

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DE
PACIENTES COM NEOPLASIA DE OROFARINGE SUBMETIDOS A
TORS (TRANSORAL ROBOTICSURGERY) ASSOCIADO OU NÃO
RADIOTERAPIA VS RADIOTERAPIA ASSOCIADO OU NÃO A
QUIMIOTERAPIA**

ALEXANDRE DE PAULA GRENFELL

**Trabalho aplicado apresentado ao Programa de Pós-
Graduação de Mestrado Profissional na área de Cuidados
oncológicos centrados no paciente da Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre Ciências da
Saúde**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Dr Genival Barbosa de Carvalho

São Paulo

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Grenfell, Alexandre de Paula .

Análise de custo-efetividade no tratamento de pacientes com neoplasia de orofaringe submetidos a TORS (Transoral Robotic Surgery) associado ou não radioterapia vs radioterapia associado ou não a quimioterapia. / Alexandre de Paula Grenfell. São Paulo, 2025.

41f.

Trabalho aplicado (Mestrado Profissional) - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Genival Barbosa de Carvalho.

1. Custo efetividade do tratamento, 2. Carcinoma epidermoide de orofaringe, 3. Radioterapia

CDU 616

*Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08

Alexandre de Paula Grenfell

Análise de custo-efetividade no tratamento de pacientes com neoplasia de orofaringe submetidos a TORS (Transoral Robotic Surgery) associado ou não radioterapia vs radioterapia associado ou não a quimioterapia

Aprovado em 05/02/2025

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Genival Barbosa de Carvalho

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Douglas Guedes de Castro

Instituição: Hospital do Coração - HCor

Membro da banca: Dr. Renato Capuzzo

Instituição: Hospital do Amor de Barretos

Membro da banca: Dr. Thiago Bueno de Oliveira

Instituição: Fundação Antonio Prudente

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho de pesquisa aos meus pais, que me apoiaram e me ajudaram ao longo de todo o processo; à Mayara Dabus por todo amor, carinho e apoio emocional, além dos inúmeros momentos de compreensão; à Ligia Menna, por ter me apoiado e incentivado desde o princípio dessa empreitada; por fim dedico a Deus, cujo refúgio foi essencial ao longo dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer principalmente meu orientador Dr. Genival Barbosa de Carvalho, por toda paciência, direcionamento e esclarecimentos necessários ao longo da construção dessa pesquisa. Agradeço também ao Dr. William Travain, por todo trabalho essencial para que essa pesquisa fosse realizada; ao Dr. Hugo Fontan Kohler, pela ajuda e direcionamento na condução das análises estatísticas. À secretaria de ensino meu agradecimento por toda paciência e apoio, em especial a Adriana Araujo que não mediu esforços em solucionar os problemas levados até ela. E por fim, agradeço a toda equipe de Cabeça e Pescoço do A.C.Camargo Cancer Center, por ter acolhido a idéia do projeto.

RESUMO

Grenfell AP. **Análise de custo-efetividade no tratamento de pacientes com neoplasia de orofaringe submetidos a TORS (Transoral Robotic Surgery) associado ou não radioterapia vs radioterapia associado ou não a quimioterapia.** [Trabalho aplicado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2025.

Objetivo: Comparar a custo-efetividade entre TORS e RT/QT no tratamento de CEC de orofaringe, analisando a sobrevida livre de recorrência (SLR), os custos de tratamento e os desfechos funcionais dos pacientes. **Métodos:** Estudo retrospectivo incluindo 64 pacientes tratados entre 2021 e 2022 no A.C.Camargo Cancer Center. Os pacientes foram categorizados conforme orientação do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), e separados por HPV+ e HPV-. Indivíduos com tumores HPV+ foram classificados da seguinte forma: Grupo 2: T0-2, N1 (linfonodo ≤ 3 cm); Grupo 3: T0-2, N1; T1-2, N2; T3, N0-2; e Grupo 5: T1-2, N3 ou T4, N0-3. Já os pacientes com tumores HPV- foram distribuídos: Grupo 4: T1-2, N0-1; Grupo 6: T3-4a, N0-1; e Grupo 7: T1-4a, N2-3 ou T4b, N0-3. Os custos totais foram analisados desde um mês antes até um ano após o diagnóstico, além da sobrevida livre de recorrência (SLR) e dos desfechos funcionais. **Resultados:** A amostra incluiu 64 pacientes, sendo 80% homens e 84% com tumores HPV+ e média de idade de 59 anos. 65% dos pacientes com histórico de tabagismo, e 42% etilistas ativos. Os grupos HPV+ ficaram distribuídos com 23 pacientes no Grupo 2, 13 no Grupo 3 e 5 no Grupo 5, permitindo a comparação entre TORS e RT/QT. Nesses grupos, a SLR não apresentou diferença significativa (95,2%), porém TORS apresentou custos 18% menores que RT/QT no Grupo 2 e 13% menores no Grupo 3. No entanto, pacientes tratados com TORS tiveram piores desfechos de deglutição, mas menos dificuldades para retornar ao trabalho. Nos estágios avançados (Grupos 4, 6 e 7), que incluíram 23 pacientes, RT/QT foi a única opção disponível, com SLR de 74,3% e custos impactados pela toxicidade e complexidade do tratamento. **Conclusão:** TORS demonstrou ser uma alternativa com uma tendência de menores custos nos estágios iniciais, apesar de maior impacto funcional na deglutição. Nos estágios avançados, RT/QT apresentou maior custo devido à complexidade, reforçando a necessidade de considerar custos e qualidade de vida na decisão terapêutica.

Descritores: Custo efetividade do tratamento; Carcinoma epidermoide de orofaringe. Radioterapia. Quimioterapia.

ABSTRACT

Grenfell AP. [Cost-effectiveness analysis in the treatment of patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with TORS (Transoral Robotic Surgery) associate do not with radiotherapy vs radiotherapy with or not chemotherapy]. [Trabalho aplicado]. São Paulo; Fundação Antônio Prudente; 2025.

Objective: To compare the cost-effectiveness of TORS and RT/CT in the treatment of oropharyngeal SCC by analyzing recurrence-free survival (RFS), treatment costs, and functional outcomes. **Methods:** A retrospective study including 64 patients treated between 2021 and 2022 at A.C.Camargo Cancer Center. Patients were categorized according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines and stratified by HPV status. Patients with HPV+ tumors were classified as follows: Group 2: T0-2, N1 (lymph node ≤ 3 cm); Group 3: T0-2, N1; T1-2, N2; T3, N0-2; and Group 5: T1-2, N3 or T4, N0-3. Patients with HPV-tumors were distributed as follows: Group 4: T1-2, N0-1; Group 6: T3-4a, N0-1; and Group 7: T1-4a, N2-3 or T4b, N0-3. Total costs were analyzed from one month before diagnosis to one year after, along with recurrence-free survival (RFS) and functional outcomes. **Results:** The sample included 64 patients, 80% of whom were male, with 84% having HPV+ tumors and a mean age of 59 years. Additionally, 65% had a history of smoking, and 42% were active alcohol consumers. Among HPV+ patients, 23 were in Group 2, 13 in Group 3, and 5 in Group 5, allowing for a comparison between TORS and RT/CT. RFS did not show significant differences (95.2%); however, TORS had 18% lower costs than RT/CT in Group 2 and 13% lower in Group 3. Patients treated with TORS had worse swallowing outcomes but faced fewer difficulties returning to work. In advanced stages (Groups 4, 6, and 7), comprising 23 patients, RT/CT was the only available option, with an RFS of 74.3% and cost impacted by treatment toxicity and complexity. **Conclusion:** TORS proved to be an alternative with a tendency for lower costs in the early stages, despite greater functional impairment in swallowing. In advanced stages, RT/CT had higher costs due to treatment complexity, reinforcing the need to consider both costs and quality of life in therapeutic decision-making.

Keywords: Cost-effectiveness of treatment; Oropharyngeal squamous cell carcinoma. Radiotherapy. Chemotherapy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Indicação de tratamento conforme NCCN	11
Figura 2	Sobrevida livre de recorrência nos grupos 2,3 e 5 por tratamento	19
Figura 3	Sobrevida livre de recorrência nos grupos 4,6 e 7.....	20
Figura 4	Resultados funcionais agrupados para os grupos 2,3 e 5 por tipo de tratamento	21
Figura 5	Resultados funcionais por grupo e tipo de tratamento.....	22
Figura 6	Intervalo de tempo entre a reposta do questionário e término do tratamento	23
Figura 7	Resultados funcionais agrupados para os Grupos 4, 6 e 7.....	24
Figura 8	Questionário de retorno ao trabalho nos Grupos 2, 3 e 5	24
Figura 9	Questionário de retorno ao trabalho nos Grupos 4, 6 e 7	25
Figura 10	Custo Total por Grupo de Tratamento.....	26
Figura 11	Custo total e dos eventos adversos por grupo e tipo tratamento.....	27
Figura 12	Custo total do tratamento nos grupos 2, 3 e 5.....	27
Figura 13	Custo total por modalidade terapêutica	28
Figura 14	Custo total por evento de tratamento	29
Figura 15	Custos dos eventos adversos.....	29
Figura 16	Custos total para os grupos 4, 6 e 7	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características gerais da amostra por grupo de análise	16
Tabela 2	Características dos pacientes submetidos a TORS e resultado oncológicos. N=18 (%)	17
Tabela 3	Distribuição e resultados oncológicos do grupo submetido a RT/QT. N=46 (%).....	18
Tabela 4	Densidade de atendimentos nos 12 primeiros meses de seguimento, com análise comparativa entre os grupos submetidos a TORS e RT/QT como modalidade de tratamento	30
Tabela 5	Custos do tratamento, resultados funcionais e retorno ao trabalho por grupo e tipo de tratamento.....	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS DO ESTUDO	8
2.1	Objetivos Gerais	8
2.2	Objetivos Específicos	8
3	PACIENTES E MÉTODOS	9
3.1	Critérios de inclusão	9
3.2	Critérios de exclusão.....	9
3.3	Critérios diagnósticos e estadiamento	9
3.4	Métodos	10
3.4.1	Variáveis clínicas relacionadas ao paciente.....	10
3.4.2	Variáveis clínicas relacionadas ao tumor	10
3.4.3	Variáveis demográficas e hábitos de vida	11
3.4.4	Estadiamento clínico tumoral	11
3.4.5	Variáveis relacionadas ao tratamento	12
3.4.6	Presença de segundo tumor primário.....	13
3.4.7	Situação na última informação objetiva de seguimento	13
3.4.8	Estratificação dos Grupos para as análises	13
3.5	Análise Estatística.....	14
4	RESULTADOS	15
4.1	Características gerais da amostra e resultados oncológicos	15
4.2	Sobrevida livre de doença de acordo com a modalidade terapêutica empregada....	19
4.2.1	Sobrevida livre de recorrência dos Grupos 2,3 e 5	19
4.2.2	Sobrevida livre de doença dos Grupos 4,6 e 7.....	20
4.3	Resultados funcionais de deglutição, fala e voz e o questionário de obstáculo para o retorno ao trabalho	20
4.3.1	Resultados funcionais de deglutição, fala e voz dos Grupos 2,3 e 5	21
4.3.2	Resultados funcionais de deglutição, fala e voz dos Grupos 4,6 e 7	23

4.3.3	Questionário de obstáculo para o retorno ao trabalho dos Grupos 2,3 e 5	24
4.3.4	Questionário de obstáculo para o retorno ao trabalho dos Grupos 4,6 e 7	25
4.3	Análise de Custo	26
4.3.1	Análise dos custos nos grupos 2, 3 e 5	27
4.3.2	Análise dos custos nos grupos 4, 6 e 7	31
5	DISCUSSÃO	33
5.1	Resultados Oncológicos e Sobrevida.....	33
5.2	Desfechos Funcionais	33
5.3	Análise de Custo-Efetividade	34
5.4	Limitações do Estudo	34
5.5	Perspectivas Futuras	35
6	CONCLUSÃO.....	37
5	REFERÊNCIAS.....	38

ANEXOS

Anexo 1	Questionário de Índice de Desvantagem da Voz (IDV-10)
Anexo 2	Questionário de Índice de Desvantagem da Fala (IDF)
Anexo 3	Questionário de Disfagia do M. D. Anderson (MDADI)
Anexo 4	Questionário – Obstáculos para retorno ao trabalho

APENDICES

Apêndice 1	Ficha de Levantamento de Dados
Apêndice 2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

1 INTRODUÇÃO

Os carcinomas espinocelular (CEC) de orofaringe são um subgrupo de neoplasias de cabeça e pescoço que compreende a região da amígdala, base da língua e palato mole. Usualmente os fatores de risco associados a esse tipo de tumor são consumo de tabaco e álcool. Porém dados recentes sugerem uma estabilidade na incidência dos tumores associados a esses fatores¹. Em contrapartida um novo subgrupo de CEC de orofaringe associado com o *humanpapillomavirus* (HPV), vem ganhando destaque com rápido crescimento nos últimos anos e expectativa de aumento contínuo para as próximas décadas, atingindo principalmente pacientes masculinos com idade abaixo de 65 anos² e com histórico de elevado número de parceiros sexuais e/ou prática de sexo oral³.

Se por um lado, o aumento da incidência da doença é preocupante, por outro lado diversos estudos demonstram um melhor prognóstico⁴ e maiores taxas de resposta ao tratamento da neoplasia HPV relacionada em contraste com a HPV negativo⁵. De acordo com Ang et al.⁶ pacientes HPV positivo apresentaram melhores taxas de sobrevida geral em 3 anos (82% da amostra para HPV positivo e 57% para HPV negativo), e uma melhor taxa de sobrevida livre de progressão da doença em 3 anos (74% versus 43% respectivamente).

Considerando o melhor prognóstico, diversos estudos estão procurando identificar estratégias com menor toxicidade, dentre elas a redução das doses de quimioterapia e/ou radioterapia, como por exemplo, no estudo fase II de braço único, publicado por Chen et. al.⁷, realizado em dois hospitais acadêmicos nos Estados Unidos da América (EUA), que incluiu pacientes com CEC de orofaringe, em estágio III ou IV, p16 positivos, submetidos a dois ciclos de quimioterapia de indução com paclitaxel e carboplatina com 21 dias de intervalo, seguidos de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) concomitante a paclitaxel semanal. Os pacientes com resposta clínica parcial ou completa à quimioterapia de indução receberam 54 Gy em 27 frações, e os que não responderam ou responderam parcialmente receberam 60 Gy em 30 frações. O desfecho primário foi a sobrevivência livre de progressão aos 2 anos, avaliada em todos os doentes elegíveis que completaram o tratamento. Foram analisados 44 pacientes com uma idade média de 60 anos, 24 (55%) pacientes com respostas completas ou parciais à quimioterapia de indução receberam 54 Gy de radiação, e 20 (45%) com respostas menos que parciais receberam 60 Gy. A mediana de seguimento foi de 30 meses. Três (7%) pacientes tiveram recidiva loco-regional e um (2%) teve metástases à distância; a sobrevida

livre de progressão em 2 anos foi de 92% (IC 95% 77-97) nos respondedores. As principais complicações relacionadas a quimioterapia de indução, foram a leucopenia (17 [39%]) e a neutropenia (cinco [11%]), e durante a quimiorradioterapia foram a disfagia (quatro [9%]) e a mucosite (quatro [9%]). Um (2%) dos 44 doentes estava dependente de uma sonda de gastrostomia aos 3 meses e nenhum estava dependente 6 meses após o tratamento. Os autores demonstraram que quimiorradioterapia com doses de radiação reduzidas em 15-20% foi associada a uma elevada sobrevivência livre de progressão e a um melhor perfil de toxicidade em comparação com os regimes históricos que utilizam doses padrão⁷.

No De-ESCALaTE HPV trial em 2019, um estudo clínico randomizado fase III, multicêntrico com pacientes portadores de CEC de orofaringe estádios T3N0-T4N0, e T1N1-T4N3 (TNM 7ª edição) sem histórico de tabagismo ou com carga tabágica menor que 10 maços-ano e com boa performance clínica, que foram randomizado (1:1) para receber, além da radioterapia (70 Gy em 35 frações), cisplatina nos dias 1, 22 e 43 da radioterapia ou cetuximab intravenoso (dose de carga de 400 mg/m² seguida de sete infusões semanais de 250 mg/m²)⁸. O desfecho primário foi a ocorrência de toxicidade global grave (grau 3-5) aos 24 meses após o fim do tratamento. Foram recrutados 334 doentes (166 no grupo da cisplatina e 168 no grupo do cetuximab). A toxicidade global (aguda e tardia) grave (grau 3-5) não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento aos 24 meses (p=0,98). No entanto, verificou-se uma diferença significativa entre a cisplatina e o cetuximab na sobrevivência global a 2 anos [(97,5% vs 89,4% (p=0-001)] e na recorrência a 2 anos [(6,0% vs 16,1% (p=0-0007)], demonstrando que comparado com o regime padrão de cisplatina, o cetuximab não demonstrou qualquer benefício em termos de redução da toxicidade, mas sim um prejuízo significativo em termos sobrevida⁸. Achados semelhantes foram encontrados no TROG 12.01⁹.

