram os prontuários eletrônicos e as bases de dados administrativas do ICESP, a saber os Sistemas Tasy, HCMed, Multimed, Mosaic e Registro de Câncer do ICESP, cujas especificações estão listadas no quadro abaixo. (Quadro 1).

Quadro 1- Descrição das bases de dados do ICESP

<b>Base de dados</b>	<b>Descrição</b>
Tasy®	Sistema de prontuário eletrônico dos pacientes; acesso a dados demográficos, clínicos e recursos utilizados.
HCMed®	Sistema de visualização de exames laboratoriais e de imagem; acesso a recursos utilizados.
Multimed®	Sistema de agendamento de exames de imagem; acesso a recursos utilizados.
Mosaic®	Sistema de agendamento de radioterapias; acesso a recursos utilizados.
Registro de Câncer do ICESP	Registro de base hospitalar com coleta sistemática de dados clínicos dos pacientes tratados e/ou diagnosticados no hospital.

A mensuração direta de custos se deu pelo método de macrocusteio. A estimativa de custos totais de ambas as modalidades terapêuticas, clínica e cirúrgica, foram categorizadas para ambas as coortes. Unidades de custos foram coletadas das fontes administrativas do ICESP e apresentadas de maneira agregada e desagregada, indicando o percentual de participação de cada item de custeio. O ICESP utiliza o sistema de absorção de custos, o que torna possível o cálculo tanto de serviços unitários, procedimentos e valores de internação, padronizando informações a respeito de custos nas unidades hospitalares, inclusive as ambulatoriais. A valoração foi baseada em valores de referência praticados diretamente ao hospital pelo SUS no Estado de São

Paulo, em moeda nacional corrente (reais). Os valores estimados foram assumidos a serem similares aos valores de julho de 2017, meio do último ano de avaliação, para correção até novembro de 2021, momento da análise de dados. A taxa de conversão foi o Índice Geral de Preços de Mercado (IGPM), através da calculadora on-line disponível no [site https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores](https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADA0/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores), o que resultou em um índice de correção de 1.25731140. Posteriormente, os valores foram recalculados através do Poder de Paridade de Compra (PPP, do inglês “*Purchasing Parity Power*”) que, em nosso estudo, gerou um índice de 2.162 reais brasileiros (R\$) para dólares americanos (US\$).

### 3.5. Aspectos Éticos

O projeto foi submetido ao Núcleo de Pesquisa do ICESP e posteriormente enviado para o Comitê de Ética em Pesquisa do ICESP, seguindo a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde (CONEP/MS), onde recebeu a aprovação NP1600 em 18 de novembro de 2019.

## 4. ESTATÍSTICA

Todos os pacientes elegíveis no período de 2014 a 2017 foram incluídos no estudo, em uma amostra por conveniência. O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram realizadas nos pacotes estatísticos SPSS v.18 for Windows e Stata v.11.

As variáveis qualitativas são apresentadas como frequências e porcentagens. Medidas de tendência central (média, mediana, valor mínimo e valor máximo) assim como medidas de dispersão (variância e/ou desvio padrão) são apresentadas para as variáveis quantitativas.

Na análise de sobrevida o desfecho principal foi o óbito pela doença ou qualquer outra causa (sobrevida global). Pacientes vivos até o final do seguimento serão considerados como “censurados”. Curvas de sobrevida segundo o método de

Kaplan-Meier serão calculadas e o teste log-rank permitirá comparar as modalidades de tratamento.

Por fim, foi realizado um levantamento de dados de pesquisa de HPV, através de exame de imuno-histoquímica para a proteína p16, nesta série histórica.

## 5. RESULTADOS

No período de janeiro de 2014 a dezembro de 2017, um total de 1141 pacientes portadores de CEC de Orofaringe (N=307) e de Laringe (N=834) foram admitidos e tratados no ICESP. Considerando diversos fatores de exclusão, principalmente histórico oncológico prévio e tratamento não integralmente no ICESP (em especial porque alguns foram submetidos a radioterapia no Instituto de Radioterapia do Hospital das Clínicas), chegamos a um total de 384 pacientes incluídos, sendo 137 casos de CEC de orofaringe (115 na modalidade clínica e 12 na cirúrgica) e 257 pacientes com CEC de laringe (141 na modalidade clínica e 116 na modalidade cirúrgica).

Na coorte de pacientes portadores de CEC de orofaringe, a idade média foi de 58,8 anos na modalidade clínica e 56,7 anos na cirúrgica. A maioria dos pacientes foi do gênero masculino (86,1% para a modalidade clínica e 83,3% para a cirúrgica), brancos (63,7% na modalidade clínica e 54,5% na cirúrgica), casados (53,6% na modalidade clínica e 75% na cirúrgica), tabagistas (73,9% na modalidade clínica e 83,3% na cirúrgica) e etilistas (62,6% na modalidade clínica e 50% na cirúrgica). A maioria dos pacientes não apresentava comorbidades (63,5% na modalidade clínica e 66,7% na cirúrgica), classificados segundo o “*Eastern Cooperative Oncology Group*” (ECOG) I (53,9% na modalidade clínica e 83,3% na cirúrgica), em Estádios Clínicos avançados (EC IV 81,7% na modalidade clínica e 50% na cirúrgica). Uma considerável parcela da coorte apresentava baixos níveis de escolaridade (49,3% na modalidade clínica e 45,5% na cirúrgica) e foram classificados de acordo com a escala de “*Karnofsky Performance Status Scale*” com a nota de 9 pontos (38,6% na modalidade clínica e 66,7% na cirúrgica).

Não houve diferença em termos de distribuição entre as modalidades de tratamento clínica e cirúrgica nos itens: gênero ( $p=0.795$ ), etnia ( $p=0.606$ ), estado civil ( $p=0.421$ ),

escolaridade ( $p=0.732$ ); tabagismo ( $p=0.52$ ), comorbidades ( $p=0.827$ ), escalas de Karnofsky ( $p=0.338$ ) e ECOG ( $p=0.277$ ). No entanto, houve diferença na distribuição entre as modalidades, com predominância de etilistas ( $p=0.019$ ) e de Estádios Clínicos avançados ( $p=0.002$ ) na modalidade clínica.

