

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOFOTÔNICA APLICADA ÀS  
CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**Thalita Molinos Campos**

**AVALIAÇÃO DO CUSTO-EFETIVIDADE DA FOTOBIMODULAÇÃO NA  
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E  
PESCOÇO**

**SÃO PAULO**

**2018**

**THALITA MOLINOS CAMPOS**

**“AVALIAÇÃO DO CUSTO-EFETIVIDADE DA FOTOBIMODULAÇÃO NA  
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E  
PESCOÇO”**

Projeto vinculado ao Programa de Mestrado de Biofotônica aplicada às Ciências da Saúde, para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra Lara Jansiski Motta.

**SÃO PAULO – SP  
2018**

**Campos, Thalita Molinos.**

**Avaliação do custo-efetividade da fotobiomodulação na Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço. / Thalita Molinos Campos.2018.**

**90 f.**

**Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2018.**

**Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lara Jansiski Motta.**

**1. Fotobiomodulação. 2. Mucosite Oral. 3. Câncer de Cabeça e Pescoço. 4. Revisão Sistemática. 5. Bibliometria.**

**I. Motta, Lara Jansiski. II. Título**

**CDU 615.831**

São Paulo, 17 de dezembro de 2018

TERMO DE APROVACAO

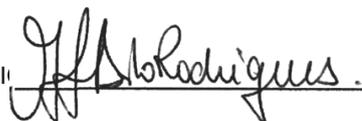
Aluno (a): Thalita Molinos Campos

Titulo da Dissertag5o: "Fotobiomodulaggo na mucosite oral em pacientes com céncer de cabe?a e pescolo: Revis9o sistemática e metanélise para custo - efetividade"

Presidente: PROF°. DR°. LARA JANSISKI MOTTA



Membro: PROF°. DR°. MARIA FERNANDA SETUBAL DESTRO RODRI



Membro: PROF° DR° ELAINE MARCILIO SANT



Dedico este trabalho aos meus pais, Luiz Carlos e Francisca, e à minha família. Eles sempre me apoiaram nas minhas escolhas, e me deram suporte nos momentos difíceis

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais Luiz Carlos e Francisca, por todo o empenho para que eu sempre estudasse aquilo que queria, e por todo o amor dedicado; ao meu irmão Ubirajara por sempre me incentivar a buscar meus objetivos, e à minha vó Thereza por sempre me acolher com uma palavra de coragem. Vocês sempre me deram suporte e foram meu alicerce. Agradeço ao meu namorado João por me ouvir nos momentos difíceis e me encorajar a seguir em frente em busca dos meus sonhos.

Agradeço aos meus professores da Residência Multiprofissional em Atenção Básica e Saúde da Família UNINOVE/MS: Maria Cristina Honório, Marcelo Persequino, Patricia Tozzo e Marcia Lopes pelo incentivo para eu me inscrever para o mestrado e sempre aperfeiçoar meus conhecimentos.

Do Programa de Pós Graduação e Biofotônica Aplicada às Ciências da Saúde, agradeço à Profa Maria Fernanda Destro Rodrigues pela contribuição neste trabalho, desde a qualificação; à profa Kristianne Porta que me dedicou sua atenção me esclarecendo sempre as dúvidas, desde antes de me inscrever para o mestrado; e à secretária Priscila por sempre ser tão atenciosa.

Agradeço aos meus amigos e colegas do Programa de Biofotônica Ana Paula Sobral, Marcelo Alves, Marcia Makabe, Elza Padilha, Andreia La Selva, Veridiana Delle, Karina Brajato, Maria Beatriz Biffi, Marlon Cruz, Felipe Silva, Lidiane Rocha, Ellen Perim, Marilia Del Bel, Simone Santos, Adriana Schapochnik, assim como as colegas Fernanda Castro e Analucia Marangoni... Vocês são sensacionais e tornaram todas as aulas e momentos sensacionais também! E à aluna de odontologia Carolina Antunes pela disposição em ajudar.

Agradeço imensamente minha incrível orientadora Profa Dra Lara Jansiski Motta pela dedicação, paciência, por cada ensinamento, pelo empenho e pelo apoio em todo o momento. Você fez isso com maestria e graça!

Por fim, agradeço a Deus! Sei que Ele olha e cuida para que cada um desses cruzasse meu caminho e tudo isso acontecesse.

*“As palavras só têm sentido se nos ajudam a ver o mundo melhor. Aprendemos palavras para melhorar os olhos.” (Rubem Alves)*

## RESUMO

A Mucosite Oral (MO) se apresenta como uma alteração decorrente da toxicidade ocasionada pelo tratamento contra o câncer. A terapia com laser em baixa intensidade apresenta efeito anti-inflamatório, analgésico e propriedades que auxiliam na reparação tecidual. O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise bibliométrica, revisão sistemática e metanálise dos ensaios clínicos randomizados do tratamento de MO com laser em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Para tanto, realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, *Web of Science* e MEDLINE, foram utilizados os termos de busca “*mucositis*” AND “*phototherapy*”, “*laser therapy*” AND “*mucositis*”, “*photobiomodulation*” AND “*mucositis*”, e “*low level laser therapy*” AND “*mucositis*” nos últimos dez anos. Após a busca inicial foram incluídos apenas os ensaios clínicos randomizados e com dois grupos: um tratado com laser e um grupo placebo. Os estudos foram analisados seguindo os critérios PRISMA e GRADE para avaliação da qualidade e grau de evidência. Após a primeira seleção, 13 estudos na análise bibliométrica e os mesmos foram incluídos na revisão sistemática, após a revisão sistemática, apenas 6 estudos foram incluídos na metanálise. Quanto à produção científica, observou-se os grupos de pesquisa que publicaram ensaios clínicos sobre o assunto são predominantemente da Índia e Brasil. Os resultados da revisão sistemática e da metanálise demonstraram que o laser apresentou bons resultados na melhora clínica e redução da dor, diminuindo em 64% (RR= 0.36 [IC 95%= 0,29-0,44]) a chance de os pacientes desenvolverem MO com graus de lesões debilitantes. A análise de custo-efetividade resultou em um custo incremental de R\$ 3.687,53 para o grupo laser, com uma efetividade incremental de 132, 2 e a razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi de 27,89 por casos de MO elevados evitados. Conclui-se, portanto, que a fotobiomodulação para MO em pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço apresentou-se clinicamente efetiva e custo-efetiva.

**Palavras-chave:** Fotobiomodulação, Mucosite Oral, Câncer de Cabeça e Pescoço, Revisão Sistemática, Bibliometria

## ABSTRACT

Oral Mucositis (OM) is an alteration due to toxicity caused by cancer treatment. Low intensity laser therapy has anti-inflammatory, analgesic and tissue repair properties. The objective of this work was to perform a bibliometric analysis, systematic review and meta-analysis of the randomized clinical trials of the treatment of OM with laser in patients in treatment of cancer of the head and neck. The search terms "mucositis" AND "phototherapy", "laser therapy" AND "mucositis", "photobiomodulation" and "mucositis" were used to search the databases PubMed, Web of Science and MEDLINE. ", And" low level laser therapy "and" mucositis "in the last ten years. After the initial search we included only the randomized clinical trials and with two groups: one treated with laser and one placebo group. The studies were analyzed according to the criteria PRISMA and GRADE to evaluate the quality and degree of evidence. After the first selection, 13 studies in the bibliometric analysis and the same were included in the systematic review, after the systematic review, only 6 studies were included in the meta-analysis. Regarding scientific production, we observed the research groups that published clinical trials on the subject are predominantly from India and Brazil. The results of the systematic review and meta-analysis showed that the laser presented good results in clinical improvement and pain reduction, decreasing the chance of the patients to be 64% (RR = 0.36 [95% CI = 0.29-0.44]). patients develop OM with degrees of debilitating lesions. The cost-effectiveness analysis resulted in an incremental cost of R \$ 3,687.53 for the laser group, with an incremental effectiveness of 132, 2 and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 27.89 for high OM cases avoided. It was concluded, therefore, that the photobiomodulation for OM in patients under treatment of head and neck cancer was clinically effective and cost-effective.

**Keywords:** Photobiomodulation, Oral Mucositis, Head and Neck Cancer, Systematic Review, Bibliometric

## SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	10
LISTA DE FIGURAS .....	11
LISTA DE ABREVIATURAS .....	12
1. CONTEXTUALIZAÇÃO .....	13
1.1 MUCOSITE ORAL .....	13
1.2 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA .....	16
1.3 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.....	16
1.4 AVALIAÇÃO DO CUSTO-EFETIVIDADE.....	18
2. JUSTIFICATIVA .....	19
3. OBJETIVOS .....	20
4. METODOLOGIA.....	21
4.1 ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA.....	21
4.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE .....	23
4.3 AVALIAÇÃO DO CUSTO-EFETIVIDADE.....	28
5. ANÁLISE DOS DADOS .....	37
6. RESULTADOS .....	38
7. DISCUSSÃO .....	56
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	62
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63
ANEXOS .....	70

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

**Quadro 01:** Variáveis consideradas para elaboração de ficha clínica para extração de dados.

**Quadro 02:** Fatores relacionados à qualidade inicial da evidência.

**Quadro 03:** Fatores que diminuem a qualidade da evidência.

**Quadro 04:** Fatores que elevam a qualidade da evidência.

**Quadro 05:** Estratégia PICO para seleção dos artigos.

**Quadro 06:** Relevância das palavras-chave nos estudos.

**Quadro 07:** Roteiro CHEERS : itens para incluir ao relatar avaliações econômicas de intervenções da saúde.

**Quadro 08:** Quadro de análise do custo-efetividade, segundo o custo e efetividade incremental do Grupo Laser e Grupo Placebo.

**Tabela 01:** Estudos selecionados, segundo ano de publicação, journal, fator de impacto e citações.

**Tabela 02:** Artigos incluídos na Revisão Sistemática.

**Tabela 03:** Risco de vieses individual dos treze estudos selecionados para a revisão sistemática, para cada domínio de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.

**Tabela 04:** Avaliação da qualidade da evidência dos estudos.

**Tabela 05:** Descrição dos custos por pacientes e N de cada grupo, no período de 6 e 12 semanas.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 01:** Fluxograma de busca dos artigos, de acordo com base de dados e descritores.

**Figura 02.** Fluxograma do estudo.

**Figura 03.** Modelo do Cálculo de Custo – Efetividade.

**Figura 04:** Medidas de efetividade utilizadas em estudos de Avaliação Econômica.

**Figura 5:** Distribuição das publicações dos ensaios clínicos no período de 2006 a 2018.

**Figura 6:** Porcentagem de publicações por autores.

**Figura 7:** Porcentagem do número de publicações por país.

**Figura 8:** Representação da rede de colaboração dos autores.

**Figura 9:** Palavras-chave mais utilizadas nos estudos.

**Figura 10:** Fluxograma de seleção dos artigos.

**Figura 11:** Risco de vieses individual dos treze estudos selecionados para a revisão sistemática, para cada domínio de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.

**Figura 12:** Forest plot com os dados dos estudos da metanálise.

**Figura 13:** Modelo de análise de decisão para grupo laser e placebo.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**MO:** Mucosite Oral

**RS:** Revisão Sistemática

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**GRADE:** Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

**OMS:** Organização Mundial da Saúde

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**CHEERS:** Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde

**WHO:** World Health Organization

**NCI:** National Center Institute

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**INCA:** Instituto Nacional de Câncer

**CEC:** Carcinoma Espinocelular

**TUSS:** Terminologia Unificada da Saúde Suplementar

**SIH-SUS:** Sistema de Informações Hospitalares do SUS

# 1. CONTEXTUALIZAÇÃO

## 1.1 Mucosite Oral

Com os anos, apesar do tratamento para o câncer apresentar evolução quanto à sua eficácia, efeitos colaterais ainda são relatados por pacientes que se submetem a este tipo de tratamento<sup>1</sup>. Uma grande parte desses pacientes passam por radioterapia e quimioterapia, além também da cirurgia.<sup>2</sup>

Com relação ao Câncer de Cabeça e Pescoço, na maioria (mais de 90%) estão os carcinomas espinocelulares (CEC), sendo a quinta causa de óbito na população mundial, com cerca de 500.000 novos casos por ano.<sup>3</sup>

Quanto ao tratamento, a decisão em relação a base do tratamento ser a cirurgia, radiação e/ou quimioterapia se baseia no local e na ressecabilidade do tumor, sempre buscando a preservação de órgãos<sup>4</sup>. Entretanto, a principal opção de tratamento ainda é a cirurgia, tanto para a doença primária, quanto para a secundária e recorrente<sup>5</sup>.

Dentre as drogas, Cisplatina se apresenta como base para o tratamento de CEC de cabeça e pescoço. Mas, estudos demonstram que a radioterapia quando combinada com 5-fluorouracila (5-FU), Cisplatina, Carboplatina e Mitomicina C com medicação única ou em combinações de 5-FU com um dos outros medicamentos, têm vantagem de sobrevida, independentemente da dose de radiação empregada.<sup>6</sup>

De acordo com o INCA (Instituto Nacional de Câncer), estima-se para 2018 entre homens e mulheres no Brasil: 14.700 novos casos na cavidade oral, 7.670 novos casos na Laringe, 10.790 novos casos no Esôfago e na Glândula Tireóide 9.610.<sup>7</sup>

A Mucosite Oral (MO) se apresenta como uma alteração decorrente da toxicidade ocasionada pelo tratamento contra o câncer, sendo de ordem inflamatória, caracterizada por dor e lesões debilitantes nos tecidos da cavidade oral. No geral, aparecem entre a segunda e terceira semana de tratamento, como eritema na cavidade oral, e à medida que a dose do tratamento aumenta, vai evoluindo para ulceração e pseudomembrana.<sup>8</sup>

Além da dor e desconforto, a MO pode ocasionar dificuldades para o paciente falar e se alimentar, gerando desidratação e má nutrição, e é considerada um potencial de risco para infecções secundárias tanto locais quanto sistêmicas, o que pode ocasionar interrupção do tratamento, comprometendo o controle da doença e a qualidade de vida dos pacientes.<sup>9</sup> Entre 90 a 97 % dos pacientes que tratam o Câncer de Cabeça e Pescoço apresentam algum grau de MO.<sup>10</sup>

A literatura descreve as quatro fases da MO: (1) esbranquiçamento, com edema intra e extracelular; (2) presença de áreas eritematosas na mucosa, com disfagia; (3) apresentam-se destacadas as camadas mais superficiais da mucosa, com a base avermelhada e pseudomembrana serofibrinosa; (4) se observa perda do revestimento mucoso já que as áreas eritematosas ou que apresentavam pseudomembrana não foram recuperadas a tempo, gerando aumento da dor, com possível febre, além da necessidade de interrupção do tratamento da neoplasia.<sup>11</sup>

A avaliação clínica da MO se dá através de escalas. Dentre as mais utilizadas temos a da Organização Mundial da Saúde (OMS) que descreve: grau 0- mucosas normais; grau 1- mucosas se apresentam eritematosas; grau 2- úlceras e dificuldade na alimentação sólida; grau 3- úlcera extensa e alimentação de consistência líquida; grau 4- úlcera extensa. Alimentação através de sonda<sup>12</sup>. Já o National Cancer Institute (NCI) descreve outra escala, também bastante utilizada: grau 0- mucosas íntegras; grau 1- mucosas eritematosas; grau 2- úlcera de até 1,5cm no maior diâmetro; grau 3- úlcera maior que 1,5cm; grau 4- presença de múltiplas úlceras maiores que 1,5cm com possíveis focos hemorrágicos e pontos necróticos.<sup>13</sup> Ainda há a escala EORTC, que define como grau 0- mucosas normais; grau 1- eritema na mucosa oral; grau 2- mucosite irregular; grau 3- mucosite confluyente, grau 4- ulceração, necrose e hemorragia.<sup>14</sup>

Quanto ao tratamento da MO, na maioria dos pacientes, acontece de forma paliativa, a fim de aliviar os sintomas. Dentre as opções indicadas para lidar com a MO, temos: agentes antimicrobianos de uso tópico, algumas vitaminas e também alguns enxaguatórios bucais para bochechos. Mas vale ressaltar, que tais opções não apresentam resultados consistentes na melhora do quadro inflamatório dos sintomas.<sup>15,16</sup>

Dentro desse contexto, a terapia com laser de baixa intensidade apresenta efeito anti-inflamatório, analgésico e propriedades que auxiliam na cicatrização, seu mecanismo permite que a luz do laser interaja com os tecidos biológicos, modulando uma série de eventos metabólicos, mediante processos fotofísicos e bioquímicos, transformando a energia da luz depositada pelo laser em energia útil para as células, e em parâmetros adequados, modula o processo inflamatório<sup>17</sup>, reduzindo os sintomas da MO.