No trial E1308, um estudo fase II, que avaliou se a resposta clínica completa (RCC) à quimioterapia de indução (IC) poderia selecionar doentes com CEC de orofaringe HPV relacionados para uma dose reduzida de radioterapia com objetivo de reduzir sequelas tardias. Foram incluídos pacientes com tumores estádios III ou IV, que receberam três ciclos de IC com cisplatina, paclitaxel e cetuximab. Os doentes com RCC no local primário receberam IMRT de 54 Gy com cetuximab semanal; os demais pacientes receberam 69,3 Gy e cetuximab. O desfecho primário foi a sobrevivência livre de progressão em 2 anos. 80 pacientes foram avaliados, a maioria apresentava estágio T1-3N0-N2b. Cinquenta e seis doentes (70%) obtiveram um RCC no local primário e 51 doentes continuaram a receber cetuximab com IMRT 54 Gy. Após um seguimento mediano de 35,4 meses, as taxas de sobrevivência livre de progressão em 2 anos e de sobrevivência global foram de 80% e 94%, respectivamente, para

pacientes com RCC no local primário tratados com 54 Gy. A redução da dose resultou numa melhoria significativa da deglutição e do estado nutricional¹⁰.

No trial publicado por Rosenberg et. al.¹¹, chamado OPTIMA II, um estudo fase II, não randomizado, unicêntrico com pacientes portadores de CEC de orofaringe HPV relacionados, estádios III e IV, que avaliou a adição de nivolumab a quimioterapia neoadjuvante com paclitaxel e carboplatina (estudado no primeiro ensaio OPTIMA) seguido de RT adaptada à resposta. O desfecho primário foi a taxa de resposta a essa nova abordagem neoadjuvante, definida como a proporção de tumores com resposta de 50% ou mais de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos. Os desfechos secundários foram a sobrevivência livre de progressão (SLP) e a sobrevivência global (SG). A abordagem posterior a neoadjuvância foi; no grupo A radioterapia de modalidade única isolada ou cirurgia robótica transoral (28 doentes); grupo B quimiorradioterapia de dose intermédia de 45 a 50 Gray (34 doentes); e grupo C quimiorradioterapia de dose regular de 70 a 75 Gray (10 doentes). A SLP e a SG a dois anos foram de 90,0% e 91,4%, respetivamente. Por grupo de resposta adaptada, a SLP e a SG a 2 anos para o grupo A foram de 96,4% e 96,4%, e para o grupo B, 88,0% e 91,0%, respetivamente. A taxa de resposta patológica completa entre os doentes submetidos a cirurgia robótica transoral foi de 67,0%. Os resultados funcionais foram melhores nos pacientes que receberam RT adaptada a resposta.

O ensaio clínico randomizado fase II, conduzido por Yom et al.¹² testou o tratamento concomitante com quimiorradioterapia versus radioterapia isolada nos pacientes portadores de CEC de orofaringe p16-positivo, estádios cT1-T2 cN1-N2bM0, ou cT3 cN0-N2bM0 (estadiamento da 7ª edição) com ≤ 10 anos-maço de tabagismo foram randomizados para receberem 60 Gy de radioterapia de intensidade modulada (IMRT) ao longo de 6 semanas concomitante a cisplatina semanal ou 60 Gy IMRT ao longo de 5 semanas. Trezentos e seis pacientes foram randomizados; a taxa de SLP em dois anos para IMRT concomitante a quimioterapia foi de 90,5%. Para o braço de IMRT exclusiva, a taxa de SLP em 2 anos foi de 87,6%. A pontuação média MDADI a um ano foi de 85,30 e 81,76 para IMRT concomitante a quimioterapia e IMRT, respetivamente. As taxas de sobrevivência global a dois anos foram de 96,7% para o braço da concomitância e de 97,3% para a IMRT isolada. Houve mais eventos de grau 3-4 no braço de associação com a quimioterapia (79,6% v 52,4%; $P < .001$). As taxas de eventos tardios de grau 3-4 foram de 21,3% e 18,1% ($P = 0,56$).

No que se refere ao tratamento cirúrgico, a cirurgia robótica transoral (TORS) tem sido a estratégia para tornar os resultados dos tratamentos cirúrgicos menos mórbidos e com manutenção de resultados de sobrevida¹³. O estudo fase II conduzido por Ferris et al.¹⁴ buscou

avaliar o impacto da cirurgia robótica como tratamento primário em pacientes de baixo risco, com a associação de radioterapia para os pacientes de risco intermediário e quimiorradioterapia nos de risco alto. O estudo foi desenhado em 4 braços de tratamento, sendo que no braço A (pacientes com margens negativas (> 3 mm), pN0-N1, sem extensão extra nodal da metástase linfonodal (ENE) foram submetidos exclusivamente a TORS. Os pacientes de risco intermediário (margens < 3 mm, com metástases em 2 a 4 linfonodos, com extensão extranodal menor ou igual a 1 mm e/ou presença de invasão vascular linfática ou perineural) foram alocados no braço B (TORS seguido de radioterapia adjuvante com dose reduzida de 50Gy) ou no braço C (TORS seguido de radioterapia com dose padrão (60 Gy). Os pacientes de alto risco (margens comprometidas e/ou extensão extranodal maior 1 mm e/ou 5 ou mais linfonodos positivos) foram alocados no braço D e foram submetidos a TORS seguidos de quimiorradioterapia adjuvantes com dose padrão. A taxa de sobrevida livre de progressão em 2 anos foi acima de 90% em todos os braços de estudo (o braço D com a menor taxa em 90,7% e o braço A com a maior taxa em 96,9%). A toxicidade do tratamento foi avaliada pelo questionário de qualidade de vida (QV) *Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck* (FACT-HN) e a disfagia pelo MDADI, embora tenha sido observado um declínio consistente nas pontuações de QV e de deglutição durante o tratamento, estas recuperaram para a linha de base nos braços A-C, com pontuações ligeiramente mais baixas após a terapêutica adjuvante no braço D.

No entanto, no ensaio clínico ORATOR, um estudo de fase II, randomizado, multicêntrico, com pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com pontuações do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-2, portadores de tumores de orofaringe T1-T2, N0-2 (≤ 4 cm), randomizados (1:1), após estratificação por estado p16, para radioterapia (70 Gy, com quimioterapia se N1-2) ou TORS mais esvaziamento do pescoço (com ou sem quimiorradioterapia adjuvante, com base no resultado anatomopatológico). O desfecho primário foi a qualidade de vida relacionada com a deglutição ao término do 1 ano de tratamento, conforme o questionário do MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI). 68 pacientes foram incluídos no estudo, o tempo de seguimento mediano foi de 25 meses para o grupo de radioterapia e 29 meses para o grupo TORS mais esvaziamento cervical. Os escores totais do MDADI em 1 ano foram em média 86 no grupo de radioterapia versus 80 no grupo TORS mais esvaziamento cervical ($p=0,042$). No que se refere a toxicidade, os perfis variaram entre os grupos. No grupo de RT, houve maior incidência de neutropenia (18% vs. 0%), perda auditiva (38% vs. 15%) e zumbido (35% vs. 6%). No grupo de TORS, observou-se maior ocorrência de trismo (26% vs. 3%). Houve um óbito no grupo de TORS devido a sangramento

pós-operatório. O estudo concluiu que a RT proporcionou melhor qualidade de vida relacionada à deglutição após um ano, embora a diferença não tenha sido clinicamente significativa. Os autores sugerem que a escolha do tratamento deve ser personalizada, considerando as preferências do paciente e os perfis de efeitos colaterais de cada abordagem¹⁵.

Sadeghi et. al.¹⁶ publicaram uma nova estratégia terapêutica. Os pacientes portadores de CEC de orofaringe, p16 positivos, não-metastático, forma inscitos no ensaio clínico com quimioterapia neoadjuvante (QTneo) seguida de TORS e esse grupo foi comparado com uma coorte histórica de doentes submetidos a quimiorradioterapia concomitante (CCRT) para comparar a sobrevivência livre de doença (SLR). Cinquenta e cinco pacientes foram tratados com QT neo + TORS e 142 com CCRT. Os pacientes submetidos a CCRT apresentavam uma maior frequência de tabagismo e consumo de álcool. A taxa de SLR em 5 anos no grupo QTneo + TORS foi de 96,1% em comparação com 67,6% para CCRT ($p = 0,01$). Aos 12 meses de tratamento, 24,5% dos pacientes submetidos a CCRT e nenhum dos pacientes a QTneo + TORS eram dependentes de sonda de alimentação ($P < 0,0001$). Demonstrando que essa estratégia inovadora pode ser uma boa alternativa em relação CCRT.

Esses estudos demonstraram a segurança de redução de dose de radioterapia com uso da técnica de IMRT, os potenciais benefícios da adição da imunoterapia neoadjuvante concomitante a quimioterapia e os melhores resultados funcionais com o TORS para casos selecionados, porém essas estratégias possuem elevado custo e acesso restrito. No Brasil, algumas técnicas de radioterapia e a cirurgia robótica são tratamentos que ainda não estão contemplados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde (Rol da ANS), logo não estão contemplados na cobertura das operadoras de saúde e muito menos estão disponíveis para os pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS)¹⁷. Em relação a cirurgia robótica transoral, os pacientes são responsáveis pelos custos da cirurgia, mesmo que os convênios paguem os custos de internação e os demais itens necessários, pois a cirurgia robótica em si é um tratamento fora do Rol da ANS.

Em detrimento dos diversos estudos com o propósito de desintensificar o tratamento, nos pacientes portadores de tumores de orofaringe HPV positivo, ainda são poucos os estudos para avaliar a custo-efetividade destas estratégias. Os mais comuns são estudos com modelos econômicos, como o proposto por De Almeida et al.¹⁸ que comparou TORS com a (químio) radioterapia no tratamento dos pacientes com CEC de orofaringe em estádios iniciais. Os tratamentos para TORS e (químio) radioterapia foram modelados utilizando a análise de decisão e as recorrências foram modeladas ao longo de 10 anos com um modelo de Markov. Os parâmetros do modelo foram derivados de uma revisão sistemática. Foram utilizadas análises

de sensibilidade determinísticas e probabilísticas para testar a robustez do modelo. O grupo TORS demonstrou uma poupança de custos de 1.366 dólares e um aumento de 0,25 anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) por caso, em comparação com a (químio) radioterapia. A TORS foi sensível a variações na terapia adjuvante, custos, utilidades, complicações e taxas de recorrência em análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Na análise de sensibilidade bidirecional, com o aumento da terapêutica adjuvante para a TORS e a diminuição da quimioterapia concomitante à radioterapia, a TORS torna-se cada vez menos custo-efetiva.

No estudo publicado por Sher et al.¹⁹, com os registros de pacientes do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER-Medicare) diagnosticados com CEC de orofaringe entre 2000 e 2011, eles foram classificados como tendo recebido RT primária +/- quimioterapia, ou TORS +/- RT adjuvante ou quimiorradioterapia (CRT), e foram calculados todos os custos de tratamento desde 1 mês antes do diagnóstico até 1 ano após o diagnóstico. Foram utilizados modelos de regressão linear univariada e multivariada para determinar os fatores de previsão das despesas da fonte pagadora. Foram também analisados os custos de farmácia suportados pelos pacientes. A coorte incluiu 3.497 pacientes (73% RT, 27% TORS), dos quais 73% eram localmente avançados. Os custos totais médios de 13 meses para RT isolada, CRT, TORS isolada, TORS + RT e TORS + CRT foram de 39.083 dólares, 63.537 dólares, 25.468 dólares, 36.592 dólares e 99.919 dólares, respectivamente, para os pacientes com doença em estádios iniciais. No que se refere, aos portadores de doença localmente avançadas, os custos médios foram de 45.049 dólares, 68.099 dólares, 40.626 dólares, 53.729 dólares e 71.397 dólares, respectivamente. Na análise multivariada, o aumento ajustado dos custos totais em relação à RT isolada foi de 21.844 dólares, -5.431 dólares, 7.984 dólares e 28.581 dólares para a CRT, TORS isolada, TORS + RT e TORS + CRT, respectivamente. A diferença entre a CRT e a TORS + RT tornou-se não significativa para os doentes submetido a TORS com esvaziamento cervical. A cisplatina foi associada a um custo significativamente menor do que o cetuximab e a quimioterapia à base de taxano.

Considerando o aumento da incidência do câncer de orofaringe e o seu melhor prognóstico não somente é importante estudos que buscam estratégias menos tóxicas, mas também estudos de custo-efetividade com dados reais com o propósito de identificar, dentre as opções terapêuticas com eficácia semelhante, as que sejam mais baratas permitindo a escolha de tratamentos menos custosos e/ou menos mórbidos, o que pode tornar o sistema de saúde mais sustentável, melhorando o acesso a mais pacientes. Então, é necessário estudos que avalie não apenas os resultados de sobrevida e desfechos funcionais, mas também os custos das modalidades terapêuticas, para que a prática clínica possa ser fundamentada em *guidelines* com

a recomendação das modalidades terapêuticas mais sustentáveis, com sobrevida equivalente, mas com menor toxicidade e/ou custo.

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O estudo se propõe a fazer uma análise de custo-efetividade do tratamento dos pacientes com carcinomas epidermóide de orofaringe no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022 no A.C.Camargo Cancer Center.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar a sobrevida livre de recorrência de acordo com a modalidade terapêutica empregada;
- ✓ Avaliar os resultados funcionais de deglutição, fala e o índice de retorno ao trabalho, de acordo com os questionários em anexo, por cada uma das modalidades terapêuticas;
- ✓ Avaliar o custo total do tratamento de acordo com a modalidade terapêutica; cirurgia transoral robótica (TORS) seguida, ou não, de adjuvância versus radioterapia associada ou não a quimioterapia de acordo com variáveis demográficas, de hábitos de vida, características clínicas, localização da doença na orofaringe e o estadiamento clínico.

3 PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo de uma série de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de orofaringe, tratados consecutivamente, no A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo – Brasil, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, período com informações disponíveis sobre os custos dos tratamentos e com tempo necessário para as análises de sobrevida. As decisões terapêuticas para cada um dos casos do presente estudo foram definidas nas reuniões multidisciplinares de Tumor Board. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa pelo parecer de número 6.852.154.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com idade superior ou igual a 18 anos, portadores de carcinoma epidermóide de orofaringe de quaisquer estadios; ausência de tratamento prévio; tratados com finalidade curativa, tratados no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2022, período com disponibilidade das informações de custos do tratamento e com intervalo para cálculo de sobrevida livre de recorrência aos 2 anos.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com outro tumor maligno sincrônico; ausência de registro de informações relevantes para o estudo nos prontuários médicos; presença de doença ou déficit neurológico ou psiquiátrico que impossibilitem avaliar as funções de deglutição e/ou de fala.

3.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E ESTADIAMENTO

Os pacientes para serem incluídos no estudo deveriam conter em prontuário a avaliação inicial através de história clínica e exame físico loco regional que incluía: oroscopia, inspeção e palpação do pescoço, além de uma laringoscopia indireta ou vídeo nasofaringolaringoscopia, o resultado da biópsia com confirmação diagnóstica, além de tomografia computadorizada (TC) do pescoço/laringe ou ressonância nuclear magnética (RNM) para complementação do estadiamento clínico e avaliação da extensão local do tumor dos linfonodos cervicais.

A exclusão de metástase a distância e de segundo tumor primário em pulmão foi aceita tanto pela realização de radiografia simples, quanto da TC de tórax.

3.4 MÉTODOS

Para avaliar os aspectos clínicos as variáveis foram separadas em clínicas relacionadas ao paciente e ao tumor, demográficas, hábitos de vida, estágio clínico tumoral e ao tratamento. Estas informações foram coletadas dos prontuários disponíveis nos Serviços de Arquivos Médicos das instituições participantes conforme ficha padronizada (Apêndice 1), e apenas dos pacientes que aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2).

As avaliações funcionais foram feitas pelos questionários do índice de desvantagem vocal (Anexo 1); pelo índice de desvantagem da fala (Anexo 2) e pelo questionário de disfagia M. D. Anderson (Anexo 3). Além disso, foi avaliado os obstáculos para retorno ao trabalho pelo Questionário Obstáculos para Retorno ao Trabalho, Versão Original: Marhold, Linton & Melin, 2002 (Anexo 4)²⁰.

3.4.1 Variáveis clínicas relacionadas ao paciente

Foram analisadas as condições nutricionais e a presença de comorbidades. A análise das condições clínicas nutricionais foi feita pelo Índice de Massa Corpórea (IMC) calculado pela fórmula $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$ e os pacientes classificados como baixo peso ($IMC < 18,5$), como saudáveis (IMC entre 18,6 e 24,9), como excesso de peso (IMC entre 25 e 29,9) e como obesos ($IMC > 30$).

As comorbidades foram avaliadas pela presença ou não conforme os dados presentes no prontuário, incluindo anamnese, evolução clínica, laudos de exames, ficha de avaliação pré-anestésica e outros registros. Nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, sejam eles diagnósticos ou terapêuticos, foi utilizada a classificação da *American Society of Anesthesiologist* (ASA).