Na coorte de pacientes portadores de CEC de laringe, a idade média foi de 59,4 anos na modalidade clínica e 60,8 anos na cirúrgica. A maioria dos pacientes também era do gênero masculino (91,5% para a modalidade clínica e 87,9% para a cirúrgica), brancos (74,8% na modalidade clínica e 78,4% na cirúrgica), casados (56,9% na modalidade clínica e 67,9% na cirúrgica), tabagistas (70,9% na modalidade clínica e 56,9% na cirúrgica). Aproximadamente metade da coorte era composta por etilistas (51,8% na modalidade clínica e 47,4% na cirúrgica). A maioria dos pacientes não apresentava comorbidades (62,9% na modalidade clínica e 57,5% na cirúrgica), classificados segundo o “*Eastern Cooperative Oncology Group*” (ECOG) I (53,6% na modalidade clínica e 50,4% na cirúrgica), em Estádios Clínicos avançados (EC IV em 65,9% na modalidade clínica e 55,1 na cirúrgica). Os níveis de escolaridade primária e secundária foram de 45,5 e 36,4% na modalidade clínica e 43,3 e 40,3% na cirúrgica) e foram classificados de acordo com a escala de “*Karnofsky Performance Status Scale*” com a nota de 9 pontos (49,6% na modalidade clínica e 58,9% na cirúrgica). Não houve diferença em termos de distribuição entre as modalidades de tratamento clínica e cirúrgica nos itens: gênero ( $p=0.347$ ), etnia ( $p=0.233$ ), estado civil ( $p=0.343$ ), escolaridade ( $p=0.568$ ), escalas de Karnofsky ( $p=0.242$ ) e ECOG ( $p=0.371$ ) e de Estádios Clínicos avançados ( $p=0.110$ ). No entanto, houve diferença na distribuição entre as modalidades, com preferência para a modalidade clínica em tabagistas ( $p=0.043$ ), etilistas ( $p=0.035$ ) e portadores de comorbidades ( $p=0.827$ ). Esses dados estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1- Características Clínicas e Sociodemográficas de pacientes com CEC de Orofaringe e Laringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.

Orofaringe		$p^*$	Laringe		$p$
Clínica (n=115)	Cirúrgica (n=12)		Clínica (n=141)	Cirúrgica (n=116)	

---

Características

---

<i>Idade média, anos, (DP)</i>	58.8 (8.4)	56.7 (8.1)	59.4 (9.7)	60.8 (9.4)	
<i>Gênero, n (%)</i>			0.795		0.347
Masculino	99 (86.1)	10 (83.3)	129(91.5)	102 (87.9)	
Feminino	16 (13.9)	2 (16.7)	12 (8.5)	14 (2.1)	
<i>Etnia (%)</i>			0.606		0.233
Branco	72 (63.7)	6 (54.5)	104 (74.8)	91 (78.4)	
Pardo	37 (32.7)	5 (45.5%)	30 (21.6)	25 (21.6)	
Preto	4 (3.5)	0 (0)	4 (2.9)	0 (0)	
Amarelo	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	
<i>Estado Civil (%)</i>			0.421		0.343
Solteiro	28 (25)	2 (16.7)	27 (19.7)	18 (16.1)	
Casado	60 (53.6)	9 (75)	78 (56.9)	78 (67.9)	
Divorciado	15 (13.4)	0 (0)	19 (13.9)	10 (8.9)	
Viúvo	9 (8.0)	1 (8.3)	13 (9.5)	8 (7.1)	
<i>Escolaridade (%)</i>			0.732		0.568
Analfabetos	6 (8.5)	0 (0)	2 (1.9)	4 (6.0)	
Primeiro grau	35 (49.3)	5 (45.5)	48 (46.2)	29 (43.3)	
Segundo grau	20 (28.2)	4 (36.4)	42 (40.4)	27 (40.3)	
Superior	10 (14.1)	2 (18.2)	12 (11.5)	7 (10.4)	
<i>Tabagista (%)</i>			0.552		0.043
Não	6 (5.2)	1 (8.3)	6 (4.3)	11 (9.5)	
Ex-tabagista	24 (20.9)	1 (8.3)	35 (24.8)	33.6 (66)	
Sim	85 (73.9)	10 (83.3)	100 (70.9)	66 (56.9)	
<i>Etilista (%)</i>			0.019		0.035
Não	14 (12.2)	5 (41.7)	18 (12.8)	29 (25)	

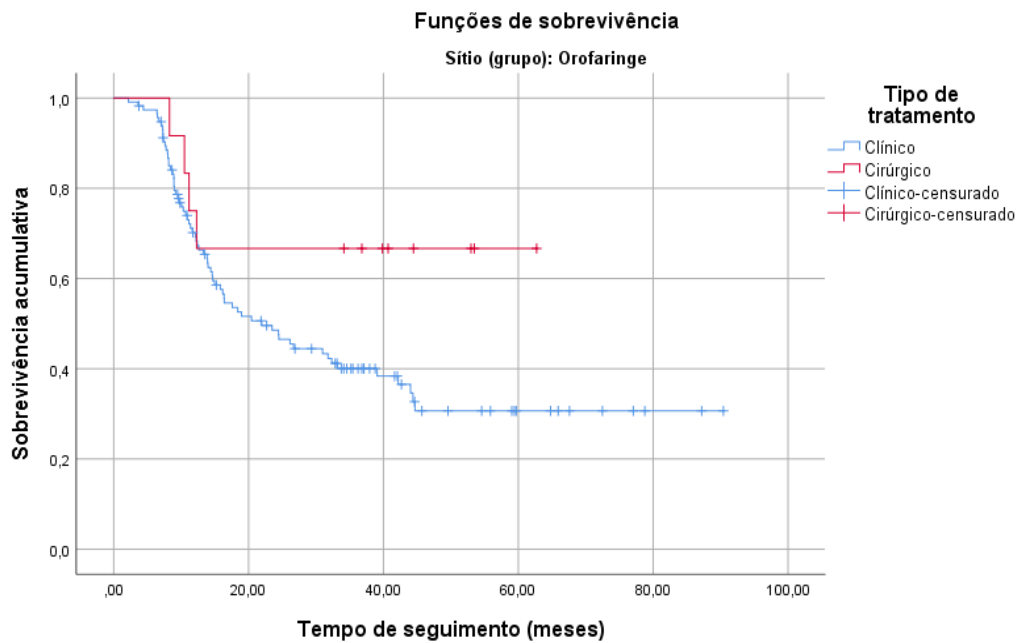
Ex-etilista	29 (25.2)	1 (8.3)	50 (35.5)	32 (27.6)
Sim	72 (62.6)	6 (50.0)	73 (51.8)	55 (47.4)
<i>Comorbidades (%)</i>			<i>0.827</i>	<i>0.001</i>
No	73 (63.5)	8 (66.7)	88 (62.9)	48 (42.5)
Yes	42 (36.5)	4 (3.3)	52 (37.1)	65 (57.5)
<i>Karnofsky (%)</i>			<i>0.338</i>	<i>0.242</i>
30	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
40	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.9)
50	0 (0)	0 (0)	7 (5.1)	1 (0.9)
60	6 (5.3)	0 (0)	3 (2.2)	3 (2.7)
70	14 (12.3)	0 (0)	8 (5.8)	1 (9.8)
80	28 (24.6)	4 (3.3)	27 (19.7)	14 (12.5)
90	44 (38.6)	8 (66.7)	68 (49.6)	66 (58.9)
100	20 (17.5)	0 (0)	23 (16.8)	16 (14.3)
<i>ECOG (%)</i>			<i>0.277</i>	<i>0.371</i>
0	20 (17.4)	2 (16.7)	36 (26.1)	38 (33.6)
1	62 (53.9)	10 (83.3)	74 (53.6)	57 (50.4)
2	24 (20.9)	0 (0)	16 (11.6)	12 (10.6)
3	6 (5.2)	0 (0)	12 (8.7)	5 (4.4)
4	3 (2.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
<i>Estado Clínico (%)</i>			<i>0.002</i>	<i>0.110</i>
I	1 (0.9)	1 (8.3)	15 (10.6)	16 (13.8)
II	3 (2.6)	3 (25.0)	7 (5.0)	10 (8.6)
III	17 (14.8)	2 (16.7)	26 (18.4)	26 (22.4)
IVa	26 (22.6)	2 (16.7)	37 (26.2)	36 (31.0)
IVb	68 (59.1)	4 (33.3)	56 (39.7)	28 (24.1)