Os lasers em baixa intensidade aumentam o metabolismo celular, e estimula a atividade das mitocôndrias, e provocam uma série de eventos biológicos, como a proliferação epitelial; assim como a maturação, locomoção e transformação dos fibroblastos em miofibroblastos; produção de colágeno, elastina e proteoglicanos; revascularização; aumento da atividade fagocitária nos macrófagos, aumento dos linfócito, o que permite reparação tecidual mais rápida. Mas tais eventos dependem do comprimento de onda dos lasers, e tantos outros parâmetros que devem ser ajustados.<sup>18</sup>

Entretanto, infelizmente, quanto aos parâmetros do laser em sua aplicação, os estudos são bastante rasos, não fornecendo informações o bastante para garantir a reprodutibilidade da aplicação do laser. Além disso, também é possível observar bastante divergências nos parâmetros que são fornecidos.

Reolon et al fizeram um estudo com 18 pacientes com MO, a fim de avaliar o impacto do laser em baixa intensidade na qualidade de vida e também na melhora do quadro clínico dos pacientes. A qualidade de vida melhorou, e as mudanças mais significativas aconteceram em torno da dor, deglutição, fala e paladar.<sup>19</sup>

Foi realizado um estudo por Antunes et al, com 94 pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço, a fim de verificar o uso do laser em baixa intensidade como meio preventivo para a MO. O grupo laser mostrou melhores resultados quanto ao não desenvolvimento da MO, quando comparado ao grupo placebo.<sup>20</sup>

É necessário conhecer o que se tem na produção científica referente à fotobiomodulação em Mucosite Oral. A literatura deve ser analisada em relação ao nível de evidência e resultados de ensaios clínicos controlados para a correta tomada de decisão quanto ao tratamento mais adequado. Os custos que envolvem novas propostas de terapia também devem ser desenvolvidos para um

correto planejamento nos serviços de saúde. Diante disso, este trabalho tem como objetivo realizar um mapeamento dos ensaios clínicos randomizados de MO com laserterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, por meio de um estudo bibliométrico. Após o mapeamento, o objetivo foi realizar uma revisão sistemática seguida de metanálise e avaliação da inserção da fotobiomodulação no tratamento da MO nos serviços de saúde, quanto ao seu custo-efetividade.

## **1.2 Análise Bibliométrica**

“O termo bibliometria é utilizado para quantificar os processos de comunicação escrita e, o emprego de indicadores bibliométricos para medir a produção científica.”<sup>21</sup> É um método acessível, com o qual é possível realizar uma análise quantitativa da produção científica sobre um determinado assunto. A bibliometria é uma disciplina das ciências da Biblioteconomia e Informação, com intuito de medir e monitorar a produção científica. Suas aplicações se dão em diversas áreas, como a área da saúde. Esse método, não só nos permite recuperar a informação, como também é um meio para avaliar qualitativamente a atividade científica, permitindo que o pesquisador possa conhecer aquilo que já foi produzido dentro da sua área de estudo. Colabora, ainda, na investigação de alguns aspectos do acervo bibliográfico científico como autoria, temas, citações, fontes de pesquisa, entre outros, auxiliando na identificação do desempenho das pesquisas.<sup>22</sup>

## **1.3 Revisão Sistemática e Metanálise**

Revisão Sistemática (RS), trata-se de uma síntese feita de forma rigorosa, onde todas as pesquisas acerca do tema têm uma questão específica; a pergunta pode ser sobre causa, diagnóstico, prognóstico de um problema de saúde; entretanto, buscam envolver a eficácia de uma intervenção como meio de solução para um determinado problema. A RS difere da revisão tradicional, buscando superar os vieses em todas as etapas, apresentando uma metodologia

mais rigorosa quanto à busca dos trabalhos e seleção; avaliação da relevância e validade desses trabalhos; bem como também da coleta, síntese e interpretação dos dados.<sup>23</sup>

A RS é um método de síntese de evidências que avalia, de forma crítica e criteriosa, e promove a interpretação das pesquisas relevantes que estão disponíveis no acervo bibliográfico científico para uma questão particular, que gera interesse. Tratando-se de um método sistemático onde se vai identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas têm metodologia confiável, rigorosa e passível de auditoria. De modo geral, as análises estatísticas – metanálises-, são inseridas na síntese dos resultados, permitindo que os desfechos avaliados sejam mais precisos.<sup>24</sup>

O processo de avaliação da elegibilidade dos estudos passou por uma etapa de triagem dos mesmos, com leitura do título e resumo, e depois foi feita a leitura do manuscrito em forma de texto completo, para confirmação.

Depois da seleção dos artigos, estes foram avaliados por revisores, com rigor metodológico, como na etapa de triagem, a confirmação da elegibilidade é realizada por uma dupla de revisores, de modo independente, a fim de verificar se métodos e resultados destes são válidos para serem analisados.<sup>23</sup>

Para que se obtenha uma correta e padronizada extração dos dados, é importante agendar um treinamento entre os revisores que participarão da coleta de dados. A elaboração da ficha clínica é fundamental para os resultados. Ela deve permitir que os dados de todas as variáveis consideradas importantes para interpretação e elaboração dos resultados do estudo sejam colhidos.<sup>24</sup>

Metanálise é um procedimento onde métodos estatísticos são empregados, buscando combinar e resumir os resultados de vários estudos já dispostos na literatura científica. Este é utilizado na abordagem quantitativa, frente a estudos que apresentam a mesma questão de investigação, a mesma característica de amostra, lançam mão da mesma intervenção, mensuram da mesma forma os resultados e empregam metodologia semelhante.<sup>25,26</sup>

#### 1.4 Avaliação do custo-efetividade

O constante desenvolvimento de novas tecnologias de saúde como os medicamentos, equipamentos médicos, os exames diagnósticos gera uma necessidade de estudos que analisem esses elementos, uma vez que os gastos com saúde crescem, impactando diretamente nos sistemas de saúde.<sup>27</sup> O que não é diferente com a laserterapia, até mesmo para garantir sua inserção na prática clínica e no rol de procedimentos do Sistema de Saúde do país.

É sempre um ponto a se refletir quando há a necessidade de se optar por uma opção terapêutica, que deve ser guiado pelo conhecimento e habilidade do profissional, mas vale lembrar que hoje outros fatores também interferem no momento de se utilizar uma tecnologia, como aspectos políticos, sociais, culturais e éticos. Sendo de extrema importância e parte econômica também. Além disso, conforme a demanda aumenta para o Sistema Único de Saúde (SUS), os recursos tendem a ir se tornando cada vez mais escassos. Diante disso, é fundamental que tanto o sistema de saúde quanto os profissionais reavaliem tanto os custos quanto benefícios de alternativas terapêuticas, buscando garantir intervenções efetivas.<sup>28</sup>

Como meio de avaliar economicamente as tecnologias em saúde, são empregados métodos de modelos de decisões que vão avaliar o custo e o benefício das estratégias terapêuticas que serão comparadas. Ainda se faz necessário um aprofundar metodologicamente e ampliar o conhecimento com relação aos vários tipos de modelo de decisão disponíveis, bem como sua aplicabilidade na área da saúde.<sup>29</sup>

## 2. JUSTIFICATIVA

A Revisão Sistemática carrega como foco gerar conhecimento com os interessados e compartilhamento deste conhecimento, a partir do que já se tem disponível na literatura científica, de forma a contribuir na utilização de pesquisas relevantes e consistentes, facilitando as tomadas de decisões e mudanças nas formulações de políticas, aprimorando a prática clínica e a prestação de serviços de saúde.

Considerando que a Mucosite Oral é uma complicação bastante frequente nos pacientes que passam por tratamento contra o câncer, e que seu impacto no tratamento se dá de forma negativa, comprometendo o estado de saúde do paciente, bem como sua qualidade de vida, é importante analisar o processo de translação do conhecimento acerca da fotobiomodulação na MO, em busca de um tratamento com protocolos mais eficazes, com melhor custo-efetividade e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

O trabalho foi realizado com foco em Câncer de Cabeça e Pescoço, uma vez que trabalhos disponíveis na literatura científica que relacionam a fotobiomodulação com a MO realizando metanálise e revisão sistemática abrangem todos os tipos de câncer.

Nas buscas prévias para esse trabalho, foi possível observar apenas um trabalho com relação à avaliação do custo-efetividade, mostrando a importância de mais pesquisas serem realizadas acerca do tema.

Além disso, é importante quantificar os estudos na área, verificar o que, como e onde está sendo publicado, a fim de nortear os pesquisadores para novos estudos e impulsionar a prática clínica de maneira segura e acessível.

### **3. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVO GERAL:**

- Elaborar uma Revisão Sistemática da Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço e a fotobiomodulação, seguida de metanálise para avaliação do custo-efetividade.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Realizar estudo bibliométrico acerca do assunto, considerando a produção científica dos últimos 10 anos (2007-2018) dos ensaios clínicos randomizados de tratamento da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
- Realizar Revisão Sistemática e metanálise dos ensaios clínicos randomizados de tratamento da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
- Avaliar o custo-efetividade do tratamento da Mucosite Oral com a fotobiomodulação, quando comparado ao grupo placebo.

## **4. METODOLOGIA**

Este estudo apresenta 3 etapas:

Etapa 1 – Estudo Bibliométrico

Etapa 2 – Revisão Sistemática e Metanálise

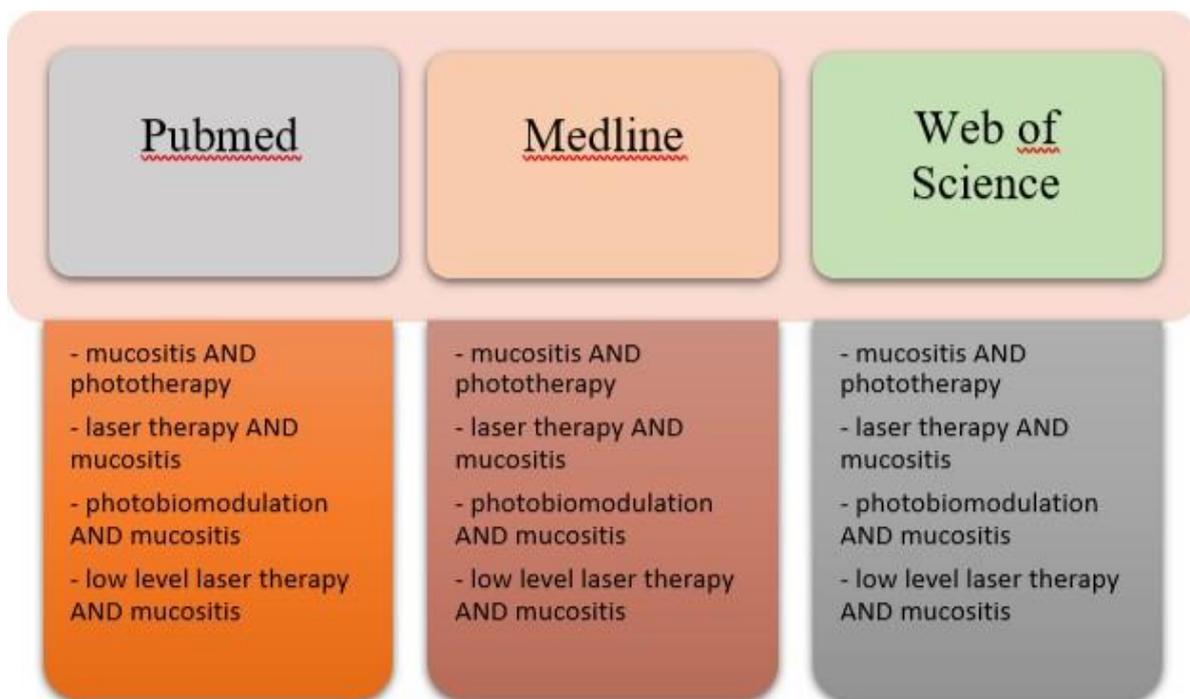
Etapa 3 – Análise do Custo-efetividade

Para a análise bibliométrica, revisão sistemática e metanálise, foram selecionados estudos publicados entre 2007 e 2018. Cada estudo seguiu um critério metodológico que será:

### **4.1. Análise Bibliométrica**

A primeira etapa de análise deste estudo, caracteriza-se como um estudo bibliométrico, com método quantitativo e de natureza descritiva. Foi utilizada como base para a coleta dos artigos sobre tratamento da MO com laser em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, as bases internacionais PubMed, Web of Science e MEDLINE . A escolha dessa base de dados se deu por conta de sua relevância para o meio acadêmico e pela extensão de sua abrangência. Foram utilizados os termos de busca “mucositis” AND “phototherapy”, “laser therapy” AND “mucositis”, “photobiomodulation” AND “mucositis”, e “low level laser therapy” AND “mucositis” . A estratégia de busca se deu através da utilização dos descritores provenientes dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e MESH, sob consulta prévia, conforme indicado na figura 1.

**Figura 01.** Metodologia de busca dos artigos, de acordo com base de dados e descritores.



Para a seleção dos artigos foram propostos os seguintes critérios:

- Critérios de inclusão:

Estudos publicados entre 2007 e 2018, sendo estes do tipo ensaio clínico randomizado. Os pacientes da amostra obrigatoriamente deveriam ter diagnóstico somente de Câncer de Cabeça e Pescoço.

-Critérios de Exclusão:

Estudos que os pacientes receberam como alternativa de tratamento para o câncer algo que não fosse Radioterapia ou Quimioterapia.

Os artigos foram tabulados no Programa Excel®, com uma planilha catalogada com: título do artigo, link no PubMed, Journal, Fator de Impacto, Índice H, Índice G, Número de Citações, Citações/ano, Citações/paper, Citações/autor, Papers/autor, Autores/paper, nome do autor, número de autores,

país dos autores, ano de publicação, objetivo, metodologia, critérios de inclusão, critérios de exclusão, tipo de tratamento ao câncer, parâmetros do laser, resultados, escala de dor utilizada, escala de MO, avaliação de qualidade de vida, grau de mucosite antes da intervenção, grau de mucosite após intervenção, e conclusão. Além dos dados coletados nos artigos, utilizou-se o programa Publish or Perish 6® para informações como número de citações e índice H.