3.4.2 Variáveis clínicas relacionadas ao tumor

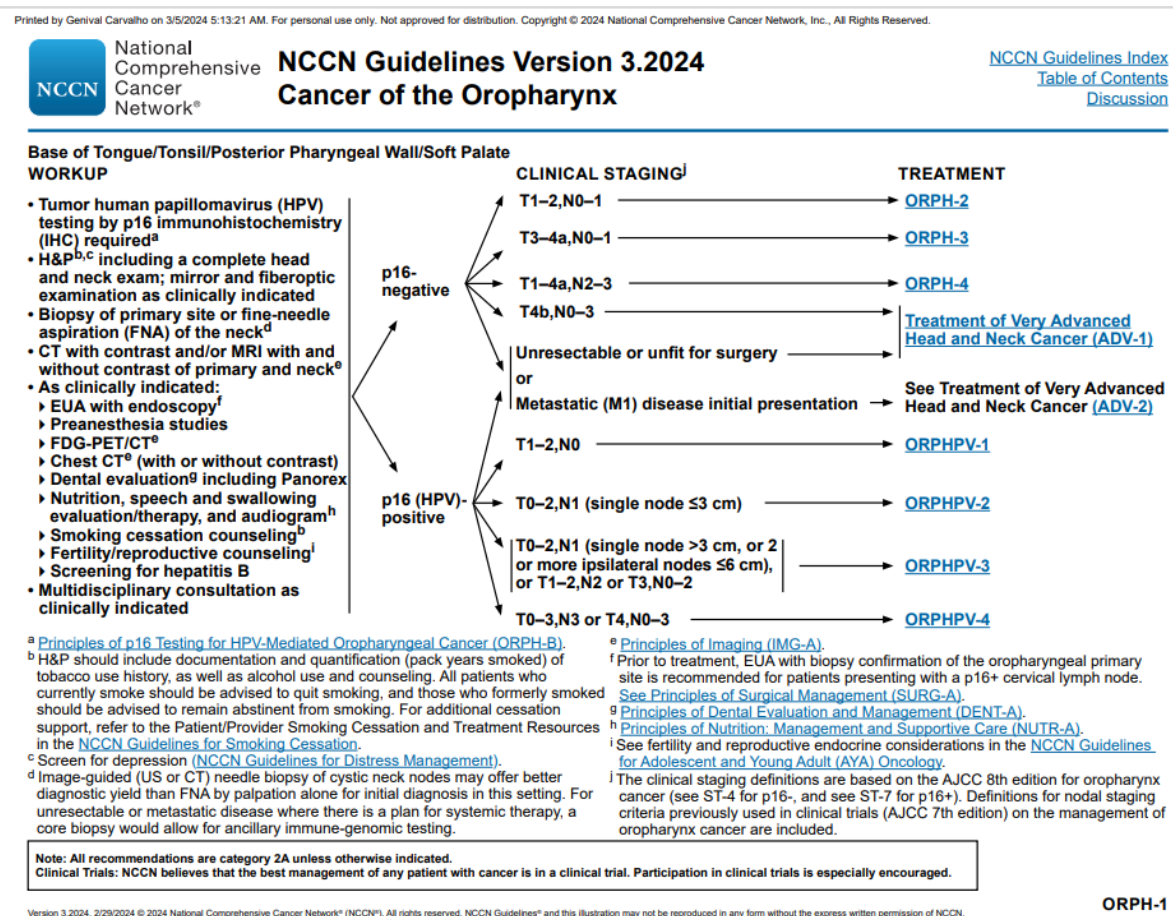
Os pacientes serão agrupados de acordo com o estágio clínico e a localização do tumor na orofaringe; base de língua, amígdala, palato mole ou parede posterior da faringe.

3.4.3 Variáveis demográficas e hábitos de vida

Os pacientes foram agrupados conforme o sexo, idade em anos, raça e relato ou não de tabagismo ou etilismo.

3.4.4 Estadiamento clínico tumoral

O agrupamento clínico tumoral seguiu os critérios utilizados pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)²¹; versão 3.2024, considerando as possibilidades terapêuticas para cada grupo, conforme imagem abaixo:



Status p16	Estadiamento clínico
Positivo	T1-2, N0
	T0-2, N1 (linfonodo ≤ 3 cm)
	T0-2, N1; T1-2, N2; T3, N0-2
	T1-2, N3 ou T4, N0-3
Negativo	T1-2, N0-1
	T3-4a, N0-1
	T1-4a, N2-3 ou T4b, N0-3

Fonte: National Comprehensive Cancer Network-NCCN²¹;

Figura 1 – Indicação de tratamento conforme NCCN

3.4.5 Variáveis relacionadas ao tratamento

Nos pacientes submetidos a cirurgia robótica foi analisado o tipo de cirurgia realizada, o esvaziamento cervical, tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ocorrência de complicações locais ou sistêmicas, o tempo de uso de nutrição enteral, de traqueostomia e tempo de internação hospitalar.

No estadiamento patológico foi avaliado as margens de ressecção, invasões vasculares, perineural ou linfática no tumor primário e a presença ou não de metástases linfonodais, o número de linfonodos acometidos, os níveis cervicais dos linfonodos patológicos, se homolaterais ou contralaterais a lesão e a presença ou não de extravasamento extracapsular das metástases linfonodais.

Nos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico foi avaliado as datas de início e término do tratamento, o aparelho e a técnica de radioterapia utilizada se 3D ou IMRT, a dose de radioterapia nos campos cervicais e no tumor primário, se houve interrupção ou não do tratamento e complicações relacionadas ao tratamento radioterápico.

No que se refere ao esquema de quimioterapia utilizado foi classificado se o regime foi neoadjuvante ou concomitante a radioterapia, as drogas utilizadas, datas do início e término do tratamento, se houve ou não interrupção por toxicidade e as principais complicações relacionadas ao tratamento.

Para medição dos custos foram levantados todos os atendimentos realizados por esses pacientes desde a data do primeiro tratamento realizado (marcado pela data da cirurgia ou do primeiro ciclo de radioterapia ou de quimioterapia), e por um período de 12 meses subsequentes. Os custos foram subdivididos entre custos diretos e custos indiretos, sendo os diretos; os materiais, medicamentos e honorários médicos consumidos no atendimento do paciente. Já os indiretos equivalem à infraestrutura, equipe de enfermagem, equipe multiprofissional, parque tecnológico, entre demais custos de pessoas e estrutura, e que foram alocados na conta do paciente conforme procedimento realizado por ele no momento do atendimento.

Considerando os diversos contratos entre as operadoras e a instituição com consequente heterogeneidade de valores para procedimentos iguais, foi optado para apuração do valor de cada procedimento utilizar a média das tabelas negociadas entre as operadoras e o A.C.CamargoCancer Center, normalizando para que procedimentos iguais tivessem custos iguais, sem impacto de ociosidade ou poder de negociação de cada operadora. Dessa forma foi garantido que as eventuais diferenças nos custos de cada tratamento tenham sido apenas no nível de utilização dos recursos.

3.4.6 Presença de segundo tumor primário

O diagnóstico de segundo tumor primário foi definido como ambos os tumores diagnosticados como malignos sincrônicos na época do tratamento.

3.4.7 Situação na última informação objetiva de seguimento

A data da última consulta ou óbito foi utilizada para definir a situação do último contato. Os pacientes foram agrupados como vivos sem doença, vivos com doença, mortos por câncer ou mortos por outras causas. Os pacientes que na última consulta estavam com doença e que depois perderam o seguimento foram considerados mortos pela doença.

A falta de dados nos prontuários superior a três vezes o período estipulado para retorno pela equipe médica, e quando nestes casos, não foi possível o contato telefônico ou por email foi caracterizado como perda de seguimento.

3.4.8 Estratificação dos Grupos para as análises

Considerando que a decisão terapêutica depende do estadiamento da doença, das condições clínicas e preferências dos pacientes, que TORS é habitualmente indicado para doenças em estádios iniciais e quimiorradioterapia para doenças em estádios avançados foi optado por realizar as análises conforme os grupos do NCCN, comparando, quando possível, as diferentes estratégias terapêuticas para cada subgrupo analisado. Abaixo segue a lista dos grupos e as opções terapêuticas recomendadas.

Status p16	Grupo	Estadiamento clínico
Positivo	1	T1-2, N0
	2	T0-2, N1 (linfonodo <=3 cm)
	3	T0-2, N1; T1-2, N2; T3, N0-2
	4	T1-2, N3 ou T4, N0-3
	5	T1-2, N0-1
Negativo	6	T3-4a, N0-1
	7	T1-4a, N2-3 ou T4b, N0-3

Segue abaixo as recomendações terapêuticas por grupo. Neste estudo a única cirurgia realizadas foi ressecção via TORS associado a esvaziamento cervical:

- ✓ Ressecção Cirúrgica ou Radioterapia;
- ✓ Ressecção Cirúrgica ou Radioterapia concomitante ou não de Quimioterapia;
- ✓ Quimioterapia concomitante com Radioterapia, ou Ressecção Cirúrgica, ou Quimioterapia de Indução seguida de Radioterapia;

- ✓ Quimioterapia concomitante com Radioterapia (preferível), ou Ressecção Cirúrgica, ou Quimioterapia de Indução seguida de Radioterapia;
- ✓ Ressecção Cirúrgica ou Radioterapia ou apenas para os casos de T1-2 com N1 Quimioterapia concomitante com Radioterapia;
- ✓ Quimioterapia concomitante com Radioterapia, ou Ressecção Cirúrgica, ou Quimioterapia de Indução seguida de Radioterapia;
- ✓ Quimioterapia concomitante com Radioterapia, ou Ressecção Cirúrgica, ou Quimioterapia de Indução seguida de Radioterapia;

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O armazenamento dos dados foi feita no Redcap (<https://dados.accamargo.org.br/redcap/>) e a análise estatística foi feita pelo programa estatístico R (www.cran.org).

O cálculo da sobrevida foi pelo método de Kaplan-Meier e o tempo de sobrevida livre de doença calculado entre a data do início do tratamento e o óbito por qualquer causa, para a sobrevida global (SG), data do início do tratamento e morte por câncer, para a sobrevida câncer específica (SCE) e data do início do tratamento e recorrência local, para a sobrevida livre de recorrência local (SLR), para comparação entre as curvas de sobrevida entre as diferentes categorias de uma mesma variável utilizaremos o teste log-rank em seguida utilizamos o método de riscos proporcionais de Cox para construção dos módulos de sobrevida contendo variáveis com valor prognóstico independente. A significância estatística será determinada para um valor de $p < 0,05$.

As análises de sobrevida global (SG), sobrevida câncer específica (SCE) e sobrevida livre de recorrência (SLR), custo total e resultados funcionais e retorno ao trabalho foi feito por cada grupo de estadiamento.

Para avaliar se há diferença estatisticamente significativa entre os dados funcionais e de custo, foi aplicado primeiro um teste de normalidade Shapiro-Wilk. Dado o restrito tamanho amostral, e a ausência de normalidade nos dados, para avaliar as diferenças entre os grupos foram utilizados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney para duas amostras pareadas e Kruskal-Wallis para três ou mais amostras.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA E RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Foram incluídos 64 pacientes. O tempo de seguimento variou de 1 a 38 meses, com mediana de 23 meses. Em relação a estratificação dos grupos propostas para as análises, não tivemos pacientes com estadiamentos correspondentes ao grupo 1.

Os pacientes dos Grupos 2, 3 e 5, que podem ser tratados com TORS ou radioterapia, foram avaliados em conjunto sendo 41 (representando 64% da amostra) assim como os Grupos 4, 6 e 7, que possuem indicação exclusiva para quimiorradioterapia pela extensão da doença, são 23.

Na Tabela 1, descreve-se as características gerais de cada grupo, cerca de 80% dos pacientes são do sexo masculino, aproximadamente 22% de tabagistas, 34% foram classificados etilistas e 84% com tumores HPV relacionados. Em relação ao tratamento, 46 (72%) pacientes foram submetidos a radioterapia e 18 (28%) a TORS.

Tabela 1 - Características gerais da amostra por grupo de análise

N		Total	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7
N		64	23	13	18	5	2	3
sexo, n (%)	Feminino	13 (20.3)	6 (26.1)	3 (23.1)	1 (5.6)	3 (60.0)	-	-
	Masculino	51 (79.7)	17 (73.9)	10 (76.9)	17 (94.4)	2 (40.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
Idade, média [min,max]		58.6 [43.0,81.0]	55.7 [43.0,67.0]	58.6 [43.0,71.0]	58.8 [45.0,71.0]	67.4 [51.0,81.0]	68.0 [65.0,71.0]	58.7 [45.0,78.0]
Grau de Instrução, n (%)	Ensino Fundamental	3 (4.7)	-	-	1 (5.6)	1 (20.0)	-	1 (33.3)
	Ensino Médio	11 (17.2)	5 (21.7)	-	3 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
	Graduação	40 (62.5)	13 (56.5)	12 (92.3)	11 (61.1)	2 (40.0)	1 (50.0)	1 (33.3)
	Ignorado	10 (15.6)	5 (21.7)	1 (7.7)	3 (16.7)	1 (20.0)	-	-
Histórico de Tabagismo, n (%)	Sim	14 (21.9)	4 (17.4)	3 (23.1)	2 (11.1)	2 (40.0)	1 (50.0)	2 (66.7)
	Não	32 (50.0)	13 (56.5)	7 (53.8)	10 (55.6)	-	1 (50.0)	1 (33.3)
	Ex-Tabagista	18 (28.1)	6 (26.1)	3 (23.1)	6 (33.3)	3 (60.0)	-	-
Histórico de Elitismo, n (%)	Sim	22 (34.3)	7 (30.4)	6 (46.2)	5 (27.8)	1 (20.0)	2 (100.0)	1 (33.3)
	Não	34 (53.1)	14 (60.9)	6 (46.2)	12 (66.7)	1 (20.0)	-	1 (33.3)
	Ex-Etilista	8 (12.5)	2 (8.7)	1 (7.7)	1 (5.6)	3 (60.0)	-	1 (33.3)
IMC, média (SD)		27.1 (4.3)	28.2 (4.4)	28.3 (3.6)	25.9 (3.8)	28.8 (2.4)	20.4 (3.3)	22.1 (4.9)
ASA, n (%)	I	2 (3.1)	-	1 (7.7)	1 (5.6)	-	-	-
	II	55 (85.9)	23 (100.0)	11 (84.6)	14 (77.8)	2 (40.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
	III	7 (10.9)	-	1 (7.7)	3 (16.7)	3 (60.0)	-	-
Localização, n (%)	Amígdala	41 (64.1)	15 (65.2)	7 (53.8)	13 (72.2)	3 (60.0)	2 (100.0)	1 (33.3)
	Base de língua	21 (32.8)	8 (34.8)	6 (46.2)	5 (27.8)	-	-	2 (66.7)
	Palato mole	1 (1.6)	-	-	-	1 (20.0)	-	-
	Parede posterior	1 (1.6)	-	-	-	1 (20.0)	-	-
Sintomas mais Comuns ao Diagnóstico, n (%)	Adenomegalia	40 (62.5)	-	-	-	-	-	-
	Odinofagia	18 (28.1)	-	-	-	-	-	-
	Voz Anasalada	3 (4.7)	-	-	-	-	-	-
	Otalgia	3 (4.7)	-	-	-	-	-	-
	Sangramento	2 (3.1)	-	-	-	-	-	-
	Aumento Amígdala	2 (3.1)	-	-	-	-	-	-
	Outros	6 (9.4)	-	-	-	-	-	-
Status HPV, n (%)	Positivo	54 (84.4)	23 (100.0)	13 (100.0)	18 (100.0)	-	-	-
	Negativo	5 (7.8)	-	-	-	2 (40.0)	2 (100.0)	1 (33.3)
	Inconclusivo	3 (4.7)	-	-	-	2 (40.0)	-	1 (33.3)
	Não Informado	2 (3.1)	-	-	-	1 (20.0)	-	1 (33.3)
Estágio cT, n (%)	T1	20 (31.2)	14 (60.9)	2 (15.4)	-	4 (80.0)	-	-
	T2	11 (17.2)	9 (39.1)	-	-	1 (20.0)	-	1 (33.3)
	T3	13 (20.3)	-	11 (84.6)	-	-	1 (50.0)	1 (33.3)
	T4	20 (31.2)	-	-	18 (100.0)	-	1 (50.0)	1 (33.3)
Estágio cN, n (%)	N1	45 (70.3)	23 (100.0)	9 (69.2)	9 (50.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	-
	N0	6 (9.4)	-	2 (15.4)	1 (5.6)	3 (60.0)	-	-
	N2	10 (13.7)	-	2 (15.4)	7 (38.9)	-	-	1 (33.3)
	N3	3 (4.8)	-	-	1 (5.6)	-	-	2 (66.6)
Principal Tratamento, n (%)	RTx	46 (71.9)	12 (52.2)	9 (69.2)	18 (100.0)	2 (40.0)	2 (100.0)	3 (100.0)
	TORS	18 (28.1)	11 (47.8)	4 (30.8)	-	3 (60.0)	-	-

Fonte: Autoria própria.

Dentre os pacientes submetidos a TORS, 50% foram submetidos a esvaziamento simultâneos, sendo a complicação pós-operatória mais comum paresia do nervo marginal que ocorreu em 17% dos casos, 61% com anátomo patológico pT0, 61% foram submetidos quimioterapia neoadjuvante, 89% apresentaram margens livres. No que se refere a recorrência, apenas um paciente apresentou recorrência a distância. A Tabela 2 demonstra as características dos pacientes submetidos a TORS.