---

*\*teste chi-quadrado, DP=desvio padrão*

Na análise de sobrevida, para a coorte de orofaringe, as diferenças de curvas entre os grupos, mostraram uma média, em meses, de 40,114 para a modalidade clínica e 45,331 para a cirúrgica, IC 95%, Log Rank  $p$  0.087. Já na coorte de laringe, a média de sobrevida, em meses, foi de 24,98 para a modalidade clínica e 72,233 para a cirúrgica IC 95%, Log Rank  $p < 0.001$ , evidenciando uma melhor curva de sobrevida para a modalidade cirúrgica. As curvas estão apresentadas nas Figuras 1 e 2.

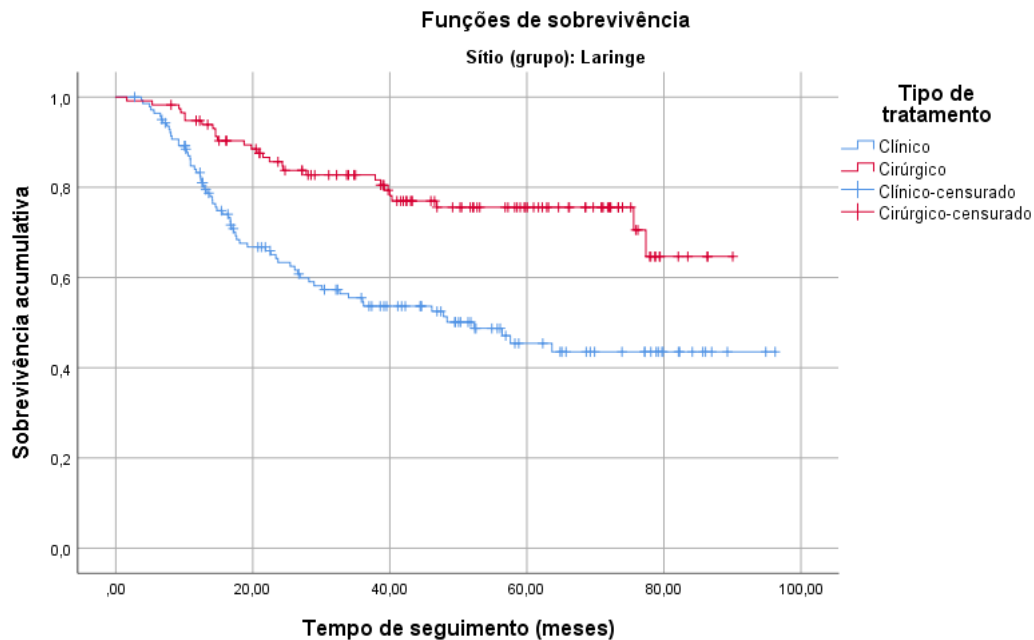
Figura 1. Curvas de Sobrevida, para pacientes com CEC de orofaringe, modalidades clínica e cirúrgica, ICESP, 2014 a 2017.



$p$  0.087



Figura 2. Curvas de Sobrevida, para pacientes com CEC de laringe, modalidades clínica e cirúrgica, ICESP, 2014 a 2017.



$p < 0.001$

Para a análise de custos, os seguintes itens foram avaliados: consultas médicas e não-médicas (Multiprofissional, como enfermagem, fonoaudiologia, nutrição, psicologia), consultas e procedimentos odontológicos (avaliação inicial clínica, tratamento de adequação para radioterapia, tratamento com laser durante a radioterapia, e seguimento pós-tratamento). Foram contabilizados custos com os procedimentos cirúrgicos, sessões de quimioterapia (QT) e radioterapia (RDT), tanto convencional (2D) como de planejamento conformacional tridimensional (3D – IMRT), incluindo o custo do planejamento. Os períodos de internação hospitalar também foram contabilizados, o que incluiu a permanência em enfermaria (unidades de internação hospitalar), Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) e passagens ao Centro de Atendimento de Intercorrências Oncológicas (CAIO – como é denominada a unidade de

pronto-atendimento do ICESP. Os exames de imagens Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT) foram contabilizados.

Na coorte de Orofaringe, o custo global médio por paciente foi de U\$32,460.54 (DP U\$15,612) na modalidade clínica e U\$31,119.99 (DP U\$16,841.10) na modalidade cirúrgica ( $p=0.396$ ). As diferenças de custos entre as modalidades clínica e cirúrgica não foram estatisticamente significativas para os seguintes itens: consultas médicas ( $p=0.539$ ) e multiprofissionais ( $p=0.182$ ), procedimentos odontológicos ( $p=0.869$ ), RDT ( $p=0.924$ ), passagens no CAIO ( $p=0.509$ ), UTI ( $p=0.417$ ), enfermaria ( $p=0.785$ ), TCs ( $p=0.528$ ), RMs ( $p=0.902$ ) e PET-CTs ( $p=0.417$ ). Já os custos com cirurgias foram maiores na modalidade cirúrgica ( $p<0.001$ ), da mesma forma que os custos com QT também foram mais relevantes na modalidade clínica ( $p=0.018$ ).