Os dados bibliométricos foram analisados e descritos, segundo os seguintes fatores: número de publicações por periódicos, número de publicações por países, autores com o maior número de produções, rede de colaboração entre os autores, palavras-chaves utilizadas nas publicações.

#### 4.2. Revisão Sistemática e Metanálise

Para a revisão sistemática, foram utilizados os mesmos critérios de busca e seleção do estudo bibliométrico. A partir dos artigos levantados na primeira etapa, realizou-se a seleção conforme os critérios indicados no quadro 1, através da avaliação dos dois revisores para a revisão sistemática.

**Quadro 01.** Variáveis consideradas para elaboração de ficha clínica para extração de dados

<b>Participantes</b>
Número de participantes randomizados por braço de tratamento
Número de perdas de seguimento por braço de tratamento
Idade
Sexo
Histórico de doenças
Comorbidades
Parâmetros clínicos de interesse para a situação clínica (pressão arterial, dados de exames de base, índice de massa corporal, etc)
<b>Intervenções</b>
Descrição da intervenção experimental e controle

Vias de administração (se medicamento), dose ou esquema terapêutico nos braços do estudo
<b>Métodos</b>
Tempo de seguimento por braço de tratamento
Randomização adequada
Alocação sigilosa
Esquema de cegamento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Investigadores</li> <li>• Participantes</li> <li>• Avaliadores de desfecho</li> </ul>
Análise por intenção de tratar
Perdas de seguimento
Interrupção precoce por benefício
<b>Desfechos</b>
Definição de cada desfecho investigado com seu respectivo critério diagnóstico
Unidade de medida (se aplicável)
Para escalas: limite superior e inferior; o quanto a pontuação alta ou baixa representa melhora clínica
<b>Resultados</b>
Para cada desfecho: coleta de variáveis categóricas e/ou numéricas
Subgrupos a serem analisados: número de ventos sobre o total de pacientes em cada braço

Fonte: DIRETRIZES METODOLÓGICAS: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados, 2012.<sup>24</sup>

De acordo com as diretrizes metodológicas para elaboração das revisões sistemáticas,<sup>24</sup> para elaboração da pergunta e seleção dos estudos, é importante a estratégia PICO, que representa um acrônimo para **P**aciente, **I**ntervenção, **C**omparação e **O**utcomes (desfechos). A estratégia do presente trabalho se apresenta no quadro 5.

**Quadro 5:** Estratégia PICO para seleção dos artigos.

<b>Paciente</b>	Com Câncer de Cabeça e Pescoço em tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia
<b>Intervenção</b>	Laserterapia
<b>Comparação</b>	Placebo
<b>Outcomes</b>	Escala de Mucosite Oral WHO (World Health Organization), NCI (National Cancer Institute) e EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

Dessa forma, a pergunta da Revisão Sistemática é: Qual é a efetividade da fotobiomodulação no tratamento da Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço quando comparada ao placebo?

Procurando orientar já uma avaliação crítica da RS e da metanálise, foi utilizado o PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com o objetivo de ajudar, norteando a melhorar a qualidade do relato dos dados da RS e Metanálise.<sup>25</sup> O PRISMA é composto por um checklist com 27 itens e um diagrama de fluxo de seleção de artigos, dividido em quatro fases (ANEXO I).

O presente trabalho tem registro no PROSPERO CRD42018105658 (ANEXO II).

Os artigos da Revisão Sistemática, foram avaliados de acordo com o Rob 2.0 quanto ao risco de viés (ANEXO III).

Dos artigos selecionados na Revisão Sistemática, a fim de permitir uma homogeneidade entre os trabalhos selecionados para que fosse feita a metanálise, foram selecionados apenas os trabalhos que utilizaram a escala da WHO (World Health Organization), NCI (National Cancer Institute), e EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) para avaliar o resultado da interferência. Para a metanálise foram incluídos apenas os trabalhos que utilizaram o placebo simulado no grupo controle e que apresentaram dados dispostos em porcentagem.

Por fim, com o intuito de separar a avaliação da qualidade da evidência da avaliação da força da recomendação, a escala GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) é utilizada, podendo ser classificado como alta, moderada, baixa ou de muito baixa qualidade.<sup>24</sup>

O delineamento do estudo indica muito sobre a qualidade da evidência, mas outros critérios também podem ser considerados quanto à qualidade inicial da evidência (quadro 02), os fatores que diminuem a qualidade da evidência (quadro 03) e os fatores que elevam a qualidade da evidência (quadro 04).

**Quadro 02.** Fatores relacionados à qualidade inicial da evidência.

Tipo de estudo	Qualidade da evidência inicialmente
Estudos randomizados	Alta qualidade
Estudo observacional	Baixa

Fonte: DIRETRIZES METODOLÓGICAS: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.<sup>24</sup>

**Quadro 03.** Fatores que diminuem a qualidade da evidência.

Tópico	Definição
Limitação Metodológica	-Randomização inadequada -Ausência de cegamento -Análise por intenção de tratar -Perdas de seguimento -Interrupção precoce por benefícios
Inconsistência	Heterogeneidade entre os estudos, evidenciada preferencialmente pelo teste da porcentagem de inconsistência de Higgs
Evidência indireta	A questão sendo abordada não é respondida diretamente e pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparadores ou nos desfechos.
Imprecisão	Intervalos de confiança largos, ou seja, há imprecisão quanto ao verdadeiro efeito da intervenção

Viés de publicação	Tendência de serem publicados estudos com resultados positivos, principalmente no idioma inglês, em revistas indexadas no MEDLINE. Disponibilidade e exclusividade de estudos pequenos é indício de maior risco de viés de publicação.
--------------------	--

Fonte: DIRETRIZES METODOLÓGICAS: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.<sup>24</sup>

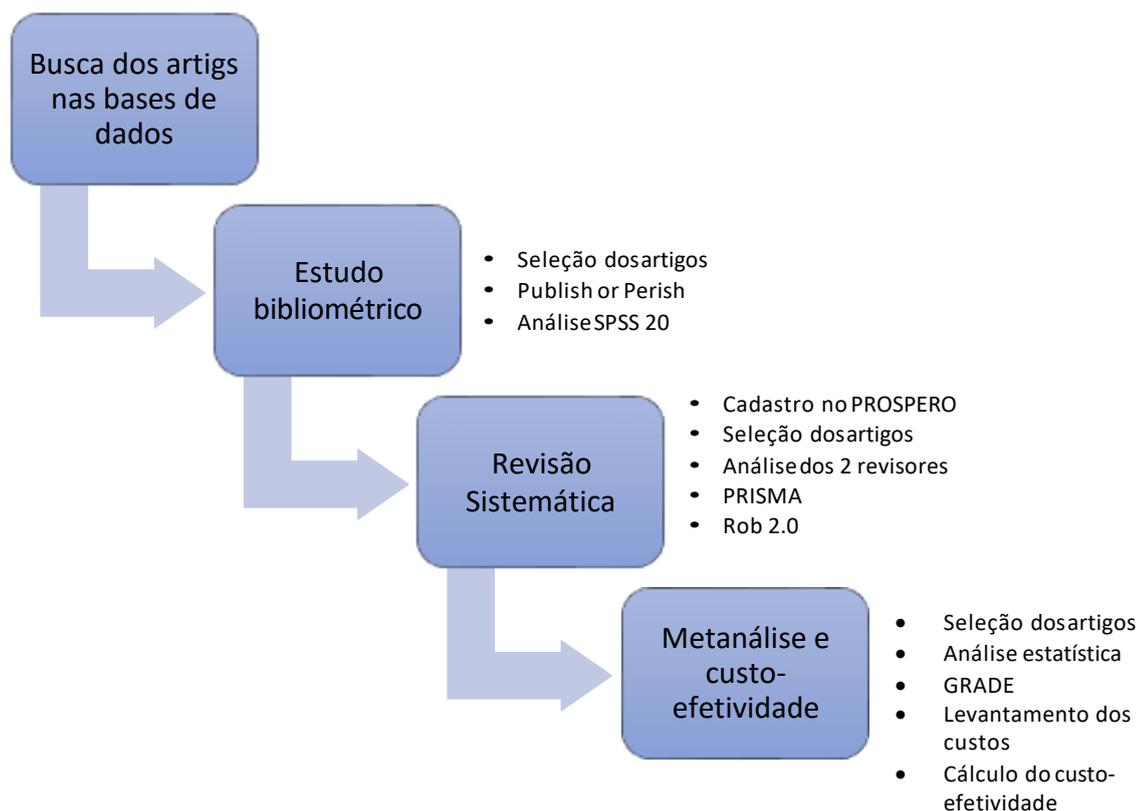
**Quadro 04.** Fatores que elevam a qualidade da evidência.

<b>Tópico</b>	<b>Definição</b>
Grande magnitude do efeito	Quando a magnitude da estimativa de efeito é muito grande fica mais difícil atribuir aos potenciais confundidores todo o efeito observado.
As potenciais variáveis de confusão levam a subestimação do efeito	Há situações em que as variáveis de confusão e outros vieses operam no sentido de reduzir a estimativa de efeito.
Gradiente dose-resposta	A presença de gradiente dose-resposta aumenta nossa confiança nas estimativas de estudos observacionais.

Fonte: DIRETRIZES METODOLÓGICAS: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.<sup>24</sup>

Todo o estudo segue um fluxograma, para a seleção dos estudos e análise, conforme indica a Figura 2.

**Figura 02.** Fluxograma do estudo



#### **4.3. Avaliação do custo-efetividade**

O custo-efetividade estabelece se um tratamento deve ou não ser implementado como medida terapêutica, sendo calculado pela diferença entre o custo de duas intervenções propostas como tratamento dividido pela diferença entre suas consequências (efetividade).<sup>30</sup> A figura 3 apresenta o Cálculo de Custo-Efetividade.

**Figura 03.** Modelo do Cálculo de Custo – Efetividade.

<b>Tipo de Análise</b>	<b>Medida de Custo</b>	<b>Medida de Desfecho</b>	<b>Medida de Resultado</b>
Custo-Efetividade	Valor Monetário	Grau de MO <3	R\$/medida de desfecho ganha $[(C1 - C2) / (Q1 - Q2)]$ C1- custo grupo laser C2- custo grupo controle Q1- desfecho grupo laser Q2- desfecho grupo controle

Fonte: Adaptado de Drummond et al. (2015)<sup>31</sup>

Na figura 4, estão descritos todos os critérios de Medidas de Efetividade geralmente utilizados nos estudos que abordam a Avaliação Econômica.

**Figura 04.** Medidas de efetividade utilizadas em estudos de Avaliação Econômica.

<b>Análise de Custo-Efetividade</b>
<b>Medidas de efetividade utilizadas em estudos de Avaliação Econômica</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dias sem sintomas;</li> <li>• Redução de taxa de recidiva;</li> <li>• N° de doentes efetivamente tratados;</li> <li>• Proporção de doentes sem necessidade de dispositivos de apoio;</li> <li>• Efeitos adversos gastropáticos evitados;</li> <li>• Consumo de terapêuticas concomitantes.</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Rascati (2009)<sup>32</sup>

Os custos foram baseados nos dados apresentados pelas operadoras de saúde no Brasil e no trabalho de Antunes et al.<sup>33</sup>. O tratamento considerou custos hospitalares relacionados à realidade brasileira, seguindo as informações do TUSS (Terminologia Unificada da Saúde Suplementar - Procedimentos Médicos), com o código e descrição: 30202159 - LASERTERAPIA PARA O

## TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL / OROFARINGE, POR SESSÃO.

Considerou-se uma média de 5 sessões por semana, com 6 semanas de tratamento com o laser, de acordo com o que foi observado nos estudos de referência. O custo hospitalar foi obtido no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH-SUS) (DATASUS. Internações hospitalares no SUS - por local de internação. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>.)

A fim de padronizar a avaliação econômica utilizam-se *checklists* disponíveis para relato de investigações, elaborados pela comunidade científica. Um deles é o *Padrões Consolidados para o Relato de Avaliações Econômicas da Saúde (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards - CHEERS)*, que é específico para o relato de estudos de avaliação econômica<sup>34</sup>, conforme apresentado no Quadro 05.

**Quadro 05.** Roteiro CHEERS: itens para incluir ao relatar avaliações econômicas de intervenções da saúde.

<b>Seção/ Item</b>	<b>Item n°</b>	<b>Recomendação</b>	<b>Relatado na página n°/linha n°</b>
<b>Título e Resumo</b>			
Título	1	Identificar o estudo como uma avaliação econômica, ou usar termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descrever as intervenções sob comparação.	
Resumo	2	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso-base e as análises de incerteza) e conclusões.	
<b>Introdução</b>			
Antecedentes e objetivos	3	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou decisões práticas.	
<b>Métodos</b>			
População-alvo e subgrupos	4	Descrever as características da população do caso-base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos.	
Contexto e localização	5	Determinar os aspectos relevantes do(s) sistema(s)	

		no(s) qual(is) a(s) decisão(ões) precisa(m) ser feita(s)	
Perspectiva do estudo	6	Descrever a perspectiva do estudo e relacioná-la aos custos a serem avaliados.	
Comparadores	7	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e relatar por que elas foram escolhidas.	
Horizonte temporal	8	Relatar o(s) horizonte(s) temporal(is) pelo(s) qual(is) os custos e consequências estão sendo avaliados e dizer por que ele(s) é (são) apropriado(s).	
Taxa de desconto	9	Relatar a escolha da(s) taxa(s) de desconto usada(s) para custos e desfechos e dizer por que ela(s) é (são) apropriada(s).	
Escolha do desfecho de saúde	10	Descrever quais desfechos foram usados como a(s) medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	
Mensuração da efetividade	11 a	Estimativas baseadas em estudo único: Descrever de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e por que o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade.	
	11 b	Estimativas baseadas em síntese: Descrever de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para	

		síntese dos dados clínicos de efetividade.	
Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	12	Se aplicável, descrever as abordagens usadas para extrair preferências para resultados.	
Estimando recursos e custos	13 a	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade. Avaliação econômica baseada em modelo:	
	13 b	Descrever as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados como estados de saúde do modelo. Descrever os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descrever qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade	
Moeda, data dos preços e conversão	14	Relatar as datas das quantidades dos recursos estimados e das unidades de custos. Descrever os métodos para ajustar as estimativas	

		das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descrever os métodos para converter custos a uma moeda comum base e a taxa de câmbio.	
Escolha do modelo	15	Descrever – e dar razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornecer uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada.	
Pressupostos	16	Descrever todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão.	
Métodos analíticos	17	Descrever todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação. Isto pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com heterogeneidade da população e incerteza	
<b>Resultados</b>			
Parâmetros do estudo	18	Relatar os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relatar as razões ou fontes para as distribuições usadas para	

		representar a incerteza quando apropriada. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado.	
Custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relatar os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relatar as razões de custo-efetividade incrementais.	
Caracterizando a incerteza	20 a	Avaliação econômica baseada em estudo único: Descrever os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental, e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como taxa de desconto e perspectiva do estudo). Avaliação econômica	
	20 b	baseada em modelo: Descrever os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos, e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e pressupostos.	
Caracterizando a heterogeneidade	21	Se aplicável, relatar diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações	

		entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação.	
Discussão			
Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	22	Sumarizar os achados-chave do estudo e descrever como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discutir as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento atual.	
Outro			
Fonte de financiamento	23	Descrever como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução, e relato da análise. Descrever outras fontes não monetárias.	
Conflito de interesse	24	Descrever qualquer potencial para conflito de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potencial conflito de interesse, recomenda-se que os autores cumpram as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos (International Committee of Medical Journal Editors recommendations)	

Fonte: Adaptado de Silva, E.V. et al. (2017)<sup>34</sup>

## **5. ANÁLISE DOS DADOS**

Para análise dos dados bibliométricos, aplicou-se o uso do software VOSviewer 1.6.8 (Netherlands) baseada na análise do corpo dos textos, autores e palavras-chave e o pacote estatístico SPSS 23.0 (IBM Corporation) para estatística descritiva dos dados. A meta-análise do risco relativo foi realizada baseada nos resultados dicotômicos selecionados. A heterogeneidade entre os estudos foi calculada usando as estatísticas  $I^2$  e a análise adotou o modelo de efeitos fixos no presente estudo. Os resultados foram descritos com o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os cálculos foram realizados usando o software R (The R Foundation for Statistical Computing, Austria). Para todas as análises o nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$ .