Tabela 2 - Características dos pacientes submetidos a TORS e resultado oncológicos. N=18 (%)

Esvaziamento cervical (EC), n (%)	
EC + TORS simultâneos	9 (50)
EC e TORS intervalados	9 (50)
EC convencional	13 (72)
EC robótico	5 (28)
Complicações relacionadas à cirurgia, n (%)	
Paresia n. marginal da mandíbula	3 (17)
Disfagia	2 (11)
Paresia do n. acessório	1 (6)
Sangramento	1 (6)
Cervicalgia	1 (6)
Odinofagia de difícil controle	1 (6)
Estadiamento patológico (T), n (%)	
pT0*	11 (61)
pT1	6 (33)
pT2	1 (6)
Estadiamento patológico (N), n (%)	
pN0	12 (67)
pN1	6 (33)
Status da margem cirúrgica, n (%)	
Margens livres	16 (89)
Exigua (<5 mm)	2 (11)
Quimioterapia neoadjuvante, n (%)	
Uso de quimioterapia neoadjuvante	11 (61)
Resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante, n (%)	
Resposta completa	10 (91)
Resposta parcial**	1 (9)
Radioterapia adjuvante, n (%)	
Uso de radioterapia adjuvante***	2 (11)
Recorrência	
Recorrência a distância	1 (6)

*Pacientes submetidos a quimioterapia de indução com resposta patológica completa na lesão primária.

**pT0pN1 (1 linfonodo residual).

***Pacientes com cirurgia inicial sem tratamento neoadjuvante.

Fonte: Autoria própria.

No que se refere aos pacientes submetidos a radioterapia (46), em 70% quimioterapia foi feita neoadjuvante 91% dos pacientes quimioterapia concomitante, sendo 65% com resposta parcial. No que se refere as complicações, 83% apresentaram radiodermite e 93% mucosite, sendo necessário, em 59% dos casos, interromper ou ajustar a dose. Em relação aos resultados oncológicos, foram 8 recorrências (17%), sendo 5 (11%) locais, destes 3 foram submetidos a cirurgia de resgate e 2 pacientes evoluíram para óbito pela doença. A Tabela 3 demonstra as complicações e os resultados oncológicos dos pacientes submetidos a quimioradioterapia.

Tabela 3 - Distribuição e resultados oncológicos do grupo submetido a RT/QT. N=46 (%)

Complicações relacionadas à RT/QT								
	Grau Lesão	Total (%)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7
Radiodermite	G1	20 (43)	6 (13)	2 (4)	7 (15)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
	G2	17 (37)	5 (11)	4 (9)	7 (15)	-	-	1 (2)
	G3	1 (2)	1 (2)	-	-	-	-	-
	G4	-	-	-	-	-	-	-
	Total (%)	38 (83)	12 (26)	6 (13)	14 (30)	1 (2)	2 (4)	3 (7)
Mucosite	G1	1 (2)	1 (2)	-	-	-	-	-
	G2	10 (22)	2 (4)	3 (7)	3 (7)	-	-	2 (4)
	G3	23 (50)	8 (17)	3 (7)	11 (24)	1 (2)	-	-
	G4	9 (20)	1 (2)	2 (4)	3 (7)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
	Total (%)	43 (93)	12 (2)	8 (4)	17 (7)	2 (2)	1 (2)	3 (2)
Quimioterapia (QT)								
QT concomitante a RTx		42 (91)	12 (26)	8 (17)	17 (37)	-	2 (4)	3 (7)
Utilização de QT neoadjuvante		32 (70)	4 (9)	8 (17)	15 (33)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Completa		1 (3)	1 (3)	-	-	-	-	-
Resposta a QT Parcial		30 (65)	3 (7)	8 (17)	15 (33)	1 (2)	2 (4)	1 (2)
neoadjuvante Sem resposta		1 (3)	-	-	-	-	-	1 (3)
Total (%)		32 (70)	4 (9)	8 (17)	15 (33)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Utilização de QT neoadjuvante e QT concomitante a RTx		31 (67)	4 (9)	7 (15)	15 (33)	1 (2)	2 (4)	2 (4)
Necessidade de ajuste da QT / interrupção		27 (59)	6 (13)	5 (11)	12 (26)	1 (2)	1 (2)	2 (4)
Recorrência								
Local	Local	5 (11)	-	2 (4)	1 (2)	-	1 (2)	1 (2)
	Locorregional	1 (2)	-	-	1 (2)	-	-	-
	Distância	2 (4)	1 (2)	-	1 (2)	-	-	-
	Total	8 (17)	1 (2)	2 (4)	3 (7)	-	1 (2)	1 (2)
Tratamento da recorrência	Cirurgia de resgate	3 (7)	-	2 (4)	-	-	1 (2)	-
	Tratamento sistêmico	5 (11)	1 (2)	-	3 (7)	-	-	1 (2)
Óbitos por câncer		2 (4)	1 (2)	-	1 (2)	-	-	-

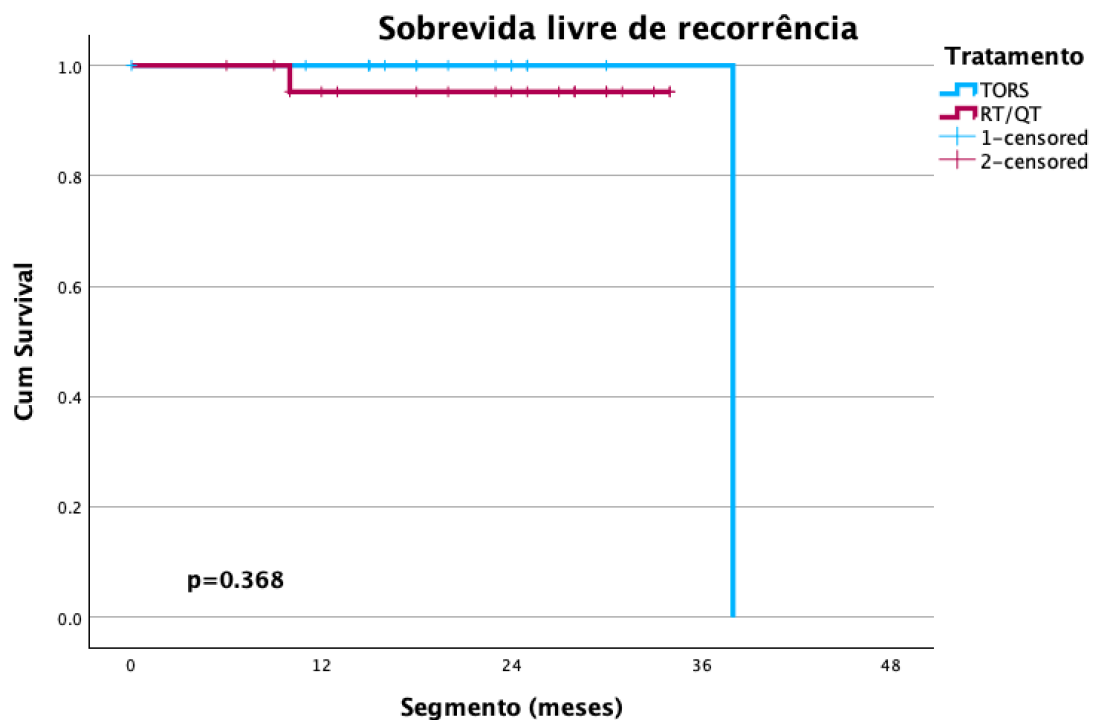
Fonte: Autoria própria.

4.2 SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA DE ACORDO COM A MODALIDADE TERAPÊUTICA EMPREGADA

Considerando que os pacientes dos Grupos 2, 3 e 5 poderiam ter sido tratados com TORS ou Radioterapia/QT foi feita a análise comparativa entre essas opções.

4.2.1 Sobrevida livre de recorrência dos Grupos 2,3 e 5

Nestes subgrupos de pacientes houve uma recorrência no grupo submetidos a TORS (18) e outra no grupo submetido a RT/QT (23). A sobrevida livre de recorrência foi de 95.2% e não foi observada diferença entre as opções terapêuticas.

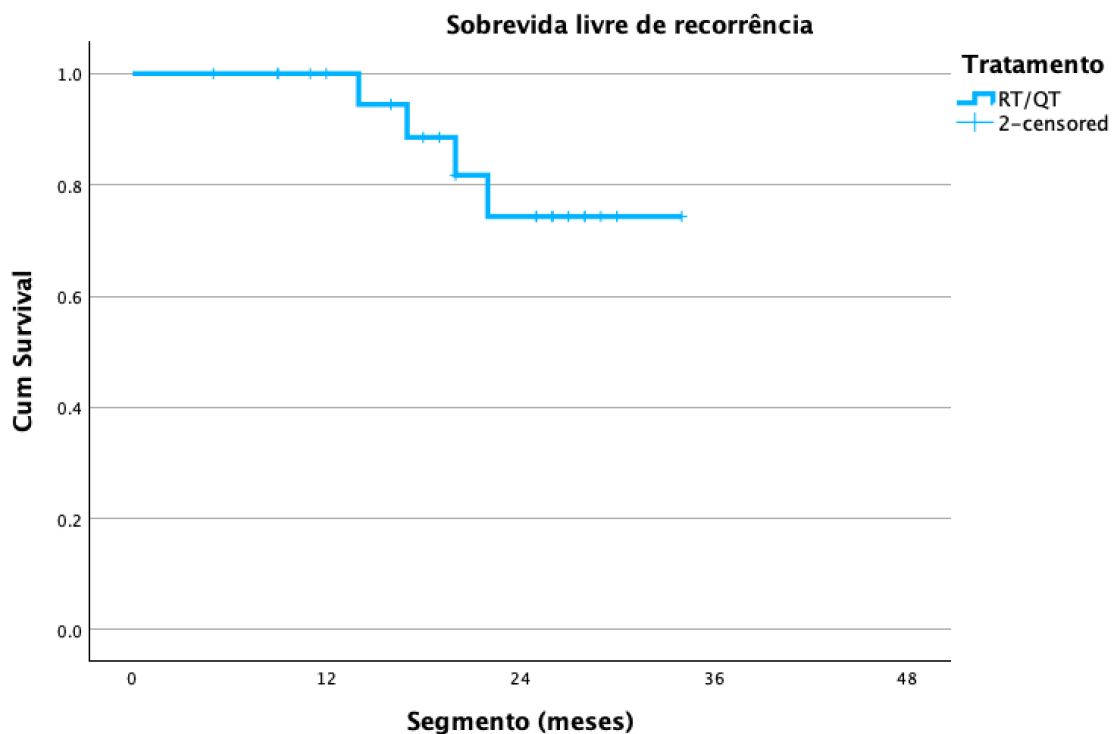


Fonte: Autoria própria.

Figura 2 - Sobrevida livre de recorrência nos grupos 2,3 e 5 por tratamento.

4.2.2 Sobrevida livre de doença dos Grupos 4,6 e 7

A sobrevida livre de recorrência neste subgrupo de 23 pacientes foi 74,3%.



Fonte: Autoria própria.

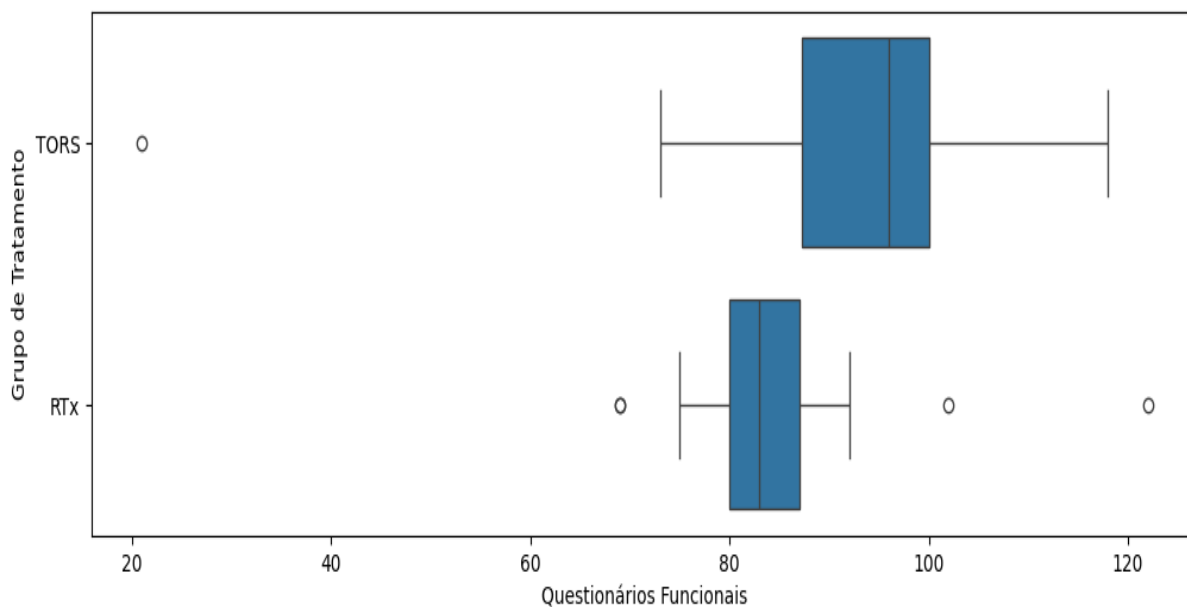
Figura 3- Sobrevida livre de recorrência nos grupos 4,6 e 7.

4.3 RESULTADOS FUNCIONAIS DE DEGLUTIÇÃO, FALA E VOZ E O QUESTIONÁRIO DE OBSTÁCULO PARA O RETORNO AO TRABALHO

Considerando o tamanho da amostra, optou-se pela análise agrupada dos resultados funcionais, fazendo a somatória dos resultados dos 3 questionários funcionais (deglutição, fala e voz). Os resultados funcionais são piores quanto maior a pontuação de cada questionário, ou seja, pior o resultado em qualidade de vida. Segundo o teste Shapiro-Wilk, foi evidenciado que não há distribuição normal dos dados com valor de $p=0,009$ para o grupo TORS e $p=0,0165$ para o grupo de radioterapia.

4.3.1 Resultados funcionais de deglutição, fala e voz dos Grupos 2,3 e 5

A Figura 4 demonstra os resultados funcionais por tratamento e grupo. Os pacientes submetidos a TORS apresentam maiores valores agrupados dos questionários demonstrando piores resultados funcionais no período avaliado ($p=0,0378$ pelo teste Mann-Whitney).

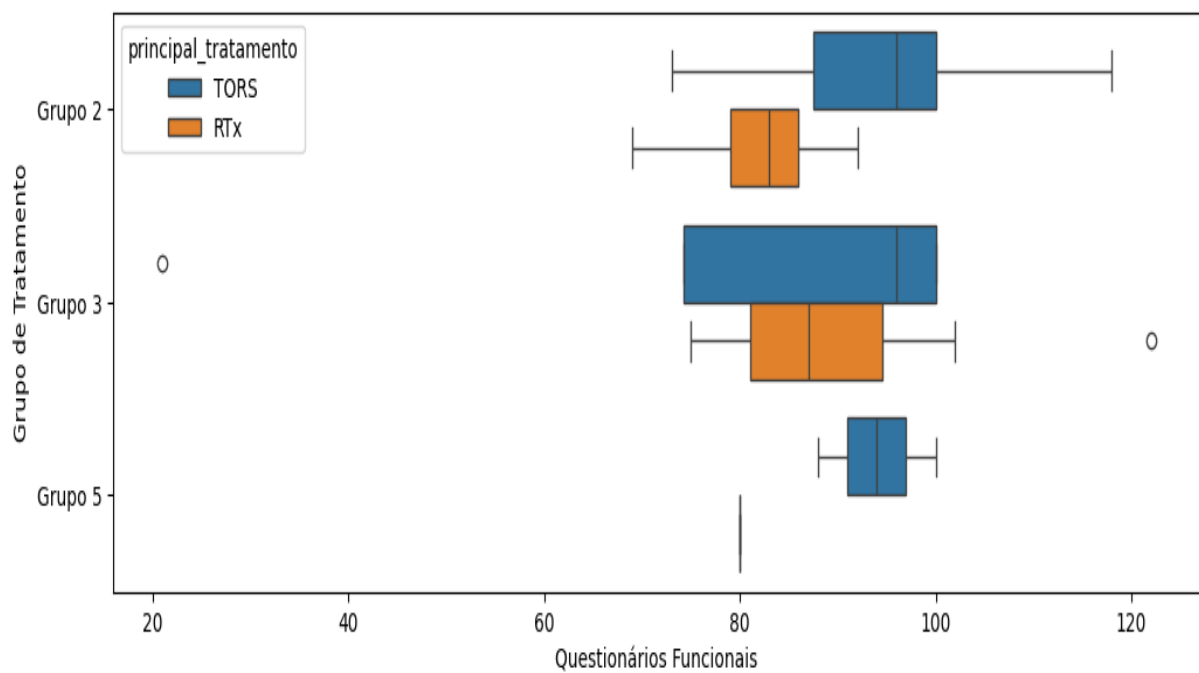


Fonte: Autoria própria.

Figura 4 - Resultados funcionais agrupados para os grupos 2,3 e 5 por tipo de tratamento

Essa diferença ocorre pelos resultados do questionário de deglutição, os pacientes submetidos a TORS apresentaram piores desfechos com $p= 0,0248$, mas sem diferenças pelo questionário do Índice de desvantagem Vocal ($p= 0,5565$) e para o Índice de Desvantagem de Fala ($p= 0,5915$).

A Figura 5 demonstra os resultados funcionais por tipo de tratamento por grupo, observa-se uma tendência de piores resultados funcionais por grupo, mas essa variação não apresenta diferença estatística ($p=0.9355$).