Na coorte de Laringe, o custo global médio foi de U\$32,367.94 (DP U\$16,841.10) na modalidade clínica e U\$34,385.87 (DP U\$17,750.56) na modalidade cirúrgica ( $p=0.215$ ). As diferenças de custos entre as modalidades clínica e cirúrgica não foram estatisticamente significativas para os seguintes itens: consultas médicas ( $p=0.786$ ) e multiprofissionais ( $p=0.08$ ), TCs ( $p=0.540$ ). No entanto, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas, com maiores custos na modalidade clínica para os itens: procedimentos odontológicos ( $p<0.001$ ), QT ( $p<0.001$ ), RDT ( $p=0.02$ ), CAIO ( $p=0.032$ ), RMs ( $p=0.198$ ) e PET-CTs ( $p=0.357$ ); enquanto os gastos foram maiores na modalidade cirúrgica para os itens Cirurgia ( $p<0.001$ ), enfermaria ( $p=0.134$ ) e UTIs ( $p<0.001$ ).

As médias e desvios-padrão do número de uso destes recursos, assim como sua valoração, estão apresentadas, nas modalidades clínica e cirúrgica, na Tabela 2 para a coorte de Orofaringe e na Tabela 3 para a coorte de Laringe. Os valores estão apresentados em dólares, corrigidos conforme previamente citado, com a notação numérica utilizada em língua inglesa, para adaptação à literatura internacional.

Tabela 2 – Utilização de Recursos, com média e desvio-padrão por paciente, em US\$, nas modalidades clínica e cirúrgica para CEC de orofaringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.

Orofaringe						
Fonte	Clínica (n=115)		Cirúrgica (n=12)		<i>p</i> *	<i>p</i> *
	Média (DP)	Custo (DP)	Média (DP)	Custo (DP)	(Média)	(Custo)
Consulta médica	27.4 (15.6)	3,567.31 (2.084.33)	29.2 (11.9)	3,519.42 (1,273.45)	0.373	0.539
Consulta multi-profissional	27.5 (15.2)	1,057.55 (930.53)	26.3 (18.4)	743.66 (754.71)	0.704	0.182
Procedimento Odontológico	25.7 (18.1)	2,216.39 (1,884.84)	21.0 (15.4)	2,064.43 (1,562.65)	0.371	0.869
Cirurgias	0.5 (0.9)	4,236.18 (8,702.15)	2.0 (1.3)	8,828.99 (6,976.35)	<0.001	0.001
Quimioterapia	3.7 (3.2)	2,800.30 (2,646.26)	1.6 (2.0)	1,303.68 (1,619.05)	0.008	0.018
Radioterapia	32.9 (6.3)	4,929.56 (853.86)	31.3 (10.0)	4,732.99 (1,497.88)	0.366	0.924
CAIO	5.5 (4.6)	6,401.24 (6,725.21)	4.7 (4.0)	4,758.92 (4,336.36)	0.527	0.509
UTI	0.6 (1.5)	1,296.79 (2,895.75)	0.8 (1.1)	1,293.45 (1,737.70)	0.339	0.417

Enfermaria	2.5 (2.3)	4,812.56 (6,858.97)	2.9 (2.0)	2,926.42 (3,243.04)	0.382	0.785
Tomografias	8.7 (6.3)	688.17 (516.74)	9.2 (5.6)	723.67 (416.04)	0.668	0.528
Ressonância	0.5 (1.1)	80.39 (178.90)	0.4 (0.8)	61.40 (116.47)	0.932	0.902
PET-CT Scan	0.2 (0.4)	374.10 (854.98)	0.1 (0.3)	162.96 (564.51)	0.417	0.417
Total		32,460.54 (15,612.57)		31,119.99 (9,720.69)		0.396

*\*teste chi-quadrado*

Tabela 3 – Utilização de Recursos, com média e desvio-padrão por paciente, em US\$, nas modalidades clínica e cirúrgica para CEC de Laringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.

Larynx						
Fonte	Clinical (n=141)		Surgical (n=116)		<i>p*</i> (Media)	<i>p*</i> (Custo)
	Média (DP)	Custo (DP)	Média (DP)	Custo (DP)		
Consulta médica	32.7 (18.5)	4,197.71 (2,366.86)	33.3 (17.2)	4,200.79 (2,177.32)	0.645	0.786
Consulta multi-profissional	31.5 (19.7)	849.97 (635.67)	27.8 (14.1)	704.69 (493.67)	0.320	0.080
Procedimento Odontológico	19.1 (17.2)	1,951.56 (1,964.30)	10.4 (11.7)	1,041.31 (1,254.57)	<0.001	<0.001
Cirurgias	0.7 (1.0)	4,172.84 (7,030.73)	1.9 (1.2)	11,290.56 (11,539.91)	<0.001	<0.001
Quimioterapia	4.1 (4.4)	1,910.85 (2,139.62)	1.3 (2.2)	628.72 (1,035.18)	<0.001	<0.001
Radioterapia	33.0 (5.3)	4,930.00 (708.80)	26.3 (14.6)	3,914.70 (2,172.87)	0.003	0.002
CAIO	5.9 (5.4)	8,016.72 (8,332.48)	4.4 (4.3)	6,104.81 (6,899.70)	0.026	0.032

UTI	0.4 (0.7)	879.78 (1,709.06)	0.9 (1.3)	1,627.60 (2,223.46)	<0.001	<0.001
Enfermaria	2.9 (2.9)	4,093.00 (5,722.39)	3.1 (2.0)	3,867.04 (4,740.53)	0.040	0.134
Tomografias	11.3 (14.0)	898.41 (1,162.43)	9.4 (5.1)	775.57 (415.65)	0.998	0.540
Ressonância	0.5 (1.3)	81.43 (212.26)	0.4 (1.0)	59.36 (163.67)	0.232	0.198
PET-CT Scan	0,1 (0,4)	277,38 (829,06)	0,1 (0,3)	170,72 (608,42)	0,396	0,357
Total		32,259.65 (16,841.10)		34,385.87 (17,705.56)		0.215

*\*teste chi-quadrado*

Em termos de custos percentuais, os custos de pacientes não-hospitalizados (consultas médicas e multiprofissionais, procedimentos odontológicos, radioterapia, quimioterapia e exames de imagem) foram responsáveis, na coorte de orofaringe, por 43,5% na modalidade clínica e 42,7% na cirúrgica. Na coorte da laringe, os custos não-hospitalares foram responsáveis por 46,8% na modalidade clínica e 33,5% na cirúrgica. Os custos de pacientes hospitalizados, o que incluiu cirurgias, permanência em Enfermarias e UTIs, passagens no CAIO, foram de 56,5% para a modalidade clínica e 57,2% na cirúrgica para a coorte de Orofaringe. Na coorte de Laringe, tais custos representaram 53,2% na modalidade clínica e 66,5% na cirúrgica. Esses dados estão apresentados abaixo, nas Figuras 3 e 4.

Figura 3: Custos Proporcionais na coorte de Orofaringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.

