



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CONSEQUÊNCIAS E REPERCUSSÕES DO TRATAMENTO DO
CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO A NÍVEL ORAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho submetido por
Raquel Miriam Pereira Pacheco
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CONSEQUÊNCIAS E REPERCUSSÕES DO TRATAMENTO DO
CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO A NÍVEL ORAL: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Trabalho submetido por
Raquel Miriam Pereira Pacheco
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Miguel Antunes Oliveira

e coorientado por
Professor Doutor Carlos Zagalo

setembro de 2020

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Pedro Oliveira pelo apoio disponibilizado em todas as fases, por toda a ajuda fundamental para a realização deste projeto e pelo incentivo.

Agradeço também ao meu coorientador Professor Doutor Carlos Zagalo por toda a ajuda disponibilizada e partilha de conhecimento.

Ao Professor Paulo Mascarenhas por estar presente em todos os passos da realização deste trabalho, pela ajuda fulcral, paciência e pronta disponibilidade.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz pelo ensino de excelência e a todos os professores que contribuíram para a minha formação e por todo o conhecimento partilhado.

Aos meus pais Maria do Rosário da Silva Pereira Pacheco e Elias Paulo Martins Pacheco um agradecimento do fundo do meu coração pelo infinito amor que sempre demonstraram. Apoiaram-me sempre em todas as etapas da minha vida e em todas as decisões tomadas, sendo sem sombra de dúvida, os meus dois grandes pilares durante estes cinco anos de curso.

À minha irmã Sara Lea Pereira Pacheco agradeço por tudo, por toda a paciência, pela amizade, pela compreensão e apoio incondicional.

Gostaria de agradecer também a toda a minha família pelo apoio e em especial à minha avó Maria da Luz Marques da Silva Pereira que sempre teve uma palavra de motivação e ânimo e ao meu avô Sérgio Marques Pereira que embora não esteja mais entre nós estará sempre no meu coração e no meu pensamento.

Agradeço à minha “mana emprestada” Rita Alexandra de Jesus Pinto Pereira por toda a amizade e apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos e amigas e em especial à Inês Santos, a minha parceira de box, e grande amiga que encontrei nesta jornada e que acompanhou de perto toda a realização deste trabalho um agradecimento pela dedicação, compreensão e memórias incontáveis.

Agradeço a Deus por toda a ajuda e por cuidar de mim e dos meus, todos estes anos e durante todo o meu percurso académico.

E, agradeço também a todas as pessoas que de certa forma se cruzaram comigo em algum momento da minha vida e que de alguma maneira deixaram uma marca e contribuição para a realização deste trabalho.

Resumo

Objetivo: Avaliar a incidência de mucosite oral (MO) e de xerostomia, assim como dos respectivos graus, no contexto do tratamento (RT/QT/cirurgia) de doentes com cancro da cabeça e pescoço.

Métodos: A pesquisa foi efetuada recorrendo a três bases de dados: *PubMed*, *B-on* e *Google Scholar*. Foram realizadas, por meio do *software* do *Open Meta [Analyst]*, as estatísticas e gráficos das meta-análises e meta-regressões das incidências da MO e da xerostomia. As meta-análises foram ajustadas considerando a presença de efeitos randomizados segundo o método de DerSimonian & Laird (1986). O grau de discordância referente a cada resultado meta-analítico foi avaliado através do índice de heterogeneidade (I^2). Considerou-se que a diferença observada é estatisticamente suportada sempre que $p < 0.05$.

Resultados: O valor médio global da taxa de incidência da MO foi de 89.4%. Os graus 1, 2 e 3 de MO, baseados numa média parcial, apresentaram, respetivamente, taxas de incidência de 16.8%, 34.5% e 26.4%. O valor médio global de taxa de incidência de xerostomia foi de 78.9%. Os graus 1, 2 e 3 de xerostomia, baseados numa média parcial, foram reportados na ordem dos 41.5%, 35.5% e 2.8%. Relativamente às meta-regressões, a idade, rácio M/F e latitude mostraram ter efeito significativo em alguns resultados de incidência obtidos, ao passo que as realizadas com o rácio QT/RT sugerem que este parâmetro não está associado à incidência de MO e de xerostomia. As meta-análises de subgrupo mostraram que algumas das covariáveis avaliadas condicionavam a incidência destas manifestações orais.

Conclusão: A abordagem deste tema é importante visto que a MO e a xerostomia fazem parte dos efeitos adversos resultantes do tratamento do cancro da cabeça e pescoço. Estas manifestações orais têm um impacto negativo ao nível da saúde oral e qualidade de vida, devendo por isso integrar-se médicos dentistas nas equipas multidisciplinares envolvidas nesse tratamento.

Palavras-chave: cancro da cabeça e pescoço, consequências orais, radioterapia, quimioterapia.

Abstract

Objective: To assess the incidence of oral mucositis (OM) and xerostomia, as well as their respective grades, in the context of treatment (RT / QT / surgery) of patients with head and neck cancer.

Methods: The research was carried out using three databases: PubMed, B-on and Google Scholar. Statistics and graphs of meta-analyses and meta-regressions of the incidence of OM and xerostomia were performed using Open Meta [Analyst] software. The meta-analyses were adjusted considering the presence of randomized effects according to the method of DerSimonian & Laird (1986). The degree of disagreement regarding each meta-analytical