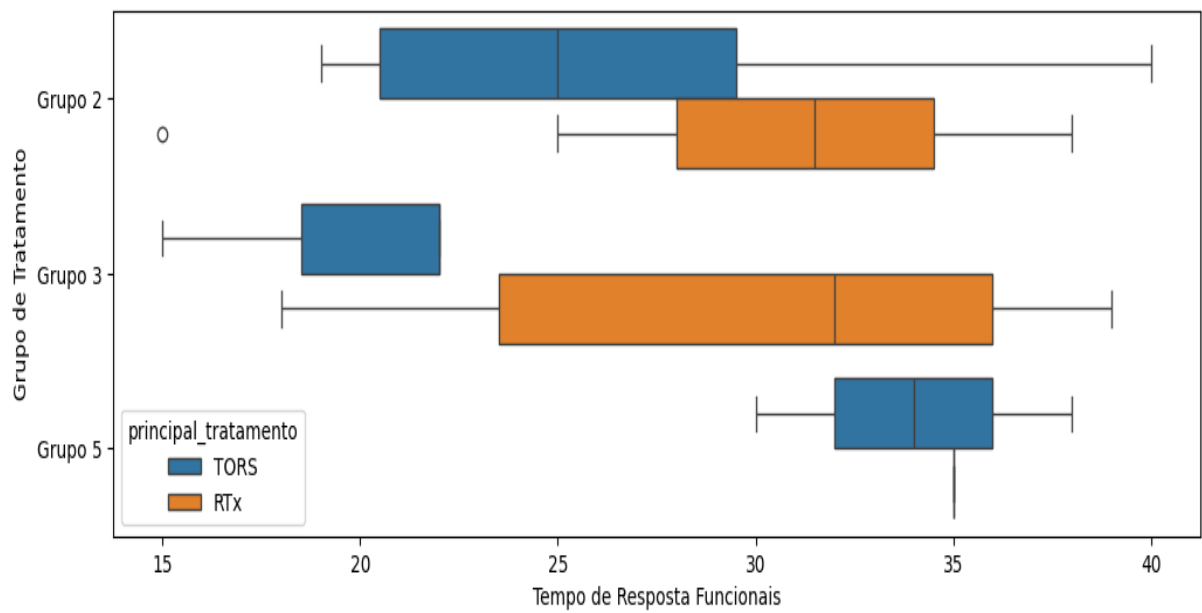


Grupos	tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Grupo 2	RTx	9	82	85	69	79	83	86	92
	TORS	10	96	15	73	87,5	96	100	118
Grupo 3	RTx	7	91	16	75	81	87	94,5	122
	TORS	4	78	38	21	74,25	96	100	100
Grupo 5	RTx	1	80	NaN	80	80	80	80	80
	TORS	2	94	85	88	91	94	97	100

Fonte: Autoria própria.

Figura 5 – Resultados funcionais por grupo e tipo de tratamento

Os pacientes submetidos a TORS, em média, apresentaram um intervalo menor entre o término do tratamento e a resposta aos questionários, conforme demonstrado na figura abaixo.



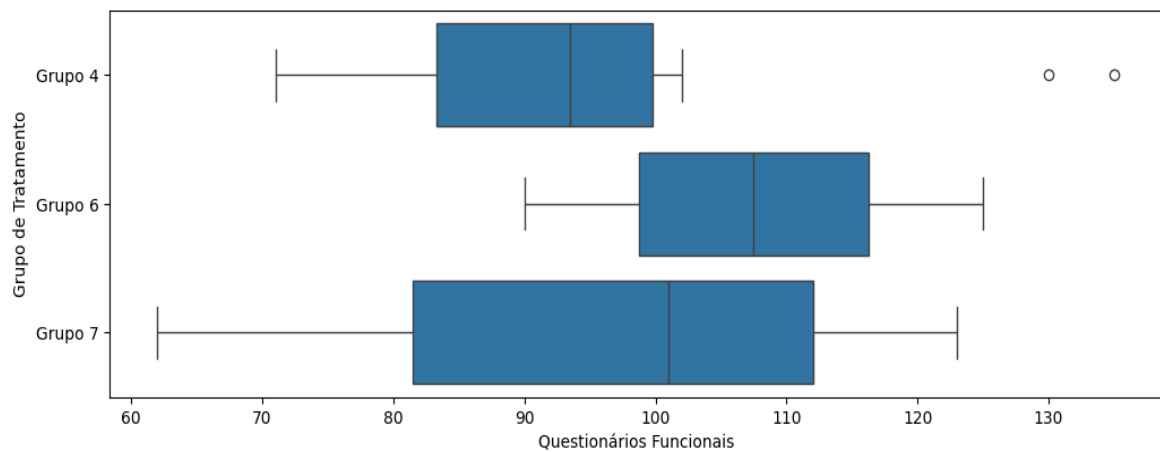
Grupos	Tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Grupo 2	RTx	9	28	8	15	25	31	34	38
	TORS	10	27	7	19	21	26	31	40
Grupo 3	RTx	7	30	8	18	24	32	36	39
	TORS	4	22	6	15	20	22	24	29
Grupo 5	RTx	1	35	NaN	35	35	35	35	35
	TORS	2	34	6	30	32	34	36	38

Fonte: Autoria própria.

Figura 6 – Intervalo de tempo entre a resposta do questionário e término do tratamento.

4.3.2 Resultados funcionais de deglutição, fala e voz dos Grupos 4,6 e 7

Como descrito anteriormente, como este subgrupo é portador de doença mais avançadas os resultados funcionais são piores.



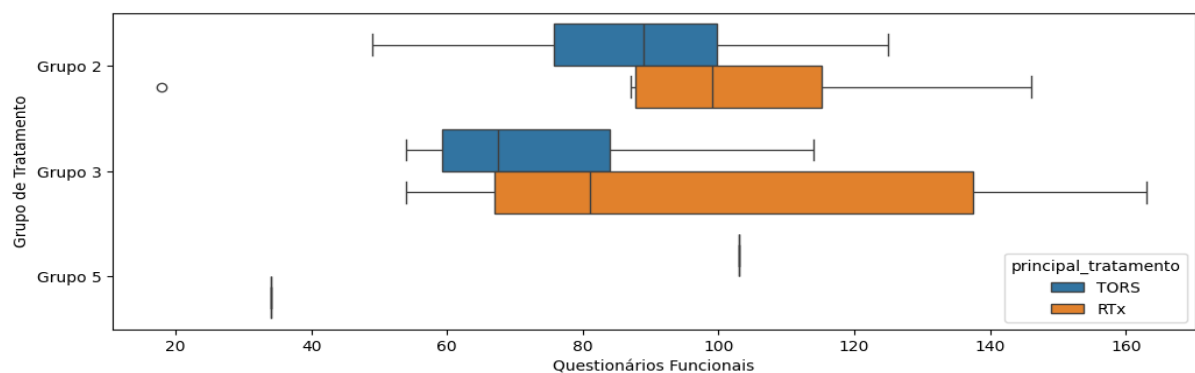
Grupos	tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Grupo 4	RTx	12	96	20	71	83,25	93,5	99,75	135
Grupo 6	RTx	2	108	25	90	98,75	107,5	116,25	125
Grupo 7	RTx	3	95	31	62	81,5	101	112	123

Fonte: Autoria própria.

Figura 7 – Resultados funcionais agrupados para os Grupos 4, 6 e 7

4.3.3 Questionário de obstáculo para o retorno ao trabalho dos Grupos 2,3 e 5

Os pacientes submetidos a radioterapia apresentam maiores obstáculos para o retorno ao trabalho quando comparado aos pacientes submetidos a TORS.



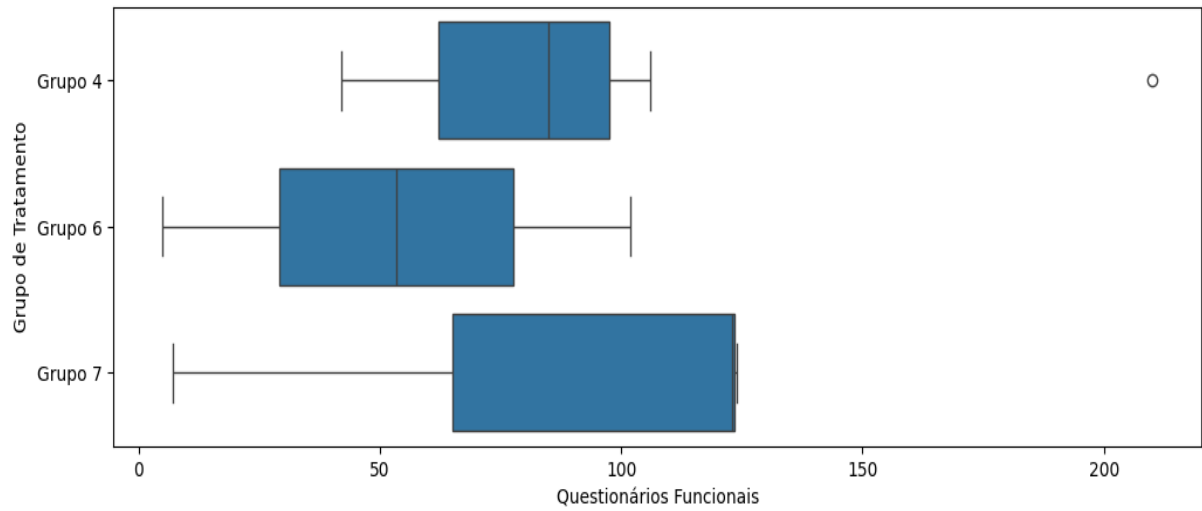
Grupos	tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Grupo 2	RTx	8	97	38	18	88	99	115	146
	TORS	10	88	22	49	76	89	100	125
Grupo 3	RTx	7	101	44	54	67	81	138	163
	TORS	4	76	27	54	59	68	84	114
Grupo 5	RTx	1	34	NaN	34	34	34	34	34
	TORS	1	103	NaN	103	103	103	103	103

Fonte: Autoria própria.

Figura 8 – Questionário de retorno ao trabalho nos Grupos 2, 3 e 5

4.3.4 Questionário de obstáculo para o retorno ao trabalho dos Grupos 4,6 e 7

O baixo número de respondentes neste subgrupo limitou as análises.



Grupos	tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
Grupo 4	RTx	11	88	45	42	62	85	98	210
Grupo 6	RTx	2	54	69	5	29	54	78	102
Grupo 7	RTx	3	85	67	7	65	123	124	124

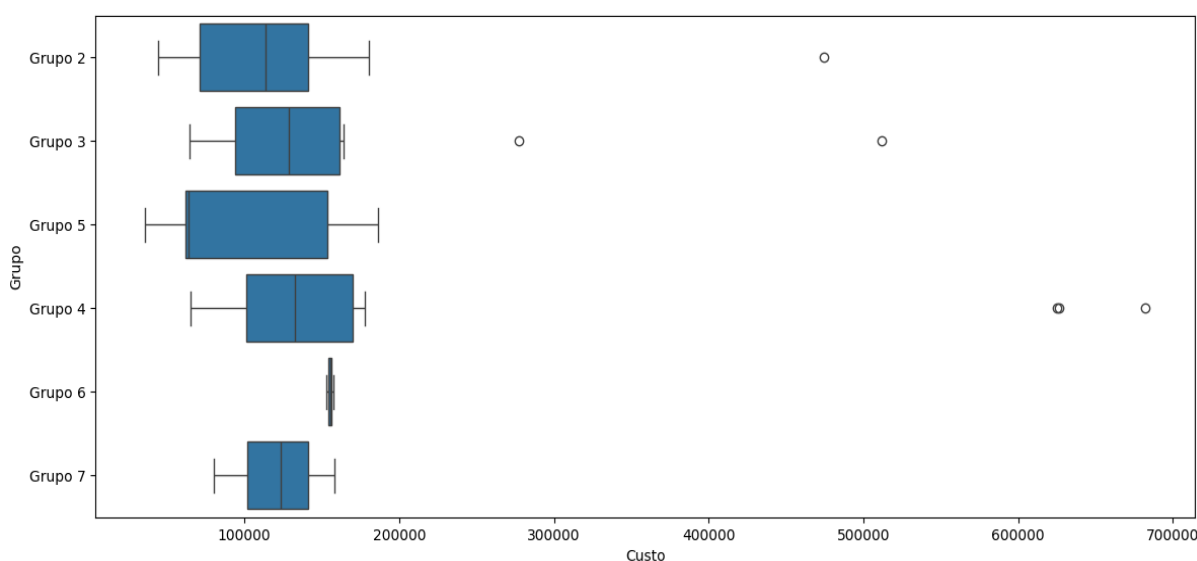
Fonte: Autoria própria.

Figura 9 – Questionário de retorno ao trabalho nos Grupos 4, 6 e 7

4.3 ANÁLISE DE CUSTO

A análise de custo foi feita avaliando o custo total ao longo dos primeiros 12 meses após o início do tratamento, dividindo-o em custos relacionados diretamente aos diferentes tipos de tratamentos e os custos dos eventos adversos.

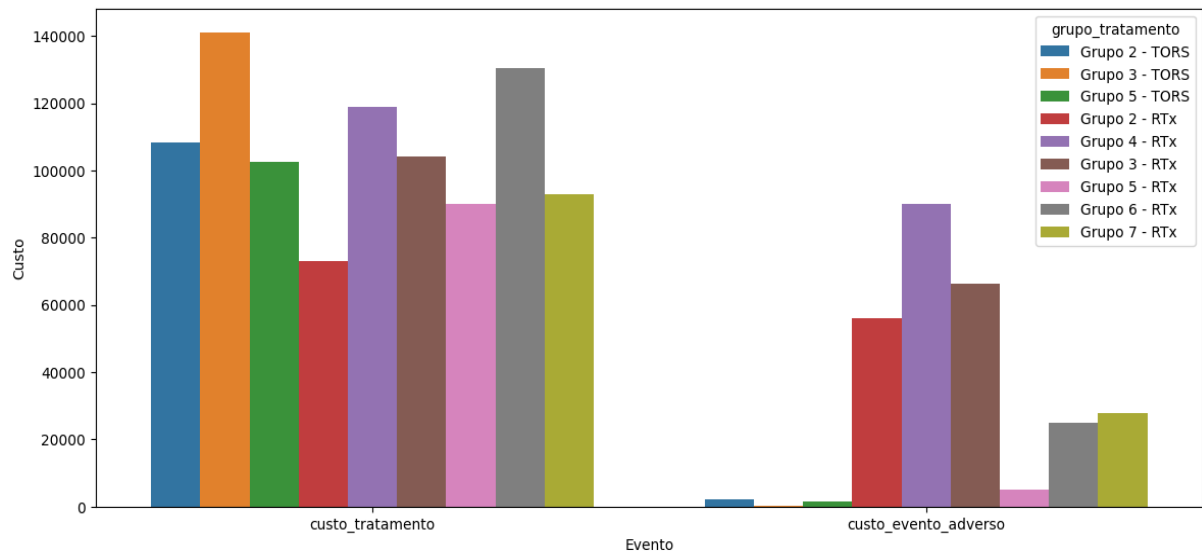
A mediana de custo entre todos os grupos é bem próxima, mas os Grupos 3, 4, 6 e 7 possuem mínimas mais elevadas. A Figura 10 demonstra o custo total por grupo.



Fonte: Autoria própria.

Figura 10 – Custo total por Grupo de tratamento

No que se refere ao tipo de tratamento por grupo, existe uma variabilidade significativa do custo por modalidade terapêutica, mas os pacientes submetidos a TORS possuem uma variabilidade menor, pela menor frequência de eventos adversos. A Figura 11 demonstra o custo do tratamento e dos eventos adversos por grupo e tipo de tratamento.

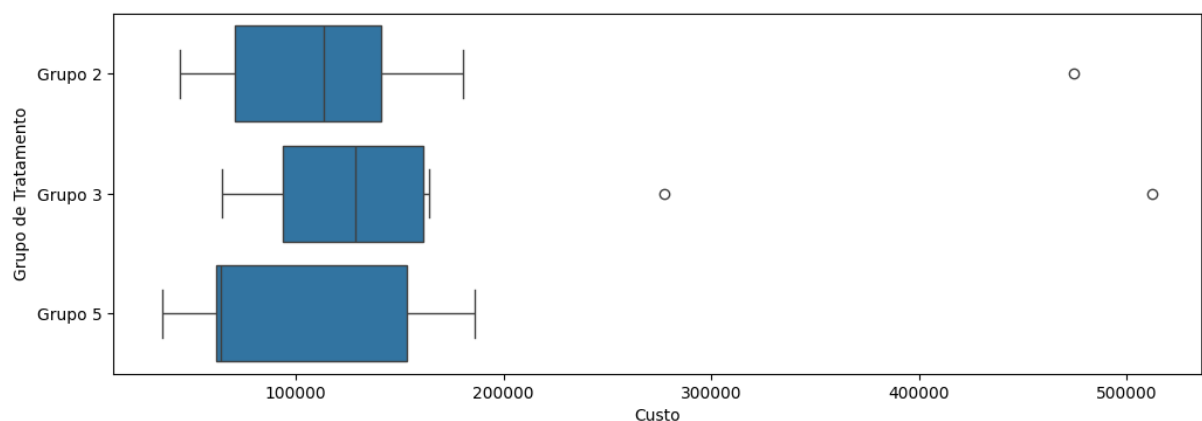


Fonte: Autoria própria.