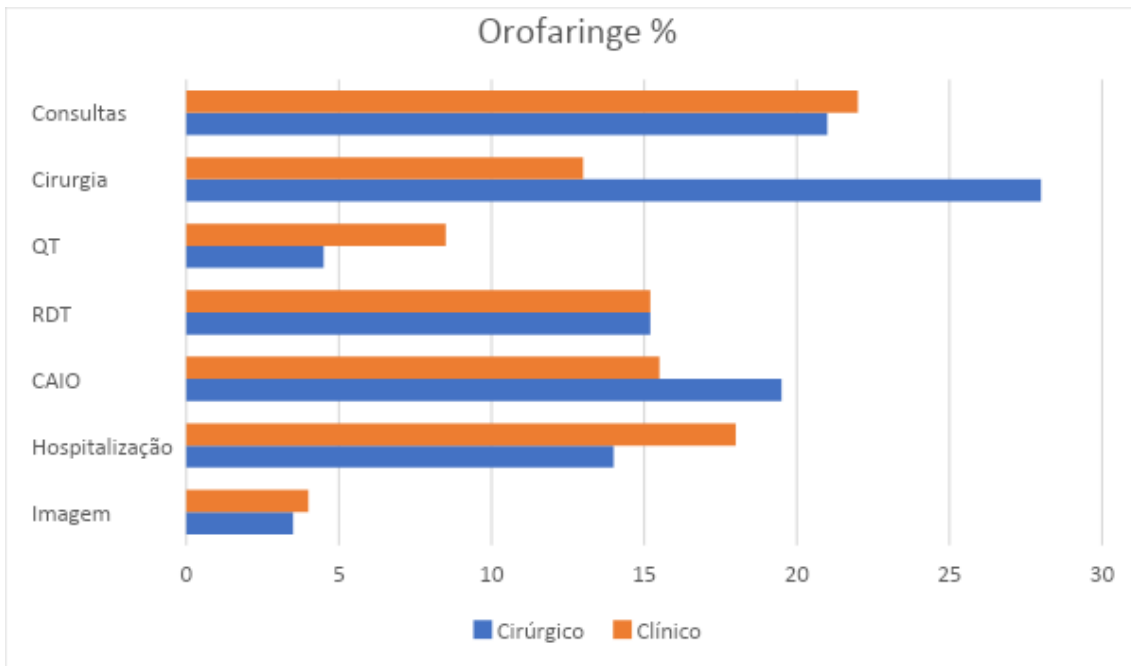
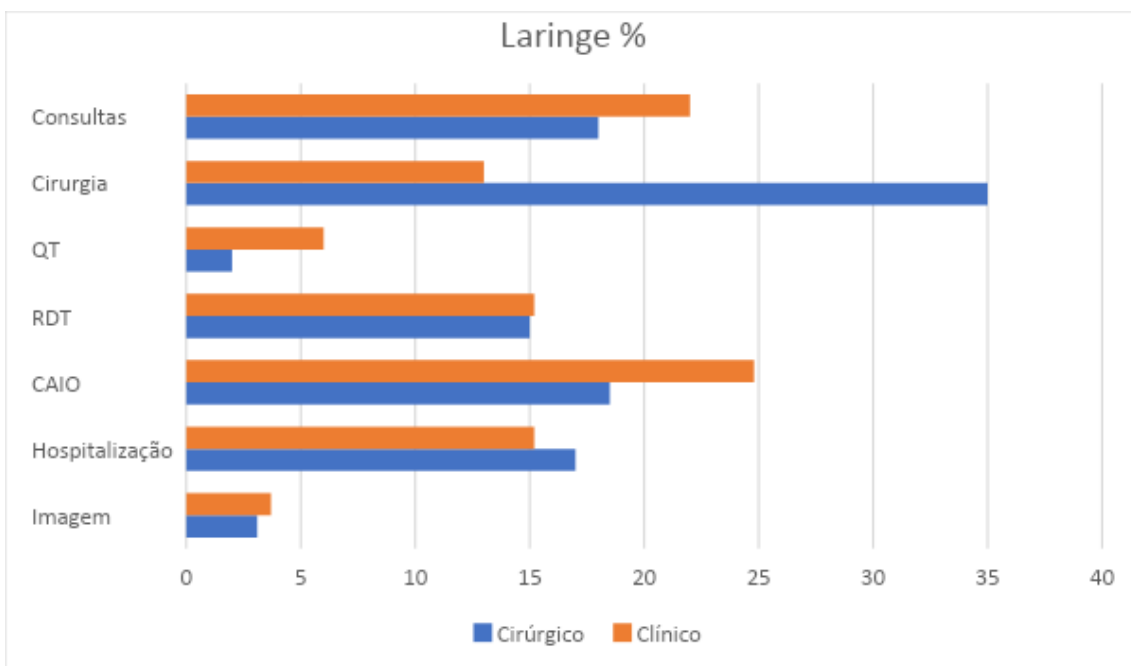


Figura 4: Custos Proporcionais na coorte de Laringe, ICESP/SP, 2014 a 2017.



Ao analisar os custos de tratamento global por Estadio Clínico na coorte de Orofaringe, não foi possível uma análise para o EC I pelo baixo número de casos (um

caso para cada modalidade). No entanto, não houve diferença de significância estatística entre as modalidades de tratamento clínica e cirúrgica nos ECs II ( $p=0.827$ ), III ( $p=0.425$ ), IVa ( $p=0.929$ ) e IVb ( $p=0.313$ ). Na coorte de Laringe, também não houve diferença de custos por modalidade nos ECs I ( $p=0.906$ ), EC II ( $p=0.696$ ), EC III ( $p=0.798$ ), EC IVa (0.105) e EC IVb (0.105). Esses valores estão abaixo apresentados, na Tabela 4.

Tabela 4. Custos de tratamento global por Estadio Clínico para as coortes de Orofaringe e Laringe, Modalidades de tratamento clínica e cirúrgica, 2014 a 2017.

Sítio	EC	Clínica		Cirúrgica		p*
		Media	DP	Media	DP	
Oropharynx	I	31,958.41		26,576.10		NA
	II	27,753.19	13,461.92	25,803.44	12,462.22	0.827
	III	31,286.93	16,434.41	38,121.85	18,011.82	0.425
	IVa	27,471.49	10,659.46	25,953.43	6,926.08	0.929
	IVb	29,690.83	17,314.57	32,481.47	5,856.95	0.313
Laringe	I	19,887.76	9,540.18	20,554.83	13,727.34	0.906
	II	29,025.79	20,749.43	27,261.86	17,962.32	0.696
	III	31,107.34	19,618.59	33,294.97	21,927.44	0.798
	IVa	35,233.99	16,550.82	40,140.53	16,335.62	0.105
	IVb	32,303.21	15,810.13	35,818.91	12,411.19	0.105

\**teste de Mann-Whitney*

Como um item adicional, o levantamento dos casos que foram submetidos à pesquisa de HPV revelaram uma baixa dosagem em geral, realizada em 21/127 casos de Orofaringe (24,4%) e 14/243 casos de Laringe (5,8%), salientando-se que esta coleta foi

realizada apenas em casos seletos, com suspeita clínica ou histológica de positividade. Na coorte de Orofaringe, a positividade foi de 32% e, na de Laringe, foi de 42% para a proteína p16.