## 6. RESULTADOS

Os resultados da presente dissertação serão apresentados em forma de resultados de artigos, sendo eles:

**Artigo 1** - Estudo Bibliométrico acerca da Laserterapia na Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço: uma análise de 2007 a 2018.

**Artigo 2** - Laser em baixa intensidade na Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço : uma Revisão Sistemática

**Artigo 3** - Fotobiomodulação e Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço: metanálise para custo-efetividade

### **Artigo 1. Estudo Bibliométrico acerca da Laserterapia na Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço : uma análise de 2007 a 2018.**

Após a busca bibliográfica seguindo o tema e conteúdo definido, foram selecionados os artigos perante os critérios pré-estabelecidos e os dados foram tabulados. Foram incluídos 13 artigos para a análise bibliométrica. A busca inicial levantou 991 artigos, foram selecionados os ensaios clínicos randomizados, publicados de 2007 a 2018, com pacientes que apresentassem Câncer de Cabeça e Pescoço. Seguindo tais critérios, 13 artigos foram incluídos. A tabela 1 apresenta as características dos estudos selecionados, segundo o ano de publicação, journal, fator de impacto e citações por ano.

**Tabela 1.** Estudos selecionados, segundo ano de publicação, journal, fator de impacto e citações.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Journal</b>	<b>FI (JCR)</b>	<b>Citações</b>	<b>Citações por ano</b>
Antunes HS et al	2017	Oral Oncol.	4.794	35	7.00
Gautam AP et al.	2015	J Photochem Photobiol B.	2.673	6	3.00
Angelica F Oton-Leite et al.	2015	Lasers Surg Med.	2.312	18	9.00
Antunes HS et al.	2013	Radiother Oncol.	4.328	37	9.25
Gautam AP et al.	2012	Support Care Cancer.	2.698	47	11.75
Gautam AP et al.	2012	Radiother Oncol..	4.328	53	10.60
Gautam AP et al.	2012	Oral Oncol.	4.794	35	7.00
Gouvea LA et al	2012	Int J Radiat Oncol Biol Phys..	5.554	48	9.60
Angelica F Oton-Leite et al.	2012	Spec Care Dentist.	1.133	24	6.00
Carvalho PA et al	2011	Oral Oncol.	4.794	61	10.17
Zanin T et al	2010	Lasers Surg Med.	1.680	49	7.00
Simoes A et al	2009	Lasers Surg Med.	2.312	76	9.50
Arora H et al	2008	Oral Surg Oral Med	1.718	116	12.89

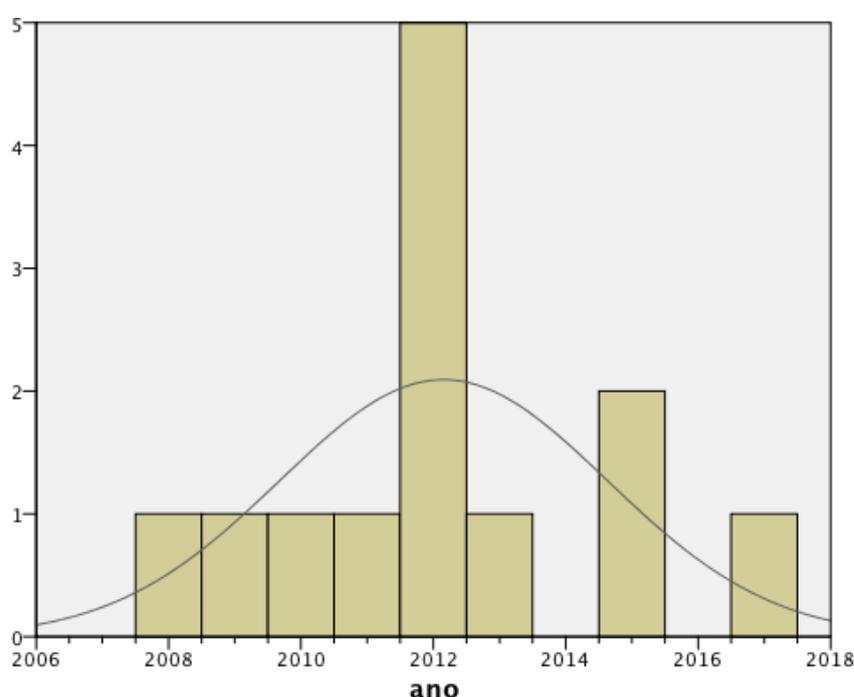
De acordo com a Tabela 1, o ano que apresentou maior número de publicações de ensaios clínicos randomizados relacionando a fotobiomodulação com a Mucosite oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço foi 2012.

O estudo de Arora et al teve o maior número de citação geral e por anos, possivelmente pelos parâmetros dosimétricos utilizados, especialmente o comprimento de onda 632,8nm, e também pelos seus resultados positivos na diminuição da dor vista em seu estudo.

Vale destacar também que o estudo de Antunes et al, apesar de ser o mais recente, apresentou bastante citação, se comparado a outros artigos mais antigos.

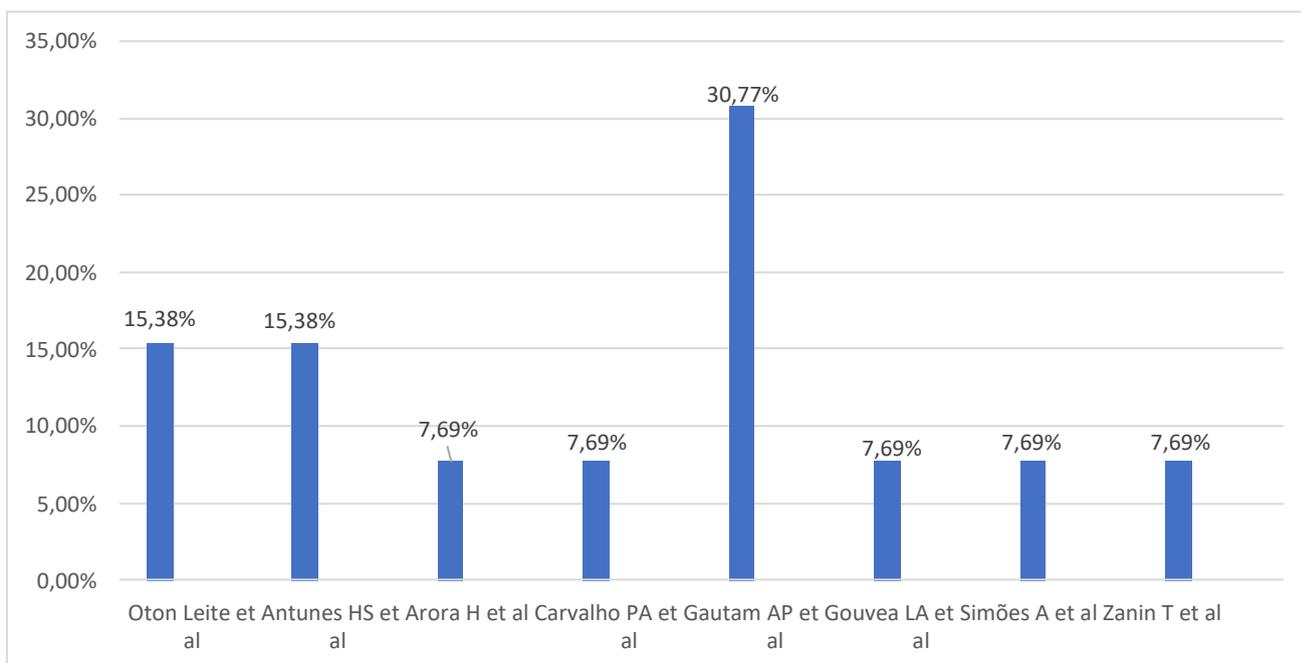
De acordo com a Figura 5, podemos observar que o primeiro ensaio clínico randomizado dentro do período de 2007 a 2018 foi publicado em 2008. Nos anos em que há publicação, há apenas um trabalho, exceto em 2015 onde observamos dois trabalhos, e 2012 apresentando-se como o ano em que há o maior número de publicações, com 5 estudos.

**Figura 5.** Distribuição das publicações dos ensaios clínicos no período de 2006 a 2018.



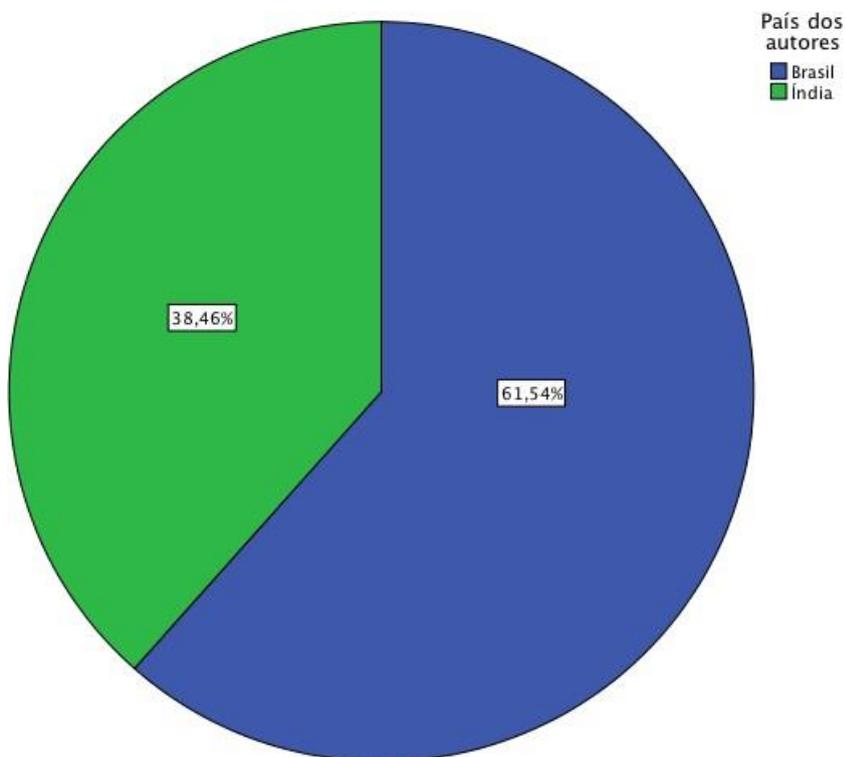
A Figura 6 nos mostra o número de publicações por autores. Podemos observar que o grupo de autores da Índia de Gautam AP et al são os que mais publicam, com 4 trabalhos incluídos.<sup>35,36,37,38</sup> Seguido dos autores brasileiros Oton-Leite et al e Antunes HS et al, ambos com 2 trabalhos.<sup>39,40</sup> Os demais autores se equiparam em número de publicações, com apenas 1 estudo cada um.

**Figura 6.** Porcentagem de publicações por autores.



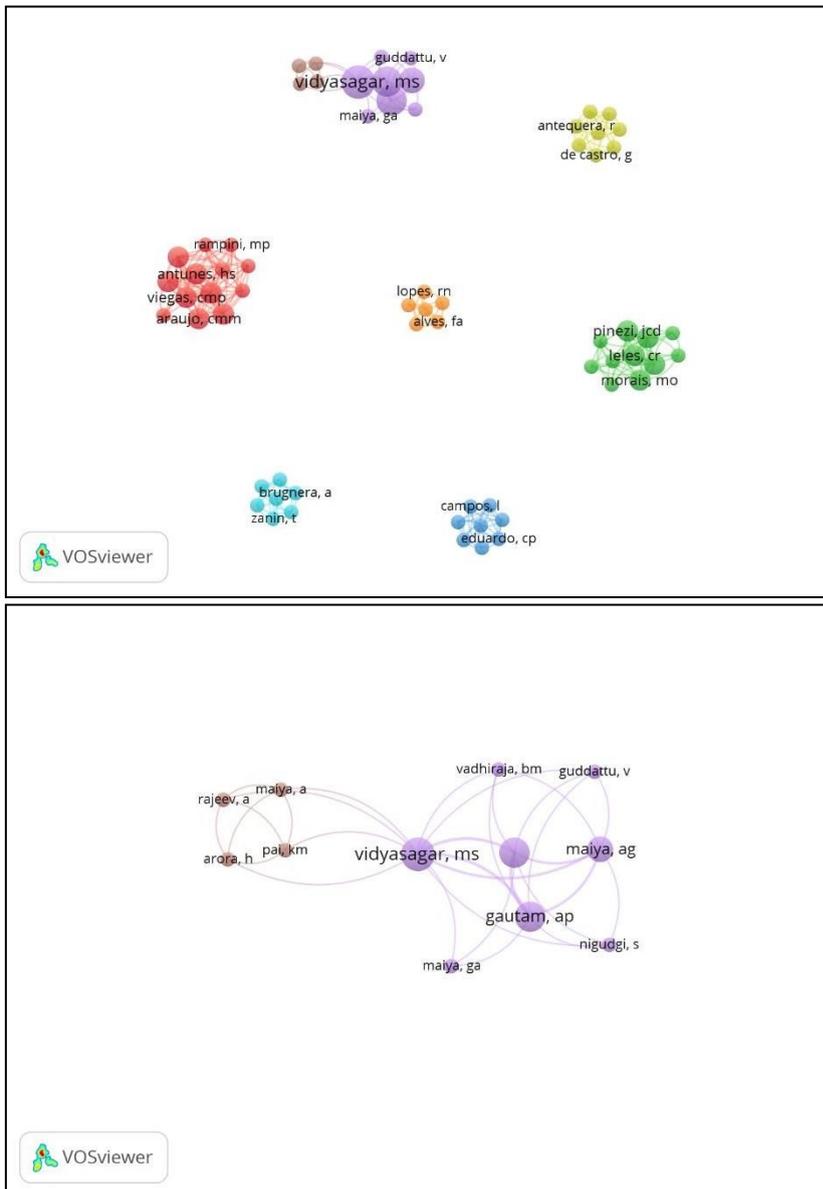
No período de 2007 a 2018, quanto aos ensaios clínicos randomizados, os países que publicaram foram Brasil e Índia, e entre eles, o Brasil apresenta porcentagem superior quanto às publicações, mostrando maior interesse pelo tema, conforme nos mostra a figura 7.