Figura 11 – Custo total e dos eventos adversos por grupo e tipo tratamento

4.3.1 Análise dos custos nos grupos 2, 3 e 5

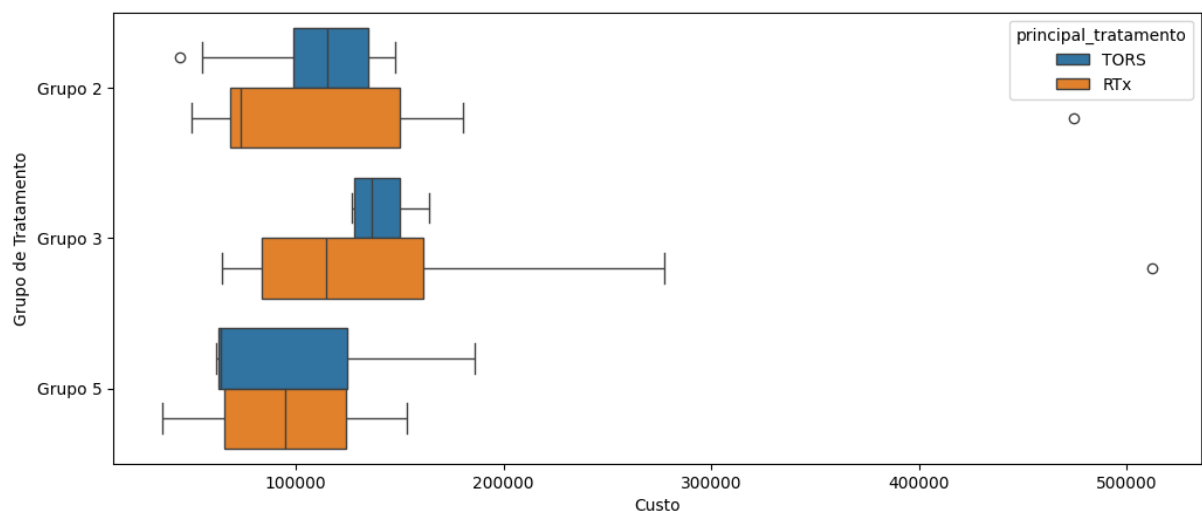
A mudança de estadiamento impacta significativamente no aumento dos custos. Por exemplo, os pacientes do grupo 3 tem um custo mínimo 45% maior que no grupo 2 e a mediana tende a ser 13% maior entre os grupos. O tratamento radioterápico apresenta uma variabilidade de custo total muito maior que os pacientes de TORS. A Figura 10 demonstra o boxplot com os custos totais do tratamento desses grupos.



Fonte: Autoria própria.

Figura 12 – Custo total do tratamento nos grupos 2, 3 e 5

No grupo 2, o custo médio do tratamento por radioterapia é 18% maior que o tratamento por TORS, com um custo mínimo 13% maior também, além de um custo máximo 221% maior, o que representa bem a variabilidade que o tratamento por radioterapia acarreta. Porém quanto a mediana, nota-se que os pacientes de TORS possuem um valor 56% maior que os de radioterapia, entretanto com uma variabilidade de custos menor. A Figura 13 demonstra os custos por modalidade terapêutica.

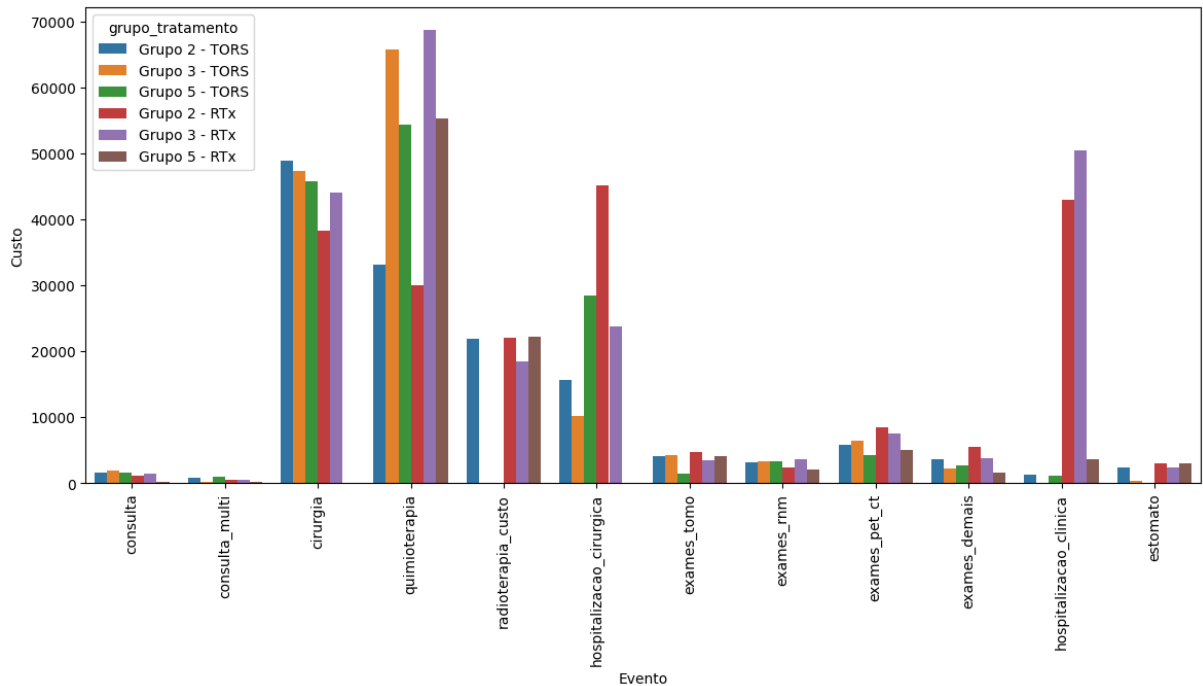


Grupos	Tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
2	RTx	12	129.099	118.017	50.051	68.567	73.761	150.094	474.671
	TORS	11	109.335	34.202	44.421	99.084	115.099	134.699	148.086
3	RTx	9	170.447	144.214	64.539	83.882	114.935	161.446	512.028
	TORS	4	141.229	17.319	127.088	128.161	136.872	149.940	164.084
5	RTx	2	94.811	83.140	36.023	65.417	94.811	124.206	153.600
	TORS	3	103.964	71.129	61.806	62.902	63.999	125.043	186.087

Fonte: Autoria própria.

Figura 13 – Custo total por modalidade terapêutica

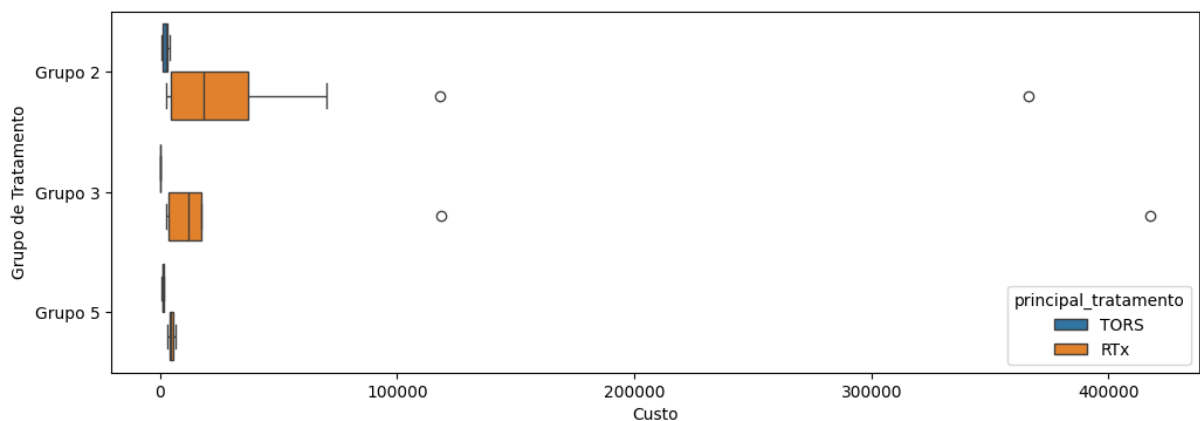
Em relação aos custos por tipo de tratamento, a adição de quimioterapia é o principal fator no custo total dos tratamentos. A Figura 14 demonstra os custos por grupo e por evento.



Fonte: Autoria própria.

Figura 14 – Custo total por evento de tratamento.

Os eventos adversos têm impacto significativo na composição dos custos totais dos pacientes cuja modalidade terapêutica principal é a radioterapia. Nos pacientes submetidos a TORS, em todos os grupos, esse impacto é baixo. A mediana de custo com evento adverso para os pacientes submetidos a radioterapia nos Grupos 2 e 3 varia de R\$ 12 mil a R\$ 18 mil, podendo ultrapassar R\$ 100 mil em 2 casos dentro de cada grupo (o que representa 17% da amostra do Grupo 2 e 22% da amostra do Grupo 3). A Figura 15 demonstra os custos dos eventos adversos por tipo de tratamento.



Fonte: Autoria própria.

Figura 15 – Custos dos eventos adversos

A análise do custo do evento adverso pode ser ilustrada pelo tempo total de internação ao longo do período avaliado e o número de vinda ao Hospital, demonstrado na Tabela 4. Os pacientes submetidos a radioterapia possuem uma média de tempo de internação maior do que os pacientes submetidos a TORS, 12 dias contra 5 dias. Quando se avalia por grupo de tratamento, a distribuição parece linear, conforme número de pacientes. Outro aspecto interessante, é a procura pela emergência, os grupos possuem valores próximos, com um ligeiro aumento para os pacientes de radioterapia. Esses pacientes também acabam vindo mais ao hospital, com aumento conforme complexidade do grupo e do tratamento.

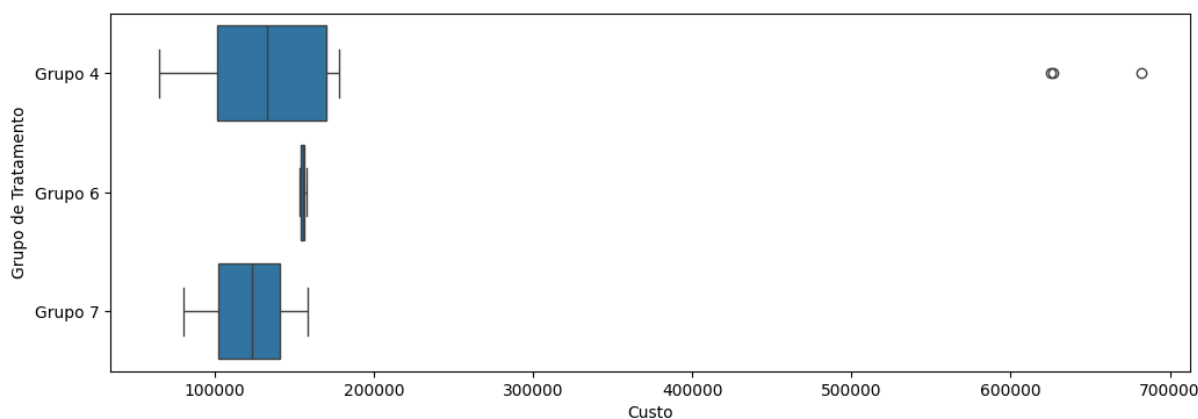
Tabela 4 - Densidade de atendimentos nos 12 primeiros meses de seguimento, com análise comparativa entre os grupos submetidos a TORS e RT/QT como modalidade de tratamento

		Todos	Grupos de tratamento					
		N = 64	2	3	4	5	6	7
			N = 23	N = 13	N = 18	N = 5	N = 2	N = 3
Número de dias de internação hospitalar								
Média	Total	10	9	11	14	5	3	7
	RTx	12	13	15	14	0	3	7
	TORS	5	5	3	-	8	-	-
Mediana	Total	3	5	2	0,5	3	2,5	3
	RTx	0,5	7	0	0,5	0	2,5	3
	TORS	4	5	2,5	-	6	-	-
Número de vindas a emergência								
Média	Total	2	2	2	3	2	1	3
	RTx	2	2	2	3	2	1	3
	TORS	1	1	1	0	3	0	0
Mediana	Total	1	1	1	2,5	2	0,5	3
	RTx	2	1,5	1	2,5	1,5	0,5	3
	TORS	1	1	0,5	-	3	-	-
Número de vindas ao hospital								
Média	Total	51	47	47	58	34	67	66
	RTx	59	58	58	58	51	67	66
	TORS	30	34	23	-	24	-	-
Mediana	Total	50	48	50	54,5	40	67	65
	RTx	57	52,5	57	54,5	50,5	67	65
	TORS	25	28	23,5	-	17	-	-

Fonte: Autoria própria.

4.3.2 Análise dos custos nos grupos 4, 6 e 7

Os pacientes destes grupos possuem uma mediana de custo maior. No grupo 4, que é o grupo com maior número de pacientes, o custo máximo é 414% maior que a mediana do próprio grupo, em decorrência dos eventos adversos. A Figura 16 demonstra os custos totais por grupo e tratamento.



Grupos	Tratamento	count	mean	std	min	25%	50%	75%	max
4	RTx	18	208.908	203.639	65.264	101.367	132.590	170.177	681.995
6	RTx	2	155.246	3.304	152.910	154.078	155.246	156.414	157.583
7	RTx	3	120.824	39.027	80.507	102.027	123.546	140.982	158.419

Fonte: Autoria própria.

Figura 16 – Custos total para os grupos 4, 6 e 7.

A Tabela 5 demonstra os resultados agrupados dos custos do tratamento, resultados funcionais e retorno ao trabalho por grupo e tipo de tratamento. No Grupo 2, 3 e 5 os pacientes submetidos a TORS apresentaram uma média de custo total menor e menos obstáculos para o retorno ao trabalho, entretanto com piores resultados funcionais relacionados a disfagia que os tratados com radioterapia. Os pacientes dos grupos 4, 6 e 7 apresentam o custo total médio e os resultados funcionais piores que os grupos anteriormente citados, embora o pequeno tamanho amostra dificulte a comparação das médias dos grupos.

Tabela 5 - Custos do tratamento, resultados funcionais e retorno ao trabalho por grupo e tipo de tratamento

Status HPV	Estadiamento Clínico	Grupo	Tratamento	n	Custo Total	Custo Tratamento	Custo Evento Adverso	Resultados Funcionais	Resultados Retorno ao Trabalho
Positivo	T0-2, N1 (linfonodo < =3 cm)	2	RTx	12	129.099	73.044	56.055	82	97
			TORS	11	109.335	108.321	2.229	96	88
	T0-2, N1; T1-2, N2; T3, N0-2	3	RTx	9	170.447	104.209	66.238	91	101
			TORS	4	141.229	141.150	315	78	76
	T1-2, N3 ou T4, N0-3	4	RTx	18	208.908	118.992	89.915	96	88
Negativo	T1-2, N0-1	5	RTx	2	94.811	89.972	4.840	80	34
			TORS	3	103.964	102.630	1.334	94	103
	T3-4a, N0-1	6	RTx	2	155.246	130.409	24.837	108	54
	T1-4a, N2-3 ou T4b, N0-3	7	RTx	3	120.824	92.934	27.890	95	85

Fonte: Autoria própria.

5 DISCUSSÃO

5.1 RESULTADOS ONCOLÓGICOS E SOBREVIDA

Os resultados desta análise sugerem que o perfil dos pacientes com carcinoma epidermóide de orofaringe tem mudado nas últimas décadas, com destaque para a alta prevalência de tumores HPV-positivos. Este perfil reflete um grupo de pacientes mais jovens, predominantemente do sexo masculino e com melhores prognósticos, conforme demonstrado em estudos anteriores^{6,22}. A sobrevida livre de recorrência observada nos subgrupos tratados com TORS e/ou radioterapia (RT) foi consistente com dados da literatura, alcançando taxas superiores a 95% em tumores de estádios iniciais²³⁻²⁴.

Entretanto, os pacientes com tumores em estádios mais avançados (Grupos 4, 6 e 7) apresentaram uma sobrevida livre de recorrência reduzida para 74,3%. Esse achado destaca a importância de abordagens terapêuticas mais intensivas nesses casos. Ademais, a piora da sobrevida em pacientes HPV-positivos com histórico de tabagismo, observado neste estudo, corrobora os achados de Chen et al.²², que relatam um aumento significativo no risco de recorrência associado ao tabagismo.

5.2 DESFECHOS FUNCIONAIS

Os resultados funcionais relacionados à deglutição, fala e voz demonstraram uma tendência de piores desfechos para pacientes submetidos à TORS, particularmente em questões relacionadas à deglutição. Embora a diferença seja estatisticamente significativa ($p = 0,0378$), é importante considerar que a maioria dos pacientes tinham um intervalo curto entre o término do tratamento e a resposta aos questionários. Entretanto, os pacientes submetidos a TORS apresentam uma menor variabilidade de custos e a menor frequência de eventos adversos relacionados e mais rápido retorno ao trabalho. O estudo ORATOR 2 também observou uma tendência de piores resultados funcionais iniciais no grupo submetido a TORS, o que pode ser também explicado pelo uso de traqueostomia em todos os casos²⁵. Entretanto, no presente estudo não se realizou rotineiramente este procedimento.

Por outro lado, os pacientes tratados com RT apresentaram maior incidência de toxicidade tardia, como mucosite e radiodermite, que impactam a qualidade de vida e

prolongam o tempo de recuperação. Isso reforça a necessidade de avaliação criteriosa na seleção da modalidade terapêutica, considerando tanto os desfechos funcionais quanto os custos associados. O intervalo de tempo entre o término do tratamento e as análises funcionais impactam significativamente nos resultados dos questionários, normalmente após 2 anos ocorre uma estabilização dos desfechos funcionais, então idealmente deveríamos ter os resultados pré-tratamento e pós-tratamento até 24 meses²⁶⁻²⁸. Infelizmente, não foi possível no presente estudo, embora

5.3 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

Os resultados financeiros indicaram que a TORS é associada a menores custos totais e menor variabilidade em comparação à RT/QT, especialmente em estádios iniciais. No entanto, nos estádios mais avançados, o custo da RT/QT foi significativamente impactado pela alta frequência de eventos adversos graves, que necessitaram de internações prolongadas e maior utilização de recursos hospitalares.