## 6. DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo, ao nosso conhecimento, que avalia utilização de recursos e custos em uma única instituição oncológica de um país em desenvolvimento, em um hospital de estrutura quaternária, especialmente desenhado para o tratamento de CEC de Orofaringe e Laringe. Ambas as neoplasias são bastante prevalentes na nossa população e compartilham a possibilidade de poder ser oferecidas as modalidades de tratamento clínico e cirúrgico, com diversos fatores que influenciam o processo decisório, como a possibilidade de procedimentos mutilantes e consequente piora da qualidade de vida, além de profundas disfuncionalidades em fala, deglutição e respiração. Desejos e ansiedades dos pacientes, bem como a compreensão do impacto econômico e social das sequelas das modalidades terapêuticas, fazem parte desta complexa equação. Infelizmente, os estudos de custo-efetividade acabam por não se tornar preponderantes neste cenário, mas estudos piloto, como este, podem trazer informações mais embasadas em uma realidade de serviço público.

A literatura médica é relativamente pobre e heterogênea em termos de desfechos oncológicos e comparação de custos para as modalidades em questão, particularmente devido à alta heterogeneidade de subsítios anatômicos acometidos, opções terapêuticas e padrões regionais de prática assistencial(24).

Nossos dados sociodemográficos mostram uma distribuição normal para essas doenças, com uma prevalência em homens, tabagistas e etilistas, entre as quinta e sexta décadas de vida, brancos ou pardos em uma população miscigenada, com baixos níveis de escolaridade. Infelizmente, muitos casos já se apresentam nas avaliações iniciais em situação avançada, sendo muitas vezes necessária uma discussão em “boards” para definição de intenção curativa de tratamento. Uma parcela significativa apresentava-se com comorbidades, má-pontuação nas escalas de Karnofsky e ECOG, o que causa impacto nos custos. Casos paliativos foram excluídos.



Do ponto de vista de custos, o maior impacto foi de custos hospitalizados, especialmente no grupo cirúrgico de laringe, chegando a 70% dos custos, o que também foi observado em outros estudos(24). Mas, mesmo no grupo de tratamento clínico para laringe, assim como ambas as modalidades em orofaringe, os custos não-hospitalares foram significativos, girando entre 40 e 50% do custo total. Isso se deveu a diversos fatores: o próprio custo da radioterapia, mas também à grande demanda de tratamento odontológico, em especial no grupo de tratamento clínico da laringe. Além disso, a grande quantidade de consultas, inclusive de reabilitação, foram responsáveis por custos ambulatoriais significativos. Diferentemente de outros estudos(25), os custos de quimioterapia foram baixos, principalmente devido ao fato de que as drogas antineoplásicas de primeira linha foram a carboplatina e o paclitaxel. Drogas novas e em estudos clínicos foram usadas em casos recorrentes ou paliativos, e foram excluídas desta análise. Em termos de custos hospitalares, um grande impacto foi causado pelas passagens ao CAIO, em geral devido a efeitos colaterais da quimio ou radioterapia, complicações cirúrgicas como fístulas, questões com cateteres ou traqueostomias, infecção ou perda de sangue. A estrutura do CAIO é complexa, bem como seus custos são elevados, similares aos custos das UTIs em nossa instituição.

Custos analisados por estadio clínico foram maiores em casos mais avançados, em especial no grupo de laringe. Curiosamente, este padrão não se repetiu nos casos de orofaringe, devido ao fato de que muitos destes pacientes apresentaram progressão da doença e foram rapidamente considerados de tratamento paliativo. Em um outro estudo no nosso meio, Pinto e col. mostraram maiores custos em tumores mais avançados de laringe(26), porém com custos menores em outras neoplasias associadas ao tabagismo, como esofagianas ou pulmonares, devido à resultante falta de opções terapêuticas. No entanto, em geral, diversos estudos mostram maiores custos em casos mais avançados em cabeça e pescoço(27), com potencial benefício econômico em programas de detecção precoce(28).

Não foram encontradas diferenças entre as coortes clínica e cirúrgica em termos de custos globais, para todos os estágios, com exceção dos casos precoces de orofaringe, devido aos poucos casos apresentados. A comparação com dados de literatura é difícil, devido às diversas diferenças metodológicas entre os estudos que, em geral, comparam

modalidades específicas de tratamento ao invés da comparação global. Por exemplo, Diaz-de-Cerio e cols. reportaram que os gastos cirúrgicos foram mais elevados em relação à RDT, com ou sem quimioterapia associada, na Espanha, ao comparar uma cordectomia (com laser) por laringofissura à radioterapia(29). No caso da orofaringe, um estudo holandês mostrou que, às custas dos dias de internação hospitalar, os casos cirúrgicos tiveram maiores custos em relação à radioterapia(30) e, em outro estudo alemão, Preuss (31). reportaram que os maiores custos no tratamento cirúrgico de tumores de orofaringe foram justificados devido a um melhor desfecho clínico. No entanto, a maioria destes estudos mostraram uma grande predominância de casos precoces (aproximadamente 50% de T2 e 25% de T1 no estudo alemão)(31) ou mesmo a totalidade dos casos avaliados, uma situação deveras distinta da nossa, onde os percentuais de casos de tratamento clínico com EC IV foram de 81,7% na orofaringe e 65,9% na laringe. Nos grupos cirúrgicos, a proporção de EC IV foi de 50% no grupo de orofaringe e de 55,1% no grupo de laringe. Uma preponderância no tratamento clínico de casos avançados foi notada, sendo o principal motivo a opção terapêutica aceita pelos pacientes, mesmo se orientados em contrário, na expectativa de evitar-se uma maior queda na qualidade de vida com os procedimentos cirúrgicos indicados para tão avançados casos. De qualquer forma, os casos submetidos a ressecções cirúrgicas elevaram em muito a média dos custos, em especial quando associados a reconstrução microcirúrgica, tanto pela cirurgia em si como pela maior permanência em UTIs, como esperado e citado em outros estudos(32,33).

As análises de sobrevida mostraram resultados similares nas modalidades clínica e cirúrgica para a coorte de orofaringe, mas também um melhor desfecho no grupo da laringe, sugerindo uma melhor efetividade, como citado por Beck et cols. em uma casuística de casos avançados, semelhante à nossa, para a abordagem cirúrgica em relação ao grupo de preservação de órgãos(34). Davis e cols. mostraram maiores custos diretos em tratamentos com preservação de órgãos para cânceres avançados de laringe, porém com análises de sobrevida semelhantes(35).