**Figura 7.** Porcentagem do número de publicações por país.



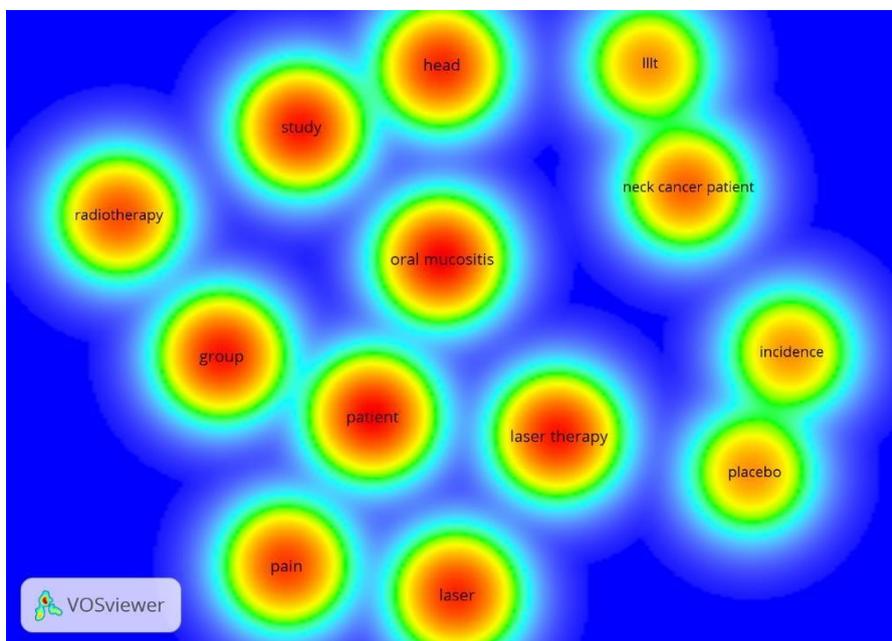
Dos 13 estudos incluídos, podemos observar que apenas dois grupos de autores colaboram entre si, conforme podemos observar na figura 8.

**Figura 8.** Representação da rede de colaboração dos autores.



Dentre as palavras-chave mais utilizadas nos estudos, podemos destacar “laser therapy”, “oral mucositis”, e “patient”, conforme podemos observar na figura 9.

**Figura 9.** Palavras-chave mais utilizadas nos estudos.



Já com relação a relevância das palavras-chave, podemos destacar “patient”, e “oral mucositis” que se apresentam com maior relevância, enquanto “neck cancer patient” se apresenta com menor relevância.(Quadro 6)

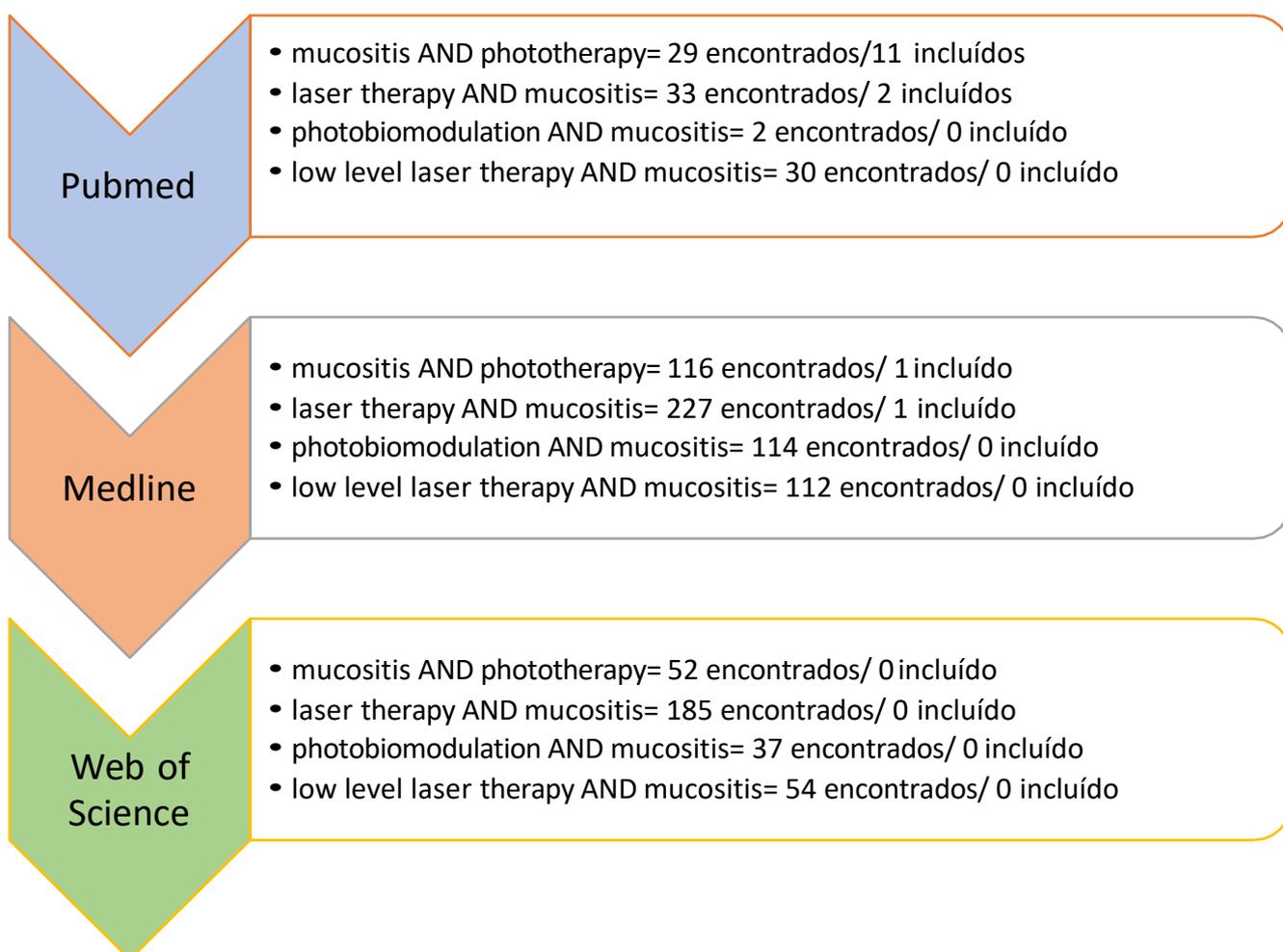
**Quadro 6 .** Relevância das palavras-chave nos estudos.

Term	Occurrences	Relevance ▾
patient	13	1.24
oral mucositis	13	1.24
placebo	6	1.10
incidence	6	1.10
study	12	1.10
radiotherapy	9	1.08
group	12	1.06
laser therapy	12	0.96
pain	10	0.92
laser	11	0.90
head	11	0.87
illt	6	0.73
neck cancer patient	8	0.71

## **Artigo 2. Laser em baixa intensidade na Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço : uma Revisão Sistemática**

O levantamento inicial por meio das palavras-chave, nas bases de dados, indicou 991 estudos. Após leitura de título e resumo, foram selecionados 15 artigos que se enquadravam nos critérios de inclusão, conforme mostra a figura 10. No entanto, foram selecionados apenas os estudos clínicos randomizados, por apresentarem maior nível de evidência. Posteriormente, com a análise dos 2 revisores treinados, 13 artigos foram incluídos no presente estudo. A exclusão de dois estudos se deu por randomização inadequada.

**Figura 10.** Fluxograma de seleção dos artigos.



Os artigos foram dispostos em uma tabela (Tabela 2), constando os autores, país dos autores, ano de publicação, o número de pacientes que passaram pelo estudo, a terapia antineoplásica relacionada, o tipo de aparelho de laser, a densidade de energia, a escala de avaliação da mucosite oral e o tempo de tratamento.

Conforme foi observado nos estudos incluídos neste trabalho, a exposição radiante mais utilizada foi de 4,0J/cm<sup>2</sup> (15,3%).

Quanto ao comprimento de onda, 7 estudos eram 660nm, 5 estudos eram 632,8nm e apenas 1 estudo foi 685nm.

Dos estudos analisados, 6 realizaram a aplicação do laser de maneira profilática, 1 estudo realizou a aplicação de forma terapêutica, e 6 estudos realizaram a aplicação do laser tanto para tratamento quanto para prevenção da MO.

Tanto a escala para avaliação da MO da WHO e NCI foram utilizadas em 9 trabalhos. A escala da WHO considera: mucosite grau zero quando apresenta mucosas normais; grau 1 quando as mucosas se apresentarem eritematosas; grau 2- úlceras e dificuldade na alimentação sólida; mucosite grau 3-úlceras extensas e alimentação do paciente é de consistência líquida; mucosite grau 4- o paciente além da úlcera faz somente alimentação líquida através de sonda.<sup>14-16</sup> Já a escala NCI considera grau zero as mucosas íntegras, enquanto em grau 1 as mucosas são eritematosas, no grau 2 há úlcera até 1,5 cm no maior diâmetro, no grau 3 há úlcera maior que 1,5 cm de diâmetro ou coalescentes, no grau 4 presença de úlceras múltiplas maiores que 1,5 cm de diâmetro, possíveis focos hemorrágicos e pontos necróticos.<sup>9,41</sup>

Avaliando o risco de viés dos estudos, a tabela 3 e figura 11 demonstram o risco de vieses individualmente em cada estudo, para cada domínio considerado na avaliação do risco, pela ferramenta da colaboração Cochrane. Os critérios de avaliação estão descritos no anexo III.

**Tabela 2.** Artigos incluídos na Revisão Sistemática.

Autores	País	Ano	Nº de Pacientes	Terapia antineoplásica	Tipo de laser	Exposição Radiante(J/cm <sup>2</sup> )	Comprimento de Onda(nm)	Energia por ponto (J)	Tamanho do spot laser (cm <sup>2</sup> )	Potência (mW)	Escala de MO	Tempo de tratamento com laser	Periodicidade
Antunes et al.	Brasil	2017	94	radioterapia	InGaAIP	4,0	660	1,0	0,24	100	NCI	45,7 dias em média	5 dias consecutivos por semana
Oton-Leite et al.	Brasil	2015	30	quimioterapia e radioterapia	InGaAIP	6,2	660	0,24	0.04	25	WHO e NCI	7 semanas	3 vezes por semana
Gautam et al.	India	2015	46	radioterapia	He-Ne	3,0	632,8	---	1,0	24	EORTC	7 semanas	5 vezes por semana
Antunes et al.	Brasil	2013	94	quimioterapia e radioterapia	Gálio-alumínio-arsênio	4,0	660	1,0	0.24	100	WHO e NCI	---	5 dias consecutivos por semana
Oton-Leite et al.	Brasil	2012	60	radioterapia	InGaAIP	2,0	685	0.8	0,028	35	WHO e NCI	5 dias consecutivos	Diariamente
Gautam et al.	India	2012	220	quimioterapia e radioterapia	He-Ne	---	632,8	3,0	1,0	24	EORTC	7 semanas	5 vezes por semana
Gautam et al.	Índia	2012	221	quimioterapia e radioterapia	He-Ne	---	632,8	3,0	1,0	24	EORTC	7 semanas	5 vezes por semana
Gouvea et al.	Brasil	2012	74	quimioterapia e radioterapia	Gálio-alumínio-arsênio	2,5	660	0.1	0,4	10	NCI	6 semanas	5 dias consecutivos por semana
Gautam et al.	Índia	2012	121	quimiorradioterapia	He-Ne	---	632,8	3,5	0,06	24	EORTC	7 semanas	5 vezes por semana
Carvalho et al.	Brasil	2011	70	quimioterapia e radioterapia	Gálio-alumínio-arsênio	G1=3,8 e G2=1,3	660	---	G1 e G2= 0,4	G1 =15 e G2= 5	WHO e NCI	7 semanas	5 dias consecutivos por semana
Zanin et al.	Brasil	2010	72	quimioterapia e radioterapia	InGaAIP	---	660	2,0	0,02	30	NCI	7 semanas	2 vezes por semana
Simoes et al.	Brasil	2009	39	radioterapia associada ou não à quimioterapia	InGaAIP	6,0	660	0.24	0,036	40	NCI	3 semanas	3 vezes por semana
Arora et al.	Índia	2007	24	radioterapia	He-Ne	1,8	632,8	---	---	10	EORTC	7 semanas	5 vezes por semana

**Tabela 3.** Risco de vieses individual dos treze estudos selecionados para a revisão sistemática, para cada domínio de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.

Risco de viés							
	Geração da sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfechos	Desfechos incompletos (perdas)	Relato seletivo de desfecho	Outros vieses
Antunes HS, 2013	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Arora BDSH, 2008	ALTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	INCERTO
Carvalho PAG, 2011	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	BAIXO	BAIXO
Gautam AP, 2012	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	BAIXO
Gautam AP, 2012	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Gautam AP, 2012	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Gautam AP, 2015	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Gouvea A, 2012	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Oton Leite A, 2012	INCERTO	INCERTO	ALTO	INCERTO	BAIXO	ALTO	INCERTO
Oton Leite A, 2015	INCERTO	INCERTO	INCERTO	INCERTO	BAIXO	ALTO	INCERTO
Antunes HS, 2017	INCERTO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO
Simões A, 2009	ALTO	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	ALTO	INCERTO
Zanin T, 2010	INCERTO	INCERTO	ALTO	ALTO	INCERTO	ALTO	INCERTO

**Figura 11.** Risco de vieses individual dos treze estudos selecionados para a revisão sistemática, para cada domínio de avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane.

Estudo	Geração da sequência aleatória	Ocultação de alocação	Cegamento de participantes e profissionais	Cegamento de avaliadores de desfechos	Desfechos incompletos	Relato Seletivo de desfecho	Outros vieses
Antunes HS, 2013	?	?	+	+	+	+	+
Arora BDSH,	-	?	?	?	+	+	?
Carvalho PAG, 2011	+	+	+	+	?	+	+
Gautam AP, 2012	+	+	+	+	+	-	+
Gautam AP, 2012	+	+	+	+	+	+	+
Gautam AP, 2015	+	+	+	+	+	+	+
Gouvea A, 2012	+	+	+	+	+	+	+
Olton Leite A, 2012	?	?	-	?	+	-	?
Olton Leite A, 2015	?	?	?	?	+	-	?
Antunes HS, 2017	?	?	+	+	+	+	+
Simões A, 2009	-	?	-	-	?	-	?
Zanin T, 2010	?	?	-	-	?	-	?

 baixo risco de viés	 risco de viés incerto	 alto risco de viés
---	---	--

### **Artigo 3. Fotobiomodulação e Mucosite Oral em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço: metanálise para custo-efetividade**

A busca inicial levantou 991 artigos, sendo estes ensaios clínicos randomizados, publicados de 2007 a 2018, onde foram encontrados 15 artigos, e após avaliação de 2 revisores, 13 foram selecionados para a revisão sistemática feita previamente. Destes, 7 artigos responderam aos critérios de inclusão para a metanálise: dados de grau de MO representados em porcentagem, e grupo controle placebo. Entretanto 1 trabalho de Antunes et al. foi excluído por usar a mesma amostra de outro estudo, totalizando assim 6 estudos na metanálise.