Os dados do estudo também corroboram a literatura existente de De Almeida et al.¹⁸ e Sher et al.¹⁹, que identificam a TORS como uma abordagem custo-efetiva em estádios iniciais, com redução de até 20% nos custos totais em comparação à radioterapia. Essa evidência, contudo, deve ser avaliada com cautela no contexto brasileiro, onde a TORS não está amplamente disponível no sistema público de saúde.

5.4 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O tamanho amostral limitado é uma das principais limitações deste estudo, especialmente nos subgrupos com estádios mais avançados, dificultando análises estatísticas robustas. Além disso, a natureza retrospectiva do estudo pode introduzir vieses relacionados à coleta de dados e à heterogeneidade nos protocolos terapêuticos. Outra limitação importante é a ausência de questionários de deglutição, fala e voz prévios ao tratamento para comparação.

Dado a limitação da amostra, a não normalidade dos dados, que impossibilitou o uso de testes estatísticos mais robustos, e a ausência de uma régua de comparação que auxiliasse na medição dos ganhos em qualidade de vida, não foi possível fazer uma análise de custo-efetividade mais profunda. Desta forma o estudo focou em uma análise de custo mais descritiva,

ajudando no entendimento da formação do custo em cada modalidade terapêutica, bem como identificando os principais ofensores e maiores impactos de variabilidade.

Outro ponto de atenção ao estudo é a dificuldade em capturar os custos do tratamento, que exige levantamento detalhado dos atendimentos de cada paciente, com leitura minuciosa do prontuário e levantamento item a item, para compor de fato um conjunto real do custo consumido por cada paciente. Além disso, temos a dificuldade de seguir com a implementação de microcusteio para o estudo, nos levando a optar por uma abordagem de custo real apurado ao sistema.

5.5 PERSPECTIVAS FUTURAS

Estudos prospectivos, multicêntricos, com maior tamanho amostral, são necessários para validar os achados deste estudo e explorar de maneira mais aprofundada a custo-efetividade das modalidades terapêuticas em diferentes contextos clínicos. Além disso, é fundamental que futuras pesquisas incluam análises detalhadas sobre a qualidade de vida e retorno ao trabalho dos pacientes, permitindo uma abordagem mais centrada no paciente e alinhada aos princípios de sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Este é o primeiro estudo brasileiro com análise de custo efetividade dos pacientes submetidos a tratamento de câncer de orofaringe em um Cancer Center. Considerando os desafios de sustentabilidade do Sistema de Saúde e a dificuldade do acesso às informações de custos dos tratamentos, resultados funcionais e retorno ao trabalho, este tipo de estudo pode auxiliar na escolha da modalidade terapêutica mais acessível, com melhores resultados funcionais e que permitam aos pacientes retornos mais rápidos às suas funções laborativas, reduzindo a toxicidade financeira dos tratamentos.

Além dos impactos funcionais e de toxicidade ao paciente, é preciso olhar com cuidado para o sistema de saúde como um todo. O avanço tecnológico na saúde tende a pressionar o custo do setor, assim como em diversas outras áreas da economia. Dessa forma, os custos do setor estão sempre pressionados pela incorporação de novas tecnologias e o avanço dos tratamentos, em uma tendência de crescimento constante ao longo dos anos²⁹.

Por isso o sistema exige uma abordagem mais pragmática dos centros de saúde, voltados para soluções que permitam maior previsibilidade dos custos, com menor impacto ao paciente e ao sistema. Dessa forma, a busca por modalidades de remuneração alinhadas com princípios de *Value-Based Health Care* (VBHC) seria um passo interessante nesse caminho, porém essas

modalidades exigem um bom entendimento do custo do tratamento e sua variabilidade, para que o sistema consiga precificar de forma sustentável.

Esse estudo também ajuda com o começo do entendimento desses custos e suas variabilidades para as linhas de tratamento analisadas. Dessa forma, possibilita maior aprofundamento nas análises visando a construção de modalidades alternativas de remuneração para essas linhas de tratamento, de forma a auxiliar na construção da sustentabilidade do sistema a médio e longo prazo.

6 CONCLUSÃO

Os pacientes com tumores de orofaringe estádios iniciais submetidos a TORS apresentaram menores taxas de eventos adversos, custo total e mais rápido retorno ao trabalho, entretanto com piores resultados de deglutição que os pacientes submetidos a radioterapia. A sobrevida livre de recorrência é semelhante entre as duas modalidades terapêuticas.

Os pacientes com tumores mais avançados apresentam resultados de sobrevida livre de recorrência piores com custos totais do tratamento maiores e tendência de piores resultados funcionais.

7 REFERÊNCIAS

- 1 Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(7-8):1920-1928; doi: 10.1080/21645515.2019.1600985.
- 2 Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19(5):306–327; doi: 10.1038/s41571-022-00603-7.
- 3 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-56. doi: 10.1056/NEJMoa065497.
- 4 Ragin CCR, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813-1820; doi: 10.1002/ijc.22851.
- 5 Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(4):261-269. doi: 10.1093/jnci/djn011.
6. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):24-35. doi: 10.1056/NEJMoa0912217.
- 7 Chen AM, Felix C, Wang PC, Hsu S, Basehart V, Garst J, et al. Reduced-dose radiotherapy for human papillomavirus-associated squamous-cell carcinoma of the oropharynx: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):803–811. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30246-2.
- 8 Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1.

- 9 Rischin D, King M, Kenny L, Porceddu S, Wratten C, Macann A, et al. Randomized trial of radiation therapy with weekly Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk HPV-Associated Oropharyngeal Cancer (TROG 12.01) - A Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Nov 15;111(4):876-886. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.04.015.
- 10 Marur S, Li S, Cmelak AJ, Gillison ML, Zhao WJ, Ferris RL, et al. E1308: phase ii trial of induction chemotherapy followed by reduced-dose radiation and weekly Cetuximab in patients with HPV-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx-ECOG-ACRIN Cancer Research Group. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):490-497. doi: 10.1200/JCO.2016.68.3300.
- 11 Rosenberg AJ, Agrawal N, Juloori A, Cursio J, Gooi Z, Blair E, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy followed by response-adaptive therapy for HPV+ oropharyngeal cancer: OPTIMA II Phase 2 Open-Label Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*. 2024 Jul 1;10(7):923-931. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.1530.
- 12 Yom SS, Torres-Saavedra P, Caudell JJ, Waldron JN, Gillison ML, Xia P, et al. Reduced-dose radiation therapy for HPV-Associated Oropharyngeal Carcinoma (NRG Oncology HN002). *J Clin Oncol* 2022;39:956–965; doi: 10.1200/JCO.20.
- 13 de Almeida JR, Li R, Magnuson JS, Smith RV, Moore E, Lawson G, et al. Oncologic Outcomes after Transoral Robotic Surgery a Multi-Institutional Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Dec;141(12):1043-1051. doi: 10.1001/jamaoto.2015.1508.
- 14 Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS, Li S, Quon H, Mehra R, et al. Phase II randomized trial of transoral surgery and low-dose intensity modulated radiation therapy in resectable p16+locally advanced oropharynx cancer: an ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol*. 2022 Jan 10;40(2):138-149. doi: 10.1200/JCO.21.01752.
- 15 Nichols AC, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2019 Oct;20(10):1349-1359. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30410-3.
- 16 Sadeghi N, Mascarella MA, Khalife S, Ramanakumar AV, Richardson K, Joshi AS, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for HPV-associated locoregionally advanced oropharynx cancer. *Head Neck*. 2020 Aug;42(8):2145-2154. doi: 10.1002/hed.26147.

- 17 Rocha M. Imunoterapia aumenta expectativa de vida em pacientes com câncer, mas não chega ao SUS. 22 de agosto de 2022. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/seminariosfolha/2022/08/munoterapia-aumenta-expectativa-de-vida-em-pacientes-com-cancer-mas-nao-chega-ao-sus.shtml>. [2024 out 15].
- 18 de Almeida JR, Moskowitz AJ, Miles BA, Goldstein DP, Teng MS, Sikora AG, et al. Cost-effectiveness of transoral robotic surgery versus (chemo) radiotherapy for early T classification oropharyngeal carcinoma: a cost-utility analysis. *Head Neck*. 2016 Apr;38(4):589-600. doi: 10.1002/hed.23930.
- 19 Sher DJ, Yan J, Day AT, Khan S, Zhu H. Comparative cost analysis between definitive radiotherapy and transoral surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma: A SEER-Medicare analysis. *Oral Oncol*. 2021 Jan;112:105029. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105029.
- 20 Milani D, Souza AC, Hirayama MS, Alexandre NMC. Obstáculos para retorno ao trabalho: tradução e adaptação cultural do questionário para o contexto brasileiro [Obstacle store turnto work: translation and cross-cultural adaptation of the questionnaire to the Brazilian context]. *Cien Saude Colet*. 2018 May;23(5):1387-1401. Portuguese. doi: 10.1590/1413-81232018235.17152016.
- 21 National Comprehensive Cancer Network-NCCN. Head and neck cancers. Disponível em: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cancers.aspx>. [2024 fev 29]
- 22 Chen SY, Massa S, Mazul AL, Kallogjeri D, Yaeger L, Jackson RS, et al. The association of smoking and outcomes in HPV-positive oropharyngeal cancer: a systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2020 Sep-Oct;41(5):102592. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102592.
- 23 Sadeghi N, Subramaniam T, Richardson K, Mascarella M, Zeitouni A, Shenouda G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and transoral robotic surgery for human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Dec 5:e243303. doi: 10.1001/jamaoto.2024.3303.
- 24 Costantino A, Sampieri C, De Virgilio A, Kim SH. Neo-adjuvant chemotherapy and transoral robotic surgery in locoregionally advanced oropharyngeal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Dec;49(12):107121. doi: 10.1016/j.ejso.2023.107121.
- 25 Palma DA, Prisman E, Berthelet E, Tran E, Hamilton S, Wu J, et al. Assessment of toxic effects and survival in treatment deescalation with radiotherapy VS transoral surgery for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: The ORATOR2 Phase 2

- Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jun 1;8(6):1-7. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0615.
- 26 Silver JA, Bouganim N, Richardson K, Henry M, Mascarella MA, Ramirez-Garcia Luna J, et al. Quality of life after neoadjuvant chemotherapy and transoral robotic surgery for oropharynx Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Jan 1;150(1):65-74. doi: 10.1001/jamaoto.2023.3781.
- 27 Fiacchini G, Picariello M, Dallan I, Tricò D, Casani AP, Amato F, et al. Overall survival, disease-free survival and quality of life in patients affected by HPV mediated p16+ oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with upfront trans-oral robotic surgery vs radiotherapy or chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024 Apr;281(4):1913-1921. doi: 10.1007/s00405-023-08432-9.
- 28 Diaconescu A, Silver JA, Subramaniam T, Sewitch MJ, Mascarella MA, Ramirez-Garcia Luna J, et al. A descriptive study of quality of life following neoadjuvant chemotherapy and transoral robotic surgery for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Jan-Dec;53:19160216241248670. doi: 10.1177/19160216241248670.
- 29 Meropol NJ, Schulman KA. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 10;25(2):180-6. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6081.

Anexo 1 – Questionários de Índice de Desvantagem Vocal (IDV-10)

Data: ____/____/____

Nome: _____

RGH: _____

Estamos procurando compreender melhor como um problema de voz pode interferir nas atividades de vida diária. Apresentamos uma lista de possíveis problemas relacionados à voz. Por favor, responda a todas as questões baseadas em como sua voz tem estado nas últimas duas semanas. Não existem respostas certas ou erradas. As afirmações abaixo são usadas por muitas pessoas para descrever suas vozes e o efeito de suas vozes na vida.

Marque um X na resposta que indica o quanto você compartilha da mesma experiência.

		Nunca	Quase Nunca	As Vezes	Quase Sempre	Sempre
1.	As pessoas têm dificuldade para me ouvir por causa da minha voz.	0	1	2	3	4
2.	As pessoas têm dificuldade para me entender em lugares barulhentos.	0	1	2	3	4
3.	As pessoas perguntam: “O que você tem na voz?”	0	1	2	3	4
4.	Sinto que tenho que fazer força para a minha voz sair.	0	1	2	3	4
5.	Meu problema de voz limita minha vida social e pessoal.	0	1	2	3	4
6.	Não consigo prever quando minha voz vai sair clara.	0	1	2	3	4
7.	Eu me sinto excluído nas conversas por causa da minha voz.	0	1	2	3	4
8.	Meu problema de voz me causa prejuízos econômicos.	0	1	2	3	4
9.	Meu problema de voz me chateia.	0	1	2	3	4
10.	Minha voz faz com que eu me sinta em desvantagem.	0	1	2	3	4
Total = _____ pontos						

Anexo 2 – Questionário de Índice de Desvantagem da Fala (IDF)

Data: ____/____/____

Nome: _____

RGH: _____

Existem algumas declarações que muitas pessoas podem ter utilizado para descrever sua fala e o efeito desta em suas vidas. Por favor, marque a resposta que indica com qual frequência você teve tal experiência.

Por favor, marque um X no espaço que descreve a sua dificuldade em falar.

		Nunca	Quase Nunca	As Vezes	Quase Sempre	Sempre
1.	Minha fala faz com que as pessoas tenham dificuldade em me compreender.	0	1	2	3	4
2.	Eu fico sem ar quando eu falo.	0	1	2	3	4
3.	A inteligibilidade de minha fala varia durante o dia.	0	1	2	3	4
4.	Minha fala me faz sentir incompetente (estava correto)	0	1	2	3	4
5.	As pessoas me perguntam porque é difícil me entender.	0	1	2	3	4
6.	As pessoas me perguntam porque é difícil me entender.	0	1	2	3	4
7.	Eu evito usar o telefone.	0	1	2	3	4
8.	Eu fico tenso quando falo com outras pessoas por causa da minha fala.	0	1	2	3	4
9.	Minha dicção não é clara.	0	1	2	3	4
10.	As pessoas têm dificuldade de me entender em lugares barulhentos.	0	1	2	3	4
11.	Eu costumo evitar grupos de pessoas por causa da minha fala.	0	1	2	3	4
12.	As pessoas parecem irritadas com minha fala.	0	1	2	3	4
13.	As pessoas me pedem para repetir quando converso frente à frente.	0	1	2	3	4
14.	Eu converso menos com amigos, vizinhos e parentes por causa da minha fala.	0	1	2	3	4
15.	Eu sinto que tenho que me esforçar para falar.	0	1	2	3	4
16.	Eu acho que as outras pessoas não entendem o meu problema de fala.	0	1	2	3	4
17.	Minha dificuldade para falar restringe minha vida pessoal e social.	0	1	2	3	4

18.	Minha dificuldade para falar restringe minha vida pessoal e social.	0	1	2	3	4
19.	Eu me sinto fora das conversas por causa da minha fala.	0	1	2	3	4
20.	Eu faço um grande esforço para falar.	0	1	2	3	4
21.	Minha fala é pior à noite.	0	1	2	3	4
22.	Meu problema para falar diminui meu rendimento financeiro.	0	1	2	3	4
23.	Eu tento mudar minha fala para ela soar diferente.	0	1	2	3	4
24.	Meu problema na fala me deixa triste.	0	1	2	3	4
25.	Eu sou menos sociável devido ao meu problema na fala.	0	1	2	3	4
26.	Minha família tem dificuldade de me entender quando eu chamo por eles em casa.	0	1	2	3	4
27.	Minha fala faz com que eu me sinta incapacitado.	0	1	2	3	4
28.	Eu tenho dificuldades de continuar uma conversa por causa da minha fala.	0	1	2	3	4
29.	Eu me sinto envergonhado quando as pessoas me pedem para repetir.	0	1	2	3	4
30.	Eu tenho vergonha do meu problema para falar.	0	1	2	3	4
	Como você classifica sua fala neste momento? (por favor, circule a resposta correta) Excelente Boa Regular Ruim					
Total = _____ pontos						

Anexo 3 – Questionário de Disfagia M. D. Anderson (MDADI)

Data: ____/____/____

Nome: _____

RGH: _____

Este questionário pergunta sobre sua habilidade de engolir (deglutir). Estas informações irão nos auxiliar a entender como você se sente em relação à sua deglutição.

As questões que seguem foram preparadas por pessoas que têm problema com sua deglutição. Alguns dos itens podem ser relevantes para você.

Por favor, leia cada questão e marque a resposta que melhor reflete sua experiência na última semana.

Minha capacidade de deglutição limita minhas atividades diárias

() Concordo totalmente () Concordo () Sem opinião () Discordo
() Discordo totalmente

E2. Eu tenho vergonha dos meus hábitos alimentares

() Concordo totalmente () Concordo () Sem opinião () Discordo
() Discordo totalmente

F1. As pessoas têm dificuldade de cozinhar para mim

() Concordo totalmente () Concordo () Sem opinião () Discordo
() Discordo totalmente

P2. É mais difícil engolir no fim do dia

() Concordo totalmente () Concordo () Sem opinião () Discordo
() Discordo totalmente

E7. Sinto-me inseguro quando me alimento

() Concordo totalmente () Concordo () Sem opinião () Discordo
() Discordo totalmente

E4. Eu estou triste pelo meu problema de deglutição

() Concordo totalmente () Concordo () Sem opinião () Discordo
() Discordo totalmente

P6. Deglutir é um grande esforço

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

E5. Deixo de sair de casa por causa do meu problema de deglutição

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

F5. Meu problema de deglutição tem me causado perda de rendimentos financeiros

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

P7. Eu levo mais tempo pra comer por causa do meu problema de deglutição

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

P3. As pessoas me perguntam, “Porque você não pode comer isto?”