Este estudo apresenta algumas limitações a serem apontadas: 1) foi realizado sob a perspectiva de um centro de referência em câncer, na maior e mais rica cidade do país, e pode não refletir a realidade do país como um todo em relação ao provisionamento dos

serviços de saúde e custos, tornando difíceis as generalizações de resultados; 2) este é o primeiro estudo abrangente que aborda laringe e orofaringe na nossa instituição e no nosso meio, de modo que análises posteriores devem ser realizadas, como substratificação das populações ou de subsítios; 3) como na maioria dos estudos em cabeça e pescoço, apenas custos diretos foram reportados, embora custos indiretos tenham um profundo impacto, especialmente em perdas de dias de trabalho, como mostrado em outras series nos Estados Unidos da América(36); 4) apesar de que a incidência de câncer de orofaringe relacionado ao HPV é maior em hospitais de saúde suplementar no Brazil, chegando a 59% especialmente em pacientes jovens(37), sua incidência costuma ser menor em hospitais públicos como o ICESP, onde uma série da nossa própria instituição demonstrou incidência de positividade de 17,7% em orofaringe e 14,3% em laringe(38). Análises de rotina por p16 passaram a ser realizadas a partir de meados de 2017, último ano do nosso levantamento. Ainda que estudos mostrem que, mesmo na ausência de detoxificação do tratamento em casos HPV-positivos devido a uma melhor resposta ao tratamento(39), o custo médio para o CEC de Orofaringe HPV-negativo pode ser maior do que os casos HPV-positivos(40).

Apesar das crescentes evidências dos benefícios dos estudos de análise de custos no manuseio de tumores de orofaringe e laringe, grande parte das estratégias em serviços públicos pouco as levam em consideração nos processos de definição de conduta. Nosso estudo inicial mostrou potenciais vantagens do tratamento cirúrgico em tumores avançados de laringe, mas uma melhor estratificação dos casos, por Estadio Clínico e subsítios, ainda deve ser realizada em um cenário de custos globais similares entre ambas as modalidades, não apenas em uma tentativa de reduzir custos em um hospital quaternário, como auxiliar o planejamento e alocação de recursos em cuidados oncológicos. Futuras análises de custo-minimização e custo-efetividade devem ser realizadas para melhor compreensão das complexas particularidades do Serviço Público brasileiro.

## 7. CONCLUSÕES

Ambas as modalidades terapêuticas, clínica e cirúrgica, apresentaram custos similares em uma análise global do tratamento do câncer de laringe e orofaringe. Ainda assim, a análise de sobrevida foi melhor no grupo de tratamento cirúrgico.

## 8. ANEXOS

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética, registro 1600.

## PARECER DE AVALIAÇÃO

Referente à solicitação de execução de estudo: "Tratamento, sobrevida e custos em câncer de laringe e orofaringe: Uma análise de custo-efetividade das modalidades de tratamento cirúrgica e clínica"  
Registro 1600.

*Pesquisador Responsável: Alexandre Bezerra dos Santos*

*Pesquisador Executante: Alexandre Bezerra dos Santos*

### APRESENTAÇÃO DO PROJETO

Estudo observacional do tipo coorte histórico, com avaliação econômica do tipo de análise de custo-efetividade que terá seguimento por dois anos para estimar: a sobrevida, os recursos utilizados e os custos associados ao tratamento de câncer de laringe em pacientes atendidos no ICESP no período de 2013 a 2016.

### AVALIAÇÃO:

Durante a análise do projeto foi apontado pela equipe a necessidade de apresentação da carta de anuência/ ciência da equipe clínica uma vez que tem o objetivo específico de estimar custo-efetividade deste tratamento (clínico).

### RESPONSABILIDADES DO PESQUISADOR

Conforme a *Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e as diretrizes de Boas Práticas Clínicas:*

- Antes do início das atividades do projeto, submeter para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FMUSP; Compartilhar o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;
- Comunicar o Núcleo de Pesquisa – ICESP e CEP – FMUSP diante de quaisquer alterações no projeto;
- Submeter para apreciação do CEP – FMUSP um relatório de acompanhamento do estudo periodicamente, conforme exigência do Comitê; Compartilhar o relatório e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Versão 4.0 04 de Julho de 2019



- Ao final do estudo, enviar o relatório final, assim como resultados que se tornaram públicos (artigos, defesa de tese, apresentação em congressos, entre outros) para o CEP – FMUSP; Compartilhar o relatório final, os resultados e o parecer do CEP – FMUSP com o Núcleo de Pesquisa – ICESP;

Informamos que seu projeto foi

Deferido

Indeferido

Indeferido para adequações.

Projeto de Interesse Institucional, porém requer alterações.

Atenciosamente,

Comissão Científica de Ensino e Pesquisa - CCEP

São Paulo, 18 de NOVEMBRO de 2019.

Versão 4.0 04 de Julho de 2019



Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - 01246-000 - Tel: 11 3893.2000 - www.icesp.org.br

## 9. REFERÊNCIAS

1. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AAHK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontology* 2000. 2011 Oct;57(1):19–37.
2. Albuquerque R, López-López J, Mari-Roig A, Jané-Salas E, Roselló-Llabrés X, Santos JR. Oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): alcohol and tobacco consumption versus non-consumption. A study in a Portuguese population. *Brazilian dental journal*. 2011;22(6):517–21.
3. Nelke KH, Lysenko L, Leszczyszyn J, Gerber H. Human papillomavirus and its influence on head and neck cancer predisposition. *Postepy higieny i medycyny doswiadczonej (Online)*. 2013 Jul;67:610–6.
4. Curado MP, Hashibe M. Recent changes in the epidemiology of head and neck cancer. *Current opinion in oncology*. 2009 May;21(3):194–200.
5. Yabroff KR, Francisci S, Mariotto A, Mezzetti M, Gigli A, Lipscomb J. Advancing comparative studies of patterns of care and economic outcomes in cancer: challenges and opportunities. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2013;2013(46):1–6.
6. Jacobson JJ, Epstein JB, Eichmiller FC, Gibson TB, Carls GS, Vogtmann E, et al. The cost burden of oral, oral pharyngeal, and salivary gland cancers in three groups: commercial insurance, Medicare, and Medicaid. *Head & neck oncology*. 2012;4:15.
7. Lipscomb J, Yabroff KR, Hornbrook MC, Gigli A, Francisci S, Krahn M, et al. Comparing cancer care, outcomes, and costs across health systems: charting the course. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2013;2013(46):124–30.
8. Sharma K, Das S, Mukhopadhyay A, Rath GK, Mohanti BK. Economic cost analysis in cancer management and its relevance today. *Indian journal of cancer*. 2009;46(3):184–9.
9. Genden EM, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Suarez C, Owen RP, et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Jul;267(7):1001–17.
10. Mura F, Bertino G, Occhini A, Benazzo M. Surgical treatment of hypopharyngeal cancer: a review of the literature and proposal for a decisional flow-chart. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2013 Oct;33(5):299–306.
11. Benasso M, Sanguineti G, D'Amico M, Corvo R, Ricci I, Numico G, et al. Induction chemotherapy followed by alternating chemo-radiotherapy in stage IV undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *British journal of cancer*. 2000 Dec;83(11):1437–42.
12. Vokes EE, Panje WR, Mick R, Kozloff MF, Moran WJ, Sutton HG, et al. A randomized study comparing two regimens of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in multimodal therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 1990 Jul;66(2):206–13.
13. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in

patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Mar;31(7):845–52.

14. Rivelli TG, Mak MP, Martins RE, da Costa e Silva VT, de Castro GJ. Cisplatin based chemoradiation late toxicities in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Discovery medicine*. 2015;20(108):57–66.
15. Michiels S, le Maitre A, Buyse M, Burzykowski T, Maillard E, Bogaerts J, et al. Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2009 Apr;10(4):341–50.
16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Nov;349(22):2091–8.
17. Krstevska V, Stojkovski I, Zafirova-Ivanovska B. Concurrent radiochemotherapy in locally-regionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: analysis of treatment results and prognostic factors. *Radiation oncology (London, England)*. 2012 May;7:78.
18. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review). *International journal of oncology*. 2014 Jun;44(6):1799–805.
19. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *The Laryngoscope*. 2009 Jul;119(7):1312–7.
20. Fryback DG, Craig BM. Measuring economic outcomes of cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2004;(33):134–41.
21. Lee JM, Turini M, Botteman MF, Stephens JM, Pashos CL. Economic burden of head and neck cancer. A literature review. *The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care*. 2004 Feb;5(1):70–80.
22. Coyle D, Drummond MF. Costs of conventional radical radiotherapy versus continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) in the treatment of patients with head and neck cancer or carcinoma of the bronchus. Medical Research Council CHART Steering Committee. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 1997;9(5):313–21.
23. Brentani A, de Castro GJ, Federico MH. Cost-effectiveness analysis of cisplatin-based chemoradiation to treat patients with unresectable, nonmetastatic head and neck cancer in Brazil. *Head & neck*. 2011 Aug;33(8):1199–205.
24. Wissinger E, Griebisch I, Lungershausen J, Foster T, Pashos CL. The economic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *PharmacoEconomics*. 2014 Sep;32(9):865–82.
25. van der Linden N, Buter J, Pescott CP, Lalisang RI, de Boer JP, de Graeff A, et al. Treatments and costs for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in the Netherlands. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2016 Feb;273(2):455–64.
26. Pinto M, Ugá MAD. Cost of treating patients with smoking history in a specialized cancer hospital. *Revista de saude publica*. 2011 Jun;45(3):575–82.



27. Singh AG, Chaukar D, Gupta S, Pramesh CS, Sullivan R, Chaturvedi P, et al. A prospective study to determine the cost of illness for oral cancer in India. Vol. 15, *Ecancermedicalsecience*. 2021. p. 1252.
28. Raman S, Shafie AA, Abraham MT, Shim CK, Maling TH, Rajendran S, et al. Provider cost of treating oral potentially malignant disorders and oral cancer in Malaysian public hospitals. *PLoS one*. 2021;16(5):e0251760.
29. Diaz-de-Cerio P, Preciado J, Santaolalla F, Sanchez-Del-Rey A. Cost-minimisation and cost-effectiveness analysis comparing transoral CO<sub>2</sub> laser cordectomy, laryngofissure cordectomy and radiotherapy for the treatment of T1-2, N0, M0 glottic carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2013 Mar;270(4):1181–8.
30. Nijdam W, Levendag P, Noever I, Groot CU, Agthoven M van. Cancer in the oropharynx: cost calculation of different treatment modalities for controlled primaries, relapses and grade III/IV complications. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005 Oct;77(1):65–72.
31. Preuss SF, Quante G, Semrau R, Mueller R-P, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. An analysis of surgical complications, morbidity, and cost calculation in patients undergoing multimodal treatment for operable oropharyngeal carcinoma. *The Laryngoscope*. 2007 Jan;117(1):101–5.
32. Arshad H, Ozer HG, Thatcher A, Old M, Ozer E, Agarwal A, et al. Intensive care unit versus non-intensive care unit postoperative management of head and neck free flaps: comparative effectiveness and cost comparisons. *Head & neck*. 2014 Apr;36(4):536–9.
33. Jones NF, Jarrahy R, Song JI, Kaufman MR, Markowitz B. Postoperative medical complications-not microsurgical complications-negatively influence the morbidity, mortality, and true costs after microsurgical reconstruction for head and neck cancer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007 Jun;119(7):2053–60.
34. Beck A-JCC, van Harten WH, van den Brekel MWM, Navran A, Retèl VP. Cost-Effectiveness of Surgery Versus Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *The Laryngoscope*. 2021 Feb;131(2):E509–17.
35. Davis GE, Schwartz SR, Veenstra DL, Yueh B. Cost comparison of surgery vs organ preservation for laryngeal cancer. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2005 Jan;131(1):21–6.
36. Cohen SM, Kim J, Roy N, Asche C, Courey M. The impact of laryngeal disorders on work-related dysfunction. *The Laryngoscope*. 2012 Jul;122(7):1589–94.
37. de Cicco R, de Melo Menezes R, Nicolau UR, Pinto CAL, Villa LL, Kowalski LP. Impact of human papillomavirus status on survival and recurrence in a geographic region with a low prevalence of HPV-related cancer: A retrospective cohort study. *Head & neck*. 2020 Jan;42(1):93–102.
38. Betiol JC, Sichero L, Costa HO de O, de Matos LL, Andreoli MA, Ferreira S, et al. Prevalence of human papillomavirus types and variants and p16(INK4a) expression in head and neck squamous cells carcinomas in São Paulo, Brazil. *Infectious agents and cancer*. 2016;11:20.

39. Wang MB, Liu IY, Gornbein JA, Nguyen CT. HPV-Positive Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review of Treatment and Prognosis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2015 Nov;153(5):758–69.
40. Silfverschiöld M, Sjövall J, Wennerberg J, Östensson E, Greiff L. Societal cost of oropharyngeal cancer by human papillomavirus status, cancer stage, and subsite. *PloS one*. 2019;14(7):e0220534.