#### **Qualidade da evidência- GRADE**

Os artigos incluídos neste estudo passaram por uma avaliação quanto à qualidade da evidência. Desse modo, de acordo com o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Developing and Evaluation), podemos observar na tabela 4, a qualidade da evidência de cada estudo incluído.

**Tabela 4.** Avaliação da qualidade da evidência dos estudos

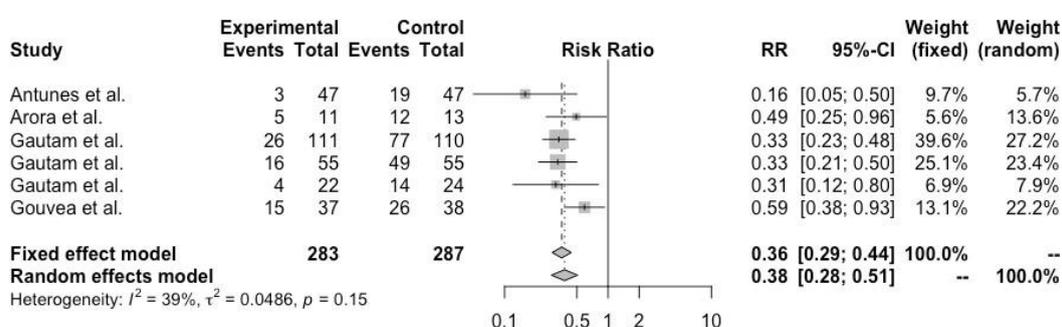
Estudo/ Autor	Qualidade da Evidência
Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. (Antunes, 2017)	 <p style="text-align: center;">moderado</p>
Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy- induced oral mucositis in oral cancer patients. (Arora, 2008)	 <p style="text-align: center;">moderado</p>
Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. (Gautam, 2012)	 <p style="text-align: center;">alto</p>
Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial (Gautam, 2012)	 <p style="text-align: center;">alto</p>
Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. (Gautam, 2015)	 <p style="text-align: center;">alto</p>
Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. (Gouvea, 2012)	 <p style="text-align: center;">alto</p>

Foi possível observar que apenas 2 estudos apresentaram um grau de qualidade da evidência moderado, e os outros 4 estudos apresentaram alto grau de qualidade da evidência. Os estudos com grau de qualidade de evidência moderado foram assim atribuídos por conta de randomização e cegamento, não tão bem descritos e assegurados na metodologia.

## Efeito do laser em baixa intensidade na Mucosite Oral

No total, com os seis trabalhos incluídos nesta metanálise, este estudo avaliou 570 pacientes. De acordo com a Figura 12, podemos ver que 283 pacientes estavam no grupo experimental, enquanto 287 estavam no grupo controle. Estes pacientes foram separados ainda quanto ao evento, neste caso, aqueles que apresentaram MO grau  $\geq 3$ .

**Figura 12.** Forest plot com os dados dos estudos da metanálise



Para esta análise considerou-se como medida desfecho o risco relativo. O risco relativo analisa a probabilidade de um evento ocorrer no grupo exposto contra o grupo controle. Os 6 estudos foram agrupados para a metanálise. O forest plot (Figura 12) descreve a metanálise ponderada do risco relativo de desenvolver mucosite com grau maior ou igual a 3. Observou-se heterogeneidade não significativa entre os estudos ( $I^2 = 39\%$ ;  $p = 0.15$ ) e foi observada diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com laser e o grupo placebo, o RR total foi de 0,36 (IC95% = 0,29-0,44). A metanálise demonstrou que os grupos tratados com laser apresentaram menor risco de desenvolver lesões classificadas com grau maior ou igual a 3.

Quanto ao risco relativo analisado separadamente para cada estudo, essa razão variou de 0,16 até 0,59. Ou seja, em todos os estudos foi possível perceber que o grupo laser tem menor risco de desenvolver MO  $\geq 3$ , estatisticamente significativa. Demonstrando efetividade do tratamento para os casos de mucosite em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

## Custo-efetividade

Para análise do custo-efetividade, considerou-se como efetividade o número de casos evitados ( $MO < 3$ ).

Foram consideradas 6 semanas (1º bloco de semanas) de tratamento com laser a partir de uma média do tempo de aplicação estabelecidos nos trabalhos incluídos na metanálise, que tende a corresponder ao período da quimioterapia e radioterapia, e outras 6 semanas para análise comparativa (2º bloco de semanas), que se refere aos casos  $\geq 3$  de MO que necessitariam de cuidados hospitalares. Assim, os custos foram calculados para um total de 12 semanas, considerando também os gastos com a hospitalização.

De acordo com o que se pode observar dentro das 6 semanas de tratamento com o laser (1º bloco de semanas), dentro do Grupo Laser (GL), 214 dos 283 pacientes não desenvolveram grau de  $MO \geq 3$ , sendo assim, pela razão  $GL = 214/283 = 0,75$ , pode-se dizer que no grupo laser 75% dos pacientes apresentaram um grau de  $MO < 3$ . Enquanto no grupo controle, dos 287 pacientes 90 pacientes não desenvolveram grau de  $MO \geq 3$ , e pela razão  $GC = 90/287 = 0,31$ , pode-se dizer que no grupo controle 31% dos pacientes apresentaram um grau de  $MO < 3$ .

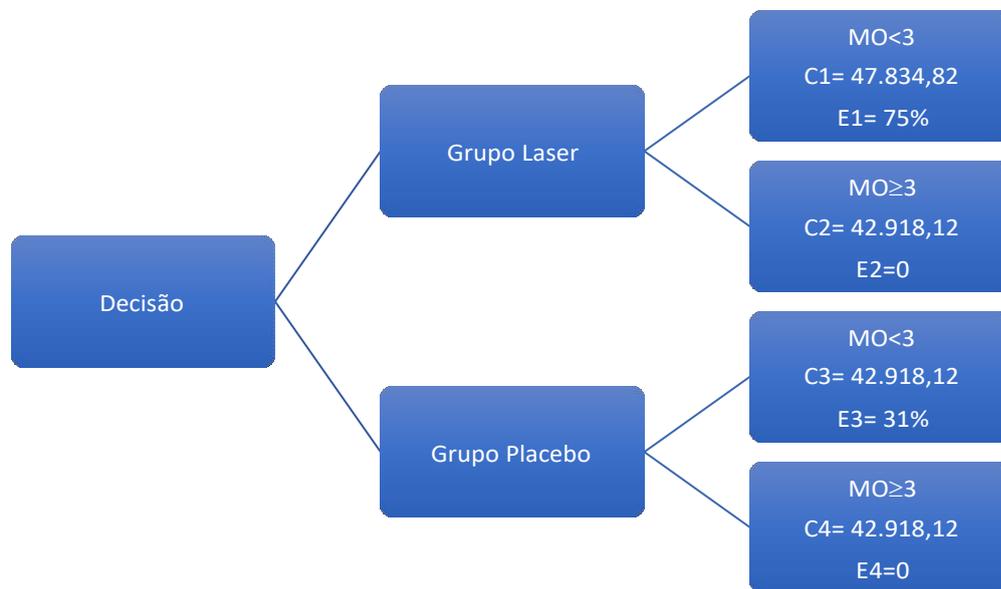
A tabela 5 descreve os custos por pacientes e também por grupo dentro da amostra, sendo que o custo total em 12 semanas para o GL é de 16.498.604,38 reais e para o GC é de 20.772.370,04 reais. O tratamento com laser custa por paciente 4.916,70 reais por paciente nas 6 semanas.

**Tabela 5.** Descrição dos custos por pacientes e N de cada grupo, no período de 6 e 12 semanas.

	Grupo laser	Grupo placebo
Hospitalização	42.918,12 (por paciente)	42.918,12 (por paciente)
Intervenção	4.916,70 (por paciente)	
<b>Total por paciente</b>	<b>47.834,82 (por paciente)</b>	<b>42.918,12 (por paciente)</b>
6 semanas	13.537.254,10	12.317.500,40
12 semanas	2.961.350,28	8.454.869,64
	246,779,19/sem	704,572,47/sem
<b>Total N geral</b>	<b>16.498.604,38</b>	<b>20.772.370,04</b>

A RCEI, isto é, o custo incremental por unidade de benefício obtido, foi calculada para os dois grupos estudados o desfecho: graus de mucosite  $MO < 3$ , para o grupo laser foi calculada a RCEI para  $MO \geq 3$  evitada. Considerando o custo de 4.916,70 reais por paciente para o tratamento com fotobiomodulação 75% (n=214) casos evitados (benefício obtido) .

**Figura 13.** Modelo de análise de decisão para grupo laser e placebo.



Na figura 13, através do modelo de análise de decisão, pode-se observar tanto pro grupo laser quanto pro grupo placebo o custo do 1º bloco de semanas (C1 e C3) e a efetividade no mesmo período (E1 e E3). Assim como no 2º bloco de semanas o custo (C2 e C4) e a efetividade (E2 e E4), considerando como efetividade os casos com  $MO < 3$ .

No quadro 6 é possível observar o custo incremental e a efetividade incremental

Assim, o custo incremental foi calculado considerando o custo de cada tratamento e a porcentagem de sucesso de cada tratamento, gerando uma razão. O resultado nos dá o quanto custou a mais o tratamento com laser por casos evitados em relação ao placebo. De fato, o laser custa um pouco mais que o grupo placebo, com custo incremental de 3.687,53 reais.

Já a efetividade incremental nos mostra o quanto o laser foi mais efetivo em relação ao grupo placebo. O laser se mostrou consideravelmente mais efetivo, com efetividade incremental de 132,2.

Com esses dados, dividindo o custo incremental pela efetividade incremental, pode-se perceber que o tratamento com laser custa 27,89 reais por casos evitados.

**Quadro 6.** Quadro de análise do custo-efetividade, segundo o custo e efetividade incremental do Grupo Laser e Grupo Placebo.

CUSTO INCREMENTAL	CUSTO TRATAMENTO GL – CUSTO TRATAMENTO GC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TRATAMENTO GL : <math>(0,75*47.834,82) + (0,25*42.918,12) = 46.605,64</math></li> <li>• TRATAMENTO GC: <math>(0,31*42.918,12) + (0,69*42.918,12) = 42.918,11</math></li> </ul> <p><b>CUSTO INCREMENTAL =R\$ 3.687,53</b></p>	
EFETIVIDADE INCREMENTAL	EFETIVIDADE GL – EFETIVIDADE GC
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFETIVIDADE GL : <math>(0,75*214) + (0,25*0) = 160,1</math></li> <li>• EFETIVIDADE GC: <math>(0,31*90) + (0,69*0) = 27,9</math></li> </ul> <p><b>EFETIVIDADE INCREMENTAL = 132,2</b></p>	
RCEI	CUSTO INCREMENTAL / EFETIVIDADE INCREMENTAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CUSTO INCREMENTAL = 3.687,53</li> <li>• EFETIVIDADE INCREMENTAL = 132,2</li> </ul> <p><b>R\$3.687,53/132,20 = R\$ 27,89 POR CASOS EVITADOS.</b></p>	

## 7. DISCUSSÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde nos dias atuais. No decorrer do tratamento oncológico, podem ocorrer complicações que provém da terapia usada, e dependem também da localização do tumor, da malignidade, do estadiamento e do tipo de tratamento escolhido.<sup>41,42</sup>

A Mucosite Oral é um dos efeitos mais significativos dessas terapias, onde o paciente pode apresentar dor intensa, muitas vezes, se fazendo necessário a suspensão do tratamento oncológico para melhora do quadro clínico quanto à MO.<sup>43</sup>

No estudo de Shaw et al<sup>43</sup>, onde os autores fizeram uma revisão sistemática acerca da MO, foi possível perceber que a principal conduta dos profissionais frente aos casos de complicações orais nas terapias de câncer se baseia primeiramente, nos cuidados paliativos e prevenção de infecções.<sup>43</sup> Tal ideia é fortalecida através do estudo de Rosenthal e Trotti, que afirmam que o manejo da dor se faz extremamente importante quanto ao controle dos sintomas durante a radiação em cabeça e pescoço, e afirmam ainda que a maioria dos pacientes precisa tanto de analgésicos sistêmicos, quanto de uso tópico.<sup>44</sup> Vale lembrar que o laser apresenta efeito analgésico e tem capacidade de modular a inflamação<sup>45</sup>, se apresentando então, como uma possibilidade quanto ao tratamento da MO.

### Estudo Bibliométrico

O estudo bibliométrico permite compreender melhor o desenvolvimento da dinâmica científica e também das áreas temáticas. Tais estudos permitem que os pesquisadores consigam se orientar, entendendo não só o quanto se produz, mas também como se relacionam essas produções.<sup>46</sup>

Conforme observado neste estudo, algo interessante é a importância da palavra-chave ser usada corretamente. Enquanto o termo “laser therapy” se apresenta como um dos mais frequentes, o termo “LLLT” (Low Level Laser Therapy) está entre os menos frequentes, sendo que ambos tem significados bem próximos.

De acordo com o número de publicações, é possível perceber que apesar de haver bastante publicações sobre o uso do laser em baixa intensidade na

Mucosite Oral, há um número muito restrito de ensaios clínicos randomizados. E quando se limita ao Câncer de Cabeça e Pescoço, esse número fica ainda menor. Uma possibilidade para isso, pode ser pelo fato de a região onde será aplicado o laser para a MO coincidir com a região onde está o tumor.

Apesar do grupo de autores que mais publica sobre a aplicação de laser na MO em pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço ser da Índia, o país que mais publica é o Brasil. Mas pode-se perceber uma escassez quanto aos estudos clínicos randomizados acerca do tema, uma vez que apenas dois países apareceram entre os estudos incluídos neste trabalho.

Outro ponto importante a ressaltar é que além de ser bastante limitado o número de publicações acerca do tema, esses poucos trabalhos existentes exercem pouca interação entre eles. Resultando em publicações pontuais e isoladas, com parâmetros dosimétricos muito diferentes entre si. Isso dificulta bastante a reprodutibilidade clínica da fotobiomodulação como proposta terapêutica para a MO, sendo possivelmente empecilho para sua implantação nos estabelecimentos de saúde.

#### Revisão Sistemática

Conforme mostra a tabela com os artigos incluídos nesta revisão sistemática, todos os autores acreditaram ser importante o acompanhamento odontológico por profissionais da área tanto antes quanto após a quimioterapia ou radioterapia.

Além disso, para que se consiga obter com a fotobiomodulação efeito de analgesia e um potencial de reparação tecidual, sua aplicação deve acontecer, no mínimo, 3 vezes na semana,<sup>47</sup> o que, de acordo com os trabalhos avaliados neste estudo, apenas 1 trabalho fez aplicações com frequência inferior a 3 vezes por semana.