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

E3. Outras pessoas se irritam por causa do meu problema de deglutição

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

P8. Eu tenho tosse quando eu tento beber líquidos

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

F3. Meus problemas de deglutição atrapalham minha vida pessoal e social

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

F2. Eu me sinto à vontade para sair para comer com meus amigos, vizinhos e parentes

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo
☐ Discordo totalmente

P5. Eu limito minha alimentação por causa da minha dificuldade de deglutição

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo

☐ Discordo totalmente

P1. Perco peso devido ao meu problema de deglutição

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo

☐ Discordo totalmente

E6. Eu tenho baixa autoestima por causa do meu problema de deglutição

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo

☐ Discordo totalmente

P4. Eu sinto que estou conseguindo deglutir uma grande quantidade de alimentos

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo

☐ Discordo totalmente

F4. Eu me sinto isolado por causa dos meus hábitos de alimentação

☐ Concordo totalmente ☐ Concordo ☐ Sem opinião ☐ Discordo

☐ Discordo totalmente

Anexo 4 – Questionário – Obstáculos para retorno ao trabalho

QUESTIONÁRIO-OBSTÁCULOPARARETORNOAOTRABALHO (VersãoOriginal:Marhold,Linton&Melin,2002)					
InstruçõesGerais: <i>Umproblemadedorpodetrazerconseqüênciasaotrabalho.Ositensaseguirsereferemàsuadoreàsuasituaçãoonotrabalho.Porfavor,leiacadaitemerespondadamelhorformapossível.</i>					
<i>SeçãoI–Abaixoestãoalgumasperguntassobreasuadorecomoelaafetavocê.Circuleaalternativaquedescrevemelhorasuasituação.</i>					
1. Quanta dor você tem sentido durante esta <u>últimasemana?</u>	0	1	2	3	4
	5	6nenhumamuita			
2. Em média, quanta dor você tem sentido durante <u>osúltimos três meses?</u>	0	1	2	3	4
	5	6nenhumamuita			
3.Comquefrequênciavocêtemsentidodornos <u>últimos três meses?</u>	0	1	2	3	4
	5	6			
	nunca	sempre			
4.Quantosuadordifícultaarealizaçãodesuasatividadesdiárias?	0	1	2	3	4
	5	6			
	nada	muito			
5.Comquefrequênciavocêpensanasuador?	0	1	2	3	4
	5	6			
	nunca	sempre			
6.Quantodesanimadovocêtemsesentidoduranteesta <u>última semana?</u>	0	1	2	3	4
	5	6			
	nada	muito			
7.Emmédia,quantovocêtemsesentidodesanimadonos <u>últimos três meses?</u>	0	1	2	3	4
	5	6			
	nada	muito			
8.Comquefrequênciavocêsentequeédifícilcomeçaratividades?	0	1	2	3	4
	5	6			
	nunca	sempre			
<i>SeçãoII:Naseçãoseguinte,vocêresponderásobreassuntosrelacionadosaoseutrabalhoeasuafamília.Se você estáafastadodotrabalho devido aalguma doença/ou dorou se estádesempregado,vocêdeveresponderàsperguntaspensandonaúltimavezquetrabalhouesteveemtreinamento. Porfavor,circuleumaalternativaparacadaitem.</i>					
1.Meutrabalhoexigeesforçofísico.	0	1	2	3	4
	5	6			
	discordo	concordo			
	totalmente	totalmente			
2.Eu gosto muitodomeutrabalho.	0	1	2	3	4
	5	6			
	discordo	concordo			
	totalmente	totalmente			
3. Ao retornar ao trabalho, a fadiga (cansaço) será umproblemaparamim.	0	1	2	3	4
	5	6			
	discordo	concordototalmente			
		totalmente			

4. Eutenhocoisasdemaispara fazernomeutrabalho.	0	1	2	3	4
		5	6		
	discordo	concordo			
	totalmente		totalmente		
5. O meu supervisor tem compreensão para com meuproblemadador.	0	1	2	3	4
		5	6		
	discordo	concordo			
	totalmente		totalmente		
6. Nome do local de trabalho existem conflitos frequentemente.	0	1	2	3	4
		5	6		
	discordo	concordo			
	totalmente		totalmente		
7. Eu me preocupo como quem seus colegas de trabalho pensam sobre minha licença-saúde.	0	1	2	3	4
		5	6		
	discordo	concordo			
	totalmente		totalmente		
8. O aumento da dor será um problema para mim quando eu retornar ao trabalho.	0	1	2	3	4
		5	6		
	discordo	concordo			
	totalmente		totalmente		
9. Eu consigo suportar minha dor graças ao apoio dos meus amigos e familiares.	0	1	2	3	4
		5	6		
	discordo	concordo			
	totalmente		totalmente		

Apêndice 1 – Ficha de Levantamento de Dados

1.	NÚMERO DA FICHA	
2.	INSTITUIÇÃO 1-Hospital AC Camargo	
3.	NOME DO PACIENTE	
4.	RGH	
5.	SEXO 1- Feminino; 2- Masculino	
6.	GRAU DE INSTRUÇÃO 0- analfabeto, 1-ensino fundamental, 2- ensino médio, 3- graduação, 5-outra	
7.	DATA DE NASCIMENTO DD-MM-AAAA	
8.	DATA DA ADMISSÃO DD-MM-AAAA	
9.	RAÇA 1- Branca; 2- Negra; 3- Amarela; 4- Outra _____	
10.	QUEIXAS 1-Odinofagia; 2-Disfagia; 3-Tosse/Pigarro; 4-Emagrecimento; 5-Outros _____	
11.	TEMPO DE HISTÓRIA MESES	
12.	TABAGISMO 0- Não; 1- Sim; 3-Ex-tabagista99- Ignorado	
13.	TEMPO DE TABAGISMO MESES	
14.	NUMERO DE CIG/DIA	
15.	ETILISMO 0- Não; 1- Sim; 3-Ex-etilista99- Ignorado	
16.	TEMPO DE ETILISMO MESES	
17.	LITROS/DIA	
18.	HISTÓRIA FAMILIAR DE CA 0- Não; 1- Laringe; 2- Cabeça e Pescoço; 3- Outro Câncer; 99- Ignorado	
19.	FAMILIARES COM CÂNCER 0- Não teve; 1- Pais; 2- Irmãos; 3- Outros _____	
20.	COMORBIDADES 1- HAS; 2- DM; 3- DPOC; 4- Cardiopatia Isquêmica 5-Outras	
21.	ACE 27	
22.	PESO KG	
23.	ALTURA METROS	
24.	ASA 1- I; 2- II; 3- III; 4- IV; 5-V	
25.	HEMOGLOBINA PRÉ-TRATAMENTO	

	mg/dl	
26.	TRAQUEOSTOMIA PRÉVIA 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	
27.	DATA DA TRAQUEOSTOMIA PRÉVIA DD-MM-AAAA	
28.	LOCALIZAÇÃO 1- amígdala, 2-base de língua, 3- palato mole; 4- parede posterior	
29.	ESTADIAMENTO T 1- T1; 2-T2	
30.	ESTADIAMENTO CLÍNICO N. 0- N0; 1- N1	
31.	DATA DO TRATAMENTO INICIAL DD-MM-AAAA	
32.	TIPO DE TRATAMENTO INICIAL 1- Cirurgia; 2- RXT; 3- QT neoadjuvante; 4- outro	
33.	TIPO DE CIRURGIA 1- amigdalectomia radical; 2- Ressecção de TU base de língua; 3-Outra	
34.	RECONSTRUÇÃO; 1- Fechamento primário; 2- Retalho de Peitoral; 3- Retalho Microcirúrgico; 5- Outro _____	
35.	TIPO DE ESVAZIAMENTO IPSILATERAL 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro _____	
36.	TIPO DE ESVAZIAMENTO CONTRALATERAL 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro _____	
37.	COMPLICAÇÕES 0- Não; 1- Infecção do Sítio Cirúrgico; 2- Fístula; 3- Aspiração; 4- Pneumonia; 5- Sangramento; 6- Morte Pós-Operatória; 7- Outras _____	
38.	TRANSFUSÃO INTRA-OPERATORIA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
39.	TEMPO DE UTI DIAS	
40.	TEMPO DE INTERNAÇÃO DIAS	
41.	NÚMERO DE DIAS COM SNG DIAS	
42.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO T (nº do Laudo do AP _____) 0- T0; 1- T1; 2- T2; 3- T3; 4- T4	
43.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO N 0- N0; 1- N1; 2- N2A; 3- N2B; 4- N2C; 5- N3	
44.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS	
45.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
46.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS	
47.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
48.	EXTRAVASAMENTO EXTRACAPSULAR 0-Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
49.	MARGENS 1- Livre na Peça; 2- Livre Na Margem Congelada; 3-Exigua; 4- Comprometidas; 5- Não Relatada	

50.	INVASÃO VASCULAR 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
51.	INVASÃO PERINEURAL 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
52.	INVASÃO LINFÁTICA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
53.	RADIOTERAPIA 0- Não; 1- Sim	
54.	RADIOTERAPIA TÉCNICA 1-2D; 2-3D; 3- IMRT	
55.	DATA DO INÍCIO DA RXT DD-MM-AAAA	
56.	DATA DO TÉRMINO DA RXT DD-MM-AAAA	
57.	DOSE TOTAL NO TU PRIMÁRIO Gy	
58.	DOSE TOTAL NOS CAMPOS CERVICAIS Gy	
59.	IRRADIAÇÃO DA ÁREA DA TRAQUEOSTOMIA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
60.	APARELHO DA RXT 0- Não Irradiado; 1- Co, 2- Acelerador Linear	
61.	COMPLICAÇÕES DA RXT 0- Não; 1- Dermatite; 2-Mucosite; 3-Condroncrose; 4- Outras _____	
62.	INTERRUPÇÃO DA RXT POR COMPLICAÇÃO 0- Não; 1- Sim	
63.	NECESSÁRIO SUPORTE NUTRICIONAL DURANTE O TRATAMENTO 0- Não; 1- Sim	
64.	RECORRÊNCIA 0- Não; 1- Local; 2- Cervical; 4- Local + Cervical; 5- Distância	
65.	DATA DA PRIMEIRA RECORRÊNCIA DD-MM-AAAA	
66.	TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA 0- Não; 1-Rxt; 2- Qt; 3- Cirurgia; 4-Terapia de suporte	
67.	CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim (Qual _____)	
68.	TIPO DE ESVAZIAMENTO IPSILATERAL DE RESGATE 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro _____	
69.	TIPO DE ESVAZIAMENTO CONTRALATERAL DE RESGATE 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro _____	
70.	RECONSTRUÇÃO NA CIRURGIA DE RESGATE 1-Fechamento primário; 2-Retalho de Peitoral; 3-Retalho Microcirúrgico; 5-Outro ____	
71.	COMPLICAÇÕES NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Infecção do Sítio Cirúrgico; 2- Fístula; 3- Aspiração; 4- Pneumonia; 5- Sangramento; 6- Morte Pós-Operatória; 7- Outras _____	
72.	TRANSFUSÃO INTRA-OPERATORIA NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
73.	TEMPO DE UTI NA CIRURGIA DE RESGATE DIAS	
74.	TEMPO DE INTERNAÇÃO NA CIRURGIA DE RESGATE	

	DIAS	
75.	NÚMERO DE DIAS COM SNG NA CIRURGIA DE RESGATE DIAS	
76.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO T NA CIRURGIA DE RESGATE (nº do Laudo do AP _____) 0-T0; 1-T1; 2-T2; 3-T3; 4-T4	
77.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO N NA CIRURGIA DE RESGATE 0- N0; 1- N1; 2- N2A; 3- N2B; 4- N2C; 5- N3	
78.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE	
79.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
80.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE	
81.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
82.	EXTRAVASAMENTO EXTRACAPSULAR NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
83.	MARGENS NA CIRURGIA DE RESGATE 1-Livre na Peça; 2-Livre na Margem Congelada; 3-Exigua; 4- Comprometidas; 5- Não Relatada	
84.	INVASÃO VASCULAR NA CIRURGIA DE RESGATE 0-Não; 1-Sim; 88-Não se aplica; 99-Ignorado	
85.	INVASÃO PERINEURAL NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
86.	INVASÃO LINFÁTICA NA CIRURGIA DE RESGATE 0-Não; 1-Sim; 88-Não se aplica; 99-Ignorado	
87.	CUSTOS DE MAT/MED RELACIONADOS AO TRATAMENTO EM REAIS	
88.	CUSTOS DE HM RELACIONADOS AO TRATAMENTO EM REAIS	
89.	CUSTOS INDIRETOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO EM REAIS	
90.	DATA DA ÚLTIMA INFORMAÇÃO DD-MM-AAAA	
91.	STATUS NESTA DATA 1- Vivo Sem Doença; 2- Vivo Com Doença; 3- Morte Pós-Op; 4- Morte Por Ca; 5- Morte Por Outras Causas	
92.	PERDIDO DE VISTA 0- Não; 1- Sim	

Apêndice 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE OROFARINGE HPV POSITIVO ESTÁDIOS CLÍNICOS cT1 ou cT2 e cN0 ou cN1 SUBMETIDOS A TORS (TRANSORAL ROBOTIC SURGERY) ASSOCIADO OU NÃO A RADIOTERAPIA VS RADIOTERAPIA ASSOCIADA OU NÃO A QUIMIOTERAPIA

2. PESQUISADOR: Dr Genival Barbosa de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Médico do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 110922

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: Os participantes da pesquisa podem estar sujeitos à algum desconforto. Consideramos que a perda de sigilo pode ser um risco potencial da pesquisa, mesmo que os dados dos participantes estejam anonimizados.

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: .2 anos

Aos participantes da pesquisa:

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar os resultados oncológicos, funcionais e os custos do tratamento dos tumores de orofaringe (amígdala, base de língua e palato mole) HPV positivo (relacionado ao vírus HPV).

2 – O seu tratamento foi realizado segundo as melhores evidências da literatura, entretanto os estudos foram feitos em cenários controlados e com objetivo principal a análise de sobrevida (possibilidade de cura). No presente estudo vamos avaliar se em cenário real (fora de ambiente de pesquisa para avaliar eficácia terapêutica) conseguimos reproduzir as mesmas taxas de cura.

3- Além disso, vamos avaliar os resultados funcionais com questionários específicos para fala e deglutição; e os custos de cada modalidade terapêutica.

3 – Trata-se de estudo observacional, ou seja, não vamos testar nenhuma modalidade terapêutica, mas vamos avaliar as taxas de curas, os resultados de deglutição e fala por questionários específicos e os custos totais do tratamento.

4 – Não há evidência na literatura do tratamento mais eficaz ou o que traz menos alterações para fala e deglutição. Assim como não sabemos qual das opções é a mais custo efetiva, ou seja, permite os benefícios a menor custo.

5 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Genival Barbosa de Carvalho que pode ser encontrado no endereço Rua Prof. Antonio Prudente 211. A.C.CamargoCancer Center, Ambulatório Jorge Fairbanks, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço de Segunda a Sexta das 8hs-17hs. CEP 01509-010. Telefone 011 2189 5000, ramal 5172. Se

você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa na Rua Prof. Antônio Prudente, 211, no prédio Hilda Jacob.

6 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

7 – Direito de confidencialidade – Todo participante tem direito a confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes e não será divulgada a sua identificação em hipótese alguma.

8 – É seu direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

9 – Despesas e compensações: não haverá despesas para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional para o participante (como transporte, alimentação ou estadia), será de responsabilidade do responsável do projeto, e ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

10 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. Também é compromisso divulgar os resultados em formato acessível à população da pesquisa.

11 – Foram confeccionadas duas vias Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O Sr.(a) receberá uma via desse documento.

12 – Haverá possibilidade de indenização do pesquisador responsável frente a constatação de danos não previstos nessa pesquisa. ‘

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM NEOPLASIA DE OROFARINGE HPV POSITIVO ESTÁDIOS CLÍNICOS cT1 ou cT2 e cN0 ou cN1 SUBMETIDOS A TORS (TRANSORAL ROBOTIC SURGERY) ASSOCIADO OU NÃO A RADIOTERAPIA VS RADIOTERAPIA ASSOCIADA OU NÃO A QUIMIOTERAPIA”

Eu discuti com o Dr. Genival Barbosa de Carvalho ou seu substituto sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário, assim como, acesso aos resultados da pesquisa. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo Estudo

Data ____ / ____ / ____

6 CRONOGRAMA

Atividades/Ano	2022	2023	2023	2023	2024	2024
Meses	agosto a dezembro	janeiro e fevereiro	março a setembro	outubro a dezembro	janeiro a março	abril a julho
Pesquisa bibliográfica	X					
Redação do projeto	X					
Envio projeto para CEP	X					
Coleta de Dados		X	X			
1ª Banca de Acompanhamento		X				
2ª Banca de Acompanhamento			X			
Digitação e consistência do banco de dados				X		
Análise de dados				X	X	
3ª Banca de Acompanhamento						X
Redação do texto final					X	X
Redação dos artigos					X	X