Nos estudos incluídos, um deles realizado no Brasil aplicou laser em baixa potência em pacientes que passavam por quimioterapia e radioterapia sob duas densidades de energia diferentes: 1,3J/cm<sup>2</sup> (G1) e 3,8J/cm<sup>2</sup> (G2). No primeiro grupo pode-se observar que os pacientes demoraram uma média 13,5 dias para apresentar Mucosite Oral grau II, enquanto o segundo grupo apresentou a mesma condição em um tempo médio de 9,8 dias. Entretanto, o grupo com densidade de energia maior apresentou menor grau de MO, e relataram menores níveis de dor.<sup>48</sup>

Mas, vale ressaltar, que a laserterapia dentro da densidade de energia  $3,8\text{J}/\text{cm}^2$ , apesar de ser eficiente na redução do acometimento de MO, não foi capaz de prevenir o problema na sua forma mais severa, grau 3 e 4 tanto na escala WHO, quanto NCI.<sup>48</sup>

O paciente que faz quimioterapia em associação com a radioterapia em região de Laringe tende a um menor acometimento pela MO, se comparado a outras regiões da Cabeça e Pescoço.<sup>49</sup>

O que podemos observar são parâmetros bastante distintos na aplicação do laser em baixa intensidade, principalmente quanto à densidade de energia, independente da terapia antineoplásica utilizada. Além disso, um ponto que dificultou bastante a análise quanto aos protocolos utilizados é justamente os autores não fornecerem todos os parâmetros da aplicação do laser, o que aconteceu em 5 trabalhos incluídos neste estudo.

A laserterapia pode estar associada a outros tratamentos de suporte, realizados através de analgésico, antiinflamatórios, anestésico tópico ou agente citoprotetor, entretanto, nenhum deles interfere na ação analgésica e reparadora do laser em baixa intensidade.<sup>50,51</sup>

O parâmetro mínimo de  $1,3\text{J}/\text{cm}^2$  já conseguiu mostrar resultados satisfatórios quanto a prevenção da MO. Mas sempre deve-se considerar a condição de saúde geral do paciente, bem como o tipo de terapia antineoplásica utilizada e a dose administrada.<sup>48</sup>

O uso do laser em baixa intensidade deve ser incentivado nos hospitais, já que são comprovados seus benefícios quanto a redução da dor e grau de MO nos pacientes que passam por tratamento oncológico, favorecendo melhor ingestão de alimentos e apresentando impacto positivo no tratamento oncológico.<sup>48,52</sup>

Sendo assim, pensando em tratamento, a redução da dor é o foco frente à MO.<sup>1</sup> Vários medicamentos foram estudados, a fim de buscar alternativas para prevenção e/ou tratamento dessa complicação, como vitamina E, antiinflamatórios, emolientes orais tópicos, antioxidantes, imunomoduladores, prostaglandinas, agentes antimicrobianos e antissépticos. Entretanto, foi possível observar que a maior parte deles não apresentou resultados favoráveis de maneira significativa.<sup>44,53,54,55,56,57</sup>

### Metanálise

De acordo com o que foi possível observar nesta metanálise, todos os estudos analisados mostraram que o grupo tratado com laser estatisticamente apresenta menor risco de desenvolver  $MO \geq 3$ , quando comparado com o grupo placebo.

O risco relativo feito pela proporção de todos os estudos incluídos na metanálise foi 0,36, utilizando o modelo fixo, visto que os trabalhos avaliaram o mesmo efeito em diferentes amostras, através do grau de MO.

Se analisado o risco relativo de cada estudo, o trabalho de Antunes et al. foi o que apresentou menor risco relativo, com redução de 74% de  $MO \geq 3$ , mas seu peso relativo na análise foi de 9,7%. Entretanto, o trabalho de Gautam et al. com 0,33 foi o que apresentou maior peso relativo na análise com 39,6%, mostrando uma redução de 67% de  $MO \geq 3$  se comparado ao grupo placebo. Mas, pelo risco relativo, analisando todos os estudos, o laser reduz 64% de  $MO \geq 3$  se comparado ao grupo placebo.

A heterogeneidade aponta que apenas 39% das diferenças entre os estudos não é erro amostral, o que mostra boa validade dos dados levantados.

Além disso, avaliando a qualidade da evidência dos estudos, nenhum apresentou nível baixo, e a maioria apresentou alta qualidade da evidência.

Vale ressaltar que a MO apresenta um impacto direto na qualidade de vida do paciente, com interferência no seu tratamento oncológico, que muitas vezes precisa ser interrompido, a fim de que o quadro de MO melhore. <sup>55-57</sup>

Os trabalhos analisados, de modo geral, mostraram melhora dos pacientes com MO, além do efeito preventivo do laser, apontando a fotobiomodulação como uma proposta não só terapêutica como preventiva para esta complicação no decorrer do tratamento oncológico, principalmente na forma mais severa da MO, com os pacientes com  $MO \geq 3$ , que de acordo com as escalas utilizadas, é quando o paciente já tem restrições alimentares, com impacto na qualidade de vida, e na saúde geral do paciente. Isso corrobora com o trabalho de Figueiredo et al<sup>58</sup>, que também realizou uma metanálise analisando o uso do laser em MO, verificando pacientes com  $MO \geq 3$  e verificou resultados positivos do laser, mas não eram apenas pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço.

Assim como Bjordal et al<sup>59</sup> em uma revisão sistemática seguida de metanálise publicada em 2011, com um total de 415 pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço também encontraram redução da dor, severidade e duração dos sintomas da MO nos pacientes tratados com laser. Da mesma forma que, quanto ao seu efeito profilático, Peng et al<sup>60</sup> em uma metanálise comparando tratamentos profiláticos para a MO, apontaram a laserterapia somada aos cuidados orais básicos como uma medida efetiva na redução de MO nos pacientes que passam por radioterapia.

Considerando todos os efeitos que a MO tem para o paciente, como dor e o impacto na qualidade de vida, vale ressaltar que na sua forma mais severa, o tratamento gera custos bastante significativos para redução da dor, infecções bacterianas e fúngicas, além das situações em que também se gasta com sonda nasogástrica, já que o paciente fica impossibilitado de se alimentar.<sup>33</sup>

Assim, a laserterapia se mostrando eficiente quanto ao tratamento e prevenção da MO, é possível evitar os custos adicionais ao tratamento com toda a parte de hospitalização do paciente, isso sem falar de aspectos importantes quanto à qualidade de vida.

#### Custo-efetividade

Antunes et al<sup>33</sup> ressalta que, de acordo com todos os achados positivos em termos de melhora nos aspectos clínicos e redução de dor da MO com o uso do laser, a fotobiomodulação deveria ser incluída na lista de procedimentos do Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, gerando acesso para a população à também essa modalidade de tratamento.

O presente estudo mostra que comparando as 6 semanas de tratamento com o laser frente ao placebo, o tratamento com laser tem um custo adicional de 4.916,70 reais por paciente. Mas considerando o período posterior de mais 6 semanas, levando em conta que no grupo placebo 69% dos pacientes desenvolveram  $MO \geq 3$ , o custo com hospitalização acaba sendo maior nesse período, com os pacientes do grupo controle. Fazendo com que no final das 12 semanas, o tratamento com laser custe menos. Resultados parecidos foram encontrados em trabalhos como de Antunes et al<sup>33</sup> e Elting et al<sup>61</sup>.

Um estudo de custo-efetividade de Bezinelli et al<sup>62</sup>, tratando a MO com a laserterapia em pacientes que receberam transplante de células tronco também mostra que o uso do laser ajudou a reduzir os gastos hospitalares.

De acordo com os cálculos do presente estudo, o tratamento com laser custa 27,89 reais por casos evitados, o que certamente quando comparado com os gastos de hospitalização só reforça o quanto o laser é custo-efetivo.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o que foi possível observar neste estudo, podemos dizer que a fotobiomodulação na Mucosite Oral se apresenta como um assunto de bastante interesse para os pesquisadores brasileiros. Entretanto, frente ao número de publicações levantadas, vê-se a necessidade de que sejam desenvolvidos mais ensaios clínicos randomizados, e além disso que os parâmetros dosimétricos sejam melhor estabelecidos e padronizados, a fim de que se obtenha resultados clínicos consistentes, garantindo seguramente para o paciente a reprodutibilidade clínica da laserterapia na MO nos estabelecimentos de saúde.

Independente dos parâmetros utilizados na aplicação do laser em baixa intensidade, a fotobiomodulação se apresenta de forma positiva e benéfica tanto na prevenção quanto no tratamento, reduzindo dor e agravo da MO nos pacientes em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico para Câncer de Cabeça e Pescoço.

É importante que estudos realizados acerca do assunto permitam sua reprodutibilidade, fornecendo todos os parâmetros na aplicação e uso do laser em baixa intensidade, garantindo a possibilidade de aplicação clínica.

Faz-se necessário, além de parâmetros adequados do laser, pensar sempre na condição geral de saúde do paciente, analisar suas necessidades individuais, para que a fotobiomodulação possa, além de garantir resultados positivos e benefícios na saúde e qualidade de vida do paciente oncológico, também acontecer de forma segura.

De acordo com o que foi possível observar pelos estudos analisados, a terapia com laser se mostra eficiente frente ao grupo placebo, e custo-efetiva, auxiliando na redução dos gastos de hospitalização do paciente, gerando impactos positivos também na sua qualidade de vida.

## 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wong SF, Smith W. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J* 2002; 8:247–54.
2. Shi A, et al. Mechanisms for radiation induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs* 2003; 26:222-29.
3. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):69-88.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers. Vol. 2, 2008.
5. Boehm A, Wichmann G, Mozet C, Dietz A. Current therapy options in recurrent head and neck cancer. *HNO* 2010;58(8):762-9
6. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer*. 2006;6:28.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018- Incidência de Câncer no Brasil. Acesso em 21 de Maio de 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>.
8. Bardellini E, et al. Risk factors for oral mucositis in children receiving hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiencies: a retrospective study. *Pediatr Transpl* 2013;17: 492–97.

9. Cruz LB, et al. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 435–44.
10. Jensen SB, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21 (11): 3223–32.
11. A. Trotti, L.A. Bellm, J.B. Epstein, D. Frame, H.J. Fuchs, C.K. Gwede, *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*, 66 (2003), pp. 253-262
12. World Health, Organization Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization (1979), pp. 15-
13. S.T. Sonis, J.P. Eilers, J.B. Epstein, F.G. LeVeque, W.H. Liggett Jr., M.T . Mulagha, *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Am Cancer Soc*, 85 (1999), pp. 2103-2113
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
15. Dib LL, Curi MM. Complicações orais na oncologia: parte A. Atuação odontológica em pacientes portadores de câncer. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia e oncologia*. Rio de Janeiro: Medsi; (1999), p. 1145-1164.

16. Saunders DP, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21(11): 3191–207.
17. Hagiwara S, et al. GaIAs (830nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Lasers Surg Med* 2007; 39 (10): 797–802.
18. A.P. Medrado, L.S. Pugliese, S.R.A. Reis, Z.A. Andrade Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts *Lasers Surg Med*, 32 (2003), pp. 239-244
19. Reolon LZ, et al. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Revista de Odontologia da UNESP* 2017; 6 (1): 19-27.
20. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. [Oral Oncol.](#) 2017 Aug;71:11-15. 2017
21. Oliveira JC. Estudo bibliométrico das publicações de custos em enfermagem no período de 1966 a 2000 [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2001.
22. Sun J, Wang MH, Ho YS. A historical review and bibliometric analysis of research on estuary pollution. *Mar Pollut Bull* 2012; 64 (1): 13-21.
23. Ciliska D, Cullum N, Marks S. Evaluation of systematic reviews of treatment or prevention interventions. *EvidenceBased Nurs* 2001; 4 (4): 100-104.

24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados . Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2012.
25. Evans D. Systematic reviews of nursing research. *Intensive and Critical Care Nurs* 2001; 17 (1):51-57.
26. Moher D, et al. Reprint-preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Physical Therapy*, Alexandria 2009; 89 (9):873-80.
27. Secoli SR, et al. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciêns Saúde Coletiva* 2005; 10: 287-296.
28. Soárez PC. de. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* 2014; 19 (10): 4209–4222.
29. Follador W, Secoli SR. A farmacoeconomia na visão dos profissionais da saúde. In: Nita ME, et al. *Avaliação de tecnologias em saúde*. Artmed, Porto Alegre, p. 248-268, 2010.
30. Moraz G, et al. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Revista Ciência & Saúde Coletiva* 2015; 20 (10): 2015.
31. Drummond MF, et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press, 2015.
32. Rascati KL, ed. *Essentials of pharmacoeconomics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 25–34.

33. Antunes HS, Schluckebier LF, Herchenhorn D et al. Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncology* 52 (2016) 85–90.
34. Silva EM, et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol. Serv. Saude* 2017; 26 (4): 895-98.
35. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy—a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 2013;21:1421–1428.
36. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients- A triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy and oncology* ,2012;104: 349-354.
37. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Low level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients- A randomized controlled trial. *Radiotherapy and oncology*, 2012; 48:893-897.
38. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, et al. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients- a randomized placebo controlled trial. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2015; 144: 51-56.
39. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais OM, et al. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. *Spec Care Dentist*, 2012: 1,7.
40. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais OM, et al. Effect of Low-Level Laser Therapy on Chemoradiotherapy-Induced Oral Mucositis and Salivary

Inflammatory Mediators in Head and Neck Cancer Patients. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2015; 47:296–305

41. Caballero R, Lagares T, Garcia R, et al. Cancer treatment- induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41:225-38.
42. Singh N, Scully C, Joyston-bechal S. Oral Complications of Cancer Therapies: Prevention and Management. *Clinical Oncology.* 1996; 8: 15-24.
43. Shaw MJ, Kumar NDK, Duggal M, et al. Oral management of patients following oncology treatment: literature review. *The British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2000; 519-24.
44. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation. Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2009; 19:29-34.
45. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, et al. Lost in knowledge translation: time for a map? *J Contin Educ Health Prof.* 2006;26(1):13-24.
46. Vieira RQ, Sanna MC. O uso do estudo bibliométrico pelos pesquisadores da saúde em periódicos científicos digitais brasileiros. XXV Congresso Brasileiro de Biblioteconomia, Documentação e Ciência da Informação – Florianópolis, SC, Brasil. 2013.
47. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: State of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24(4):363-70.
48. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of

radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011; 47(12):1176-81.

49. Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized preliminary study. *Lasers Med Sci.* 2015; 30(1):117- 26.
50. Fukuda TY, Malfatti CA. Análise da dose do laser de baixa potência em equipamentos nacionais. *Rev Bras Fisioter.* 2008; 12(1):70-4.
51. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer.* 2012; 20(7):1405-15.
52. Silva GB, Mendonça EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: A randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg.* 2014; 29(1):27-31.
53. Caballero R, Lagares T., Garcia R et al. Cancer treatment- -induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2012; 41:225-38.
54. Herrstedt, J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2000; 16: 161-3.
55. Shaw MJ, Kumar NDK, Duggal M et al. Oral management of patients following oncology treatment: literature review. *The British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.* 2000; 519-24.

56. Barascha A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Department of Oral Diagnosis, School of Dental Medicine, University of Connecticut Health Center, Farmington, USA Oral Oncology. 2003; 39: 91-100.
57. Sciubba JJ., Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol. 2006; 7: 175-83.
58. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis. Ver Ass Med Bras. Volume 59, Issue 5, September–October 2013, Pages 467-474.
59. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. Support Care Cancer. 2011 ;19(8):1069-77.
60. Peng H, Chen BB, Chen L et al. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. Oral Oncol. 2017;75:89-94.
61. Elting LS et al. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head- and-neck malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(4):1110–20.
62. Bezinelli LM, Eduardo FP, Lopes RMG et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. Hematol Oncol 2014; 32: 31 –39.

## ANEXOS

### ANEXO I – Check-list de itens para reportagem da Revisão Sistemática segundo o PRISMA CHECK-LIST PRISMA 2009

Seção/tópico	#	Descrição do item	
<b>TÍTULO</b>			
Título	1	Identificar o relato como RS, metanálise ou ambos.	
<b>RESUMO</b>			
Resumo estruturado	2	Elaborar resumo estruturado, incluindo: background, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da RS	
<b>INTRODUÇÃO</b>			
Fundamentação	3	Descrever o racional da revisão no contexto atual das evidências	
Objetivos	4	Questão estruturada no formato PICO	
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web, e se disponível, informações sobre o	

		registro de número do protocolo.	
Critérios de Elegibilidade	6	Especificar as características dos estudos, (ex.: PICO, tempo de seguimento), características dos estudos (ex.: período considerado, língua, status da publicação) utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.	
Fonte de Informação	7	Descrever todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores	
Busca	8	Apresentar pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garantir sua reprodutibilidade	
Seleção dos estudos	9	Processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos, excluídos...	
Processo de coleta de dados	10	Método de extração (dois revisores, independentes, ficha clínica, resolução de divergências...)	
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos...) e qualquer pressuposições e simplificações feitas	
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o	

		conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises	
Medidas de efeito	13	Definição das medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias...)	
Síntese dos resultados	14	Descrever métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise (ex.: I2)	
Risco de viés entre os estudos	15	Especificar qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho...)	
Análises adicionais	16	Descrever análises de sensibilidade, de subgrupos, metaregressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo	
<b>Resultados</b>			
Seleção dos estudos	17	Nº de estudos triados, nº de submetidos à avaliação da elegibilidade, nº de incluídos na revisão, razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo	

Características dos estudos	18	Para cada estudo apresentar tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações	
Risco de viés entre os estudos	19	Apresentar dados sobre o risco de viés de cada estudo e se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho (ver item 12).	
Resultados dos estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios e danos), apresentar as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).	
Síntese dos resultados	21	Apresentar resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência	
Risco de viés nos estudos	22	Apresentar resultados de qualquer risco de viés (ver item 15)	
Análises adicionais	23	Fornecer resultados de análises adicionais, se feitas. Ex.: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão.(ver item 16)	
<b>Discussão</b>			
Sumário da evidência	24	Sumarizar os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considerar sua	

		relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores...)	
Limitações	25	Discutir as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação...)	
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras	
<b>FONTES FINANCIADORAS</b>			
	27	Descrever as fontes financiadoras para a revisão e outros suportes, função dos financiadores da revisão	

Fonte: (MOHER, D. et al., 2009)<sup>15</sup>

## ANEXO II- Protocolo de registro no PROSPERO

### Systematic review

To edit the record click **Start an update** below. This will create a new version of the record - the existing version will remain unchanged.

#### 1. \* Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the P(I)E(O)O(B) structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be Included.

Low level laser therapy and oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review

33 words remaining

#### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Laser em baixa intensidade e mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática

32 words remaining

#### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

20/09/2018

#### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

20/02/2019

#### 5. \* Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Plotting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No

Review stage	Started	Completed
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

### 6. \* Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Lara Jarsiski Motta

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Motta

### 7. \* Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.

lara@motta@terra.com.br

### 8. Named contact address

PUBASC NOTE: this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information

Give the full postal address for the named contact.

Rua Vergueiro, 235/249 - Liberdade, São Paulo – SP – Brazil -01504- 000

### 9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

5511998829511

### 10. \* Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Nove de Julho

Organisation web address:

### 11. Review team members and their organisational affiliations.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Miss Thaiza Campos. Universidade Nove de Julho

Dr Lara Motta. Universidade Nove de Julho

### 12. \* Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

The systematic review is being developed by Postgraduate Program in Biophotonics Applied to Health Sciences – Universidade Nove de Julho - UNINOVE – São Paulo – Brazil.

**13. \* Conflicts of interest.**

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

**14. Collaborators.**

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

**15. \* Review question.**

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using P(I)E(O)S where relevant.

What is the effect of Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis in patients with Head and Neck Cancer?

231 words remaining

**16. \* Searches.**

Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

The studies will be selected from the PubMed, MEDLINE and Web of Science databases using the search terms "mucositis" AND "phototherapy", "laser therapy" AND "mucositis", "photobiomodulation" AND "mucositis", "low level laser therapy" AND "mucositis". The studies should have been published between January 2007 and September 2018, which are of the randomized clinical trial type.

246 words remaining

**17. URL to search strategy.**

Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies).

Do not make this file publicly available until the review is complete.

**18. \* Condition or domain being studied.**

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Patients in the sample are required to have a diagnosis of Head and Neck Cancer only, and should receive radiation therapy or chemotherapy as an alternative cancer treatment.

172 words remaining

**19. \* Participants/population.**

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

- Inclusion factors: the studies that were published between January 2007 and September 2018, which are of the randomized clinical trial type. Patients in the sample were required to have a diagnosis of Head and Neck Cancer only.

- Exclusion factors: studies where patients received something other than radiation therapy or chemotherapy as an alternative cancer treatment.

144 words remaining

**20. \* Intervention(s), exposure(s).**

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

One of the side effects of treatment with radiotherapy and chemotherapy is Oral Mucositis (OM), an alteration in the oral mucosa which presents in the initial stage as erythema, and may progress to ulceration. (1) Besides experiencing pain, patients with OM may also have difficulty eating, thereby generating an impaired nutritional status. The condition is considered a potential risk for secondary infections, which can lead to treatment discontinuation, compromising the cancer treatment efficacy and quality of life of patients. (4) Exposure of connective tissue due to ulcer formation increases fungal and bacterial adhesion, exacerbating pain as well as the risk of sepsis. (5) As regards the treatment of OM, in most patients it involves palliative care aimed at relieving symptoms. The recommended treatment options for OM are topical antimicrobial agents, some vitamins, and a number of mouthwashes for gargling. However, it is worth noting that these options do not produce consistent results in improving the symptoms of inflammation. (7, 8) Low Level Laser Therapy presents as an effective treatment alternative for an OM, improving its ability to repair tissue and pain.

20 words remaining

### 21. \* Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Placebo. A group of patients who were not exposed to the phototherapy.

100 words remaining

### 22. \* Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review: if there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

We will included randomized clinical trial studies.

143 words remaining

### 23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

Change in the Oral Mucositis Scale from the onset of oncologic treatment, prior to initiation, to the end of the laser application protocol. There are 3 types for MO: EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), WHO (World Health Organization), NCI (National Cancer Institute).

204 words remaining

### 24. \* Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Change in the Oral Mucositis Scale from the onset of oncologic treatment, prior to initiation, to the end of the laser application protocol. There are 3 types for MO: EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), WHO (World Health Organization), NCI (National Cancer Institute).

164 words remaining

#### Timing and effect measures

Improvement of tissue injury and reduction of pain.

122 words remaining

### 25. \* Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

To compare the costs of low level laser therapy with the treatment measures used in SUS (Sistema Único de Saúde- Public Health System) in Brazil.

276 words remaining

#### Timing and effect measures

Costs with the types of treatment for Oral Mucositis

291 words remaining

**26. Data extraction (selection and coding).**

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

300 words remaining

**27. \* Risk of bias (quality) assessment.**

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

Two review authors will independently assess the risk of bias in included studies by considering the following characteristics:

- Number of participants randomized by treatment arm (and sex and age)
- Number of participants lost to follow-up by treatment arm
- Description of the experimental intervention and control
- Follow-up time by treatment arm
- If the personnel assessing outcomes and analysing data were sufficiently blinded to the intervention allocation throughout the trial
- If the studies contain: Intention-to-treat analysis, Loss to-follow-up and Early discontinuation by benefit.
- If the studies contain: Definition of each endpoint investigated with its respective diagnostic criteria; upper and lower limits for scales and to what extent the high or low score represents clinical improvement
- If there is for each outcome a result.

66 words remaining

**28. \* Strategy for data synthesis.**

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

We will provide a narrative summary of the results of included studies, structured around the type of intervention, type of outcome and intervention content, and the differences between the laser protocols used in the studies.

The studies that used the same type of intervention and the same outcome measure will group the results using meta-analysis calculations and calculate the 95% confidence intervals and the two-sided values for each outcome. The heterogeneity between the studies in effect measures will be evaluated using the  $\chi^2$  test and the I statistic. We will also evaluate evidence of publication bias.

The analysis will be done through the SPSS 22 Program.

196 words remaining

**29. \* Analysis of subgroups or subsets.**

Give details of any plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention); different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care); or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

Not Applicable

246 words remaining

**30. \* Type and method of review.**

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

**Type of review**

Cost effectiveness	Yes
Diagnostic	No
Epidemiologic	No

24/10/2018	PROSPERO
Individual patient data (IPD) meta-analysis	No
Intervention	No
Meta-analysis	Yes
Methodology	No
Narrative synthesis	No
Network meta-analysis	No
Pre-clinical	No
Prevention	No
Prognostic	No
Prospective meta-analysis (PMA)	No
Review of reviews	No
Service delivery	No
Synthesis of qualitative studies	No
Systematic review	Yes
Other	No
<b>Health area of the review</b>	
Alcohol/substance misuse/abuse	No
Blood and immune system	No
Cancer	Yes
Cardiovascular	No
Care of the elderly	No
Child health	No
Complementary therapies	No
Crime and justice	No
Dental	No
Digestive system	No
Ear, nose and throat	No
Education	No
Endocrine and metabolic disorders	No

---

24/10/2018

PROSPERO

Eye disorders	No
General Interest	No
Genetics	No
Health inequalities/health equity	No
Infections and infestations	No
International development	No
Mental health and behavioural conditions	No
Musculoskeletal	No
Neurological	No
Nursing	No
Obstetrics and gynaecology	No
Oral health	Yes
Palliative care	No
Perioperative care	No
Physiotherapy	No
Pregnancy and childbirth	No
Public health (including social determinants of health)	No
Rehabilitation	No
Respiratory disorders	No
Service delivery	No
Skin disorders	No
Social care	No
Surgery	No
Tropical Medicine	No
Urological	No
Wounds, injuries and accidents	No
Violence and abuse	No

### 31. Language

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

### 32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

### 33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

50 words remaining

### 34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

No I do not make this file publicly available until the review is complete

### 35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

### 36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Low Level Laser Therapy; Oral Mucositis; Head and Neck Cancer

### 37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

50 words remaining

### 38. <sup>a</sup> Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.

Review\_Ongoing

### 39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

**40. Details of final report/publication(s).**

This field should be left empty until details of the completed review are available.

**ANEXO III-** Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados – The RoB 2.0 tool

Domínio	Suporte para o julgamento	Julgamento do autor da revisão e critérios para julgamento
<p>Viés de seleção</p> <p><b>1. Geração da sequência aleatória</b></p>	<p>Descrever em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória, para permitir avaliar se foi possível produzir grupos comparáveis</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabela de números randômicos;</li> <li>- Geração de números randômicos por computador;</li> <li>- Arremesso de moeda;</li> <li>- Embaralhamento de cartões ou envelopes;</li> <li>- Jogando dados;</li> <li>- Sorteio;</li> <li>- Minimização.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sequência gerada por data par ou ímpar de nascimento;</li> <li>- Sequência gerada por alguma regra com base na data de admissão;</li> <li>- Sequência gerada por alguma regra com base no número de prontuário do hospital;</li> <li>- Alocação pelo julgamento do profissional;</li> <li>- Alocação pela preferência do participante;</li> <li>- Alocação baseada em resultados de exames ou testes prévios;</li> <li>- Alocação pela disponibilidade da intervenção.</li> </ul> </li> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.</li> </ul> </li> </ul>

<p>Viés de seleção</p> <p><b>2. Ocultação de alocação</b></p>	<p>Descrever em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, para determinarmos se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos participantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ocultação de alocação por uma central;</li> <li>- Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica;</li> <li>- Envelopes sequenciais numerados, opacos e selados.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizando um processo aberto de randomização (exemplo: lista randômica de números);</li> <li>- Envelopes sem critérios de segurança (exemplo: envelopes não selados, ou que não sejam opacos ou que não sejam numerados sequencialmente);</li> <li>- Alternância ou rotação;</li> <li>- Data de nascimento;</li> <li>- Número do prontuário;</li> <li>- Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.</li> </ul> </li> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Viés de performance</p> <p><b>3. Cegamento de participantes e profissionais</b></p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante. Fornecer informações se realmente o cegamento foi efetivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés;</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento;</li> <li>- Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento;</li> <li>- Tentativa de cegamento de profissionais e participantes, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.</li> </ul> </li> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</li> <li>- O estudo não relata esta informação.</li> </ul> </li> </ul>

<p>Viés de detecção</p> <p><b>4. Cegamento de avaliadores de desfecho</b></p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante. Fornecer informações se o cegamento pretendido foi efetivo,</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento;</li> <li>- Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento;</li> <li>- Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento.</li> </ul> </li> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés;</li> <li>- O estudo não relata esta informação</li> </ul> </li> </ul>
<p>Viés de atrito</p> <p><b>5. Desfechos incompletos</b></p> <p>Avaliação deve ser feita para cada desfecho principal (ou classes de desfechos)</p>	<p>Descrever se os dados relacionados aos desfechos estão completos para cada desfecho principal, incluindo perdas e exclusão da análise. Descrever se as perdas e exclusões foram informadas no estudo, assim como suas respectivas razões. Descreve se houve reinclusão de algum participante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Não houve perda de dados dos desfechos;</li> <li>- Razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse;</li> <li>- Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos;</li> <li>- Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento não é capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado;</li> <li>- Dados perdidos foram imputados utilizando-se métodos apropriados.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Razões para perda de dados pode estar relacionada ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos de intervenção.</li> <li>- Para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito;</li> <li>- Para desfechos contínuos, estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos</li> </ul> </li> </ul>

		<p>desfechos perdidos, capaz de induzir viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- “As-treated” análise, feita com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada.</li> <li>- Imputação simples dos dados feita de forma inapropriada.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).</li> </ul> </li> </ul>
<p>Viés de relato</p> <p><b>6. Relato de desfecho seletivo</b></p>	<p>Indicar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O protocolo de estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto;</li> <li>- O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.</li> </ul> </li> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados;</li> <li>- Um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;</li> <li>- Um ou mais desfechos primários reportados não foram pré-especificados (a não ser que uma justificativa clara seja fornecida para o relato daquele desfecho, como o surgimento de um efeito adverso inesperado);</li> <li>- Um ou mais desfechos de interesse da revisão foram reportados incompletos, e não podem entrar na metanálise;</li> <li>- O estudo não incluiu resultados de desfechos importantes que seriam esperados neste tipo de estudo.</li> </ul> </li> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Outros vieses</p>	<p>Declarar outro viés que não se enquadra em outro domínio</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Baixo risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.</li> </ul> </li> </ul>

<p><b>7. Outras fontes de viés</b></p>	<p>prévio da ferramenta.</p> <p>Se em protocolos de revisões forem pré-especificadas questões neste domínio, cada questão deve ser respondida.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alto risco de viés:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo;</li> <li>- Algo foi alegado como fraudulento;</li> <li>- Teve algum outro problema.</li> </ul> </li> <li>• <b>Risco de viés incerto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe; ou base lógica insuficiente de que um problema identificado possa introduzir viés.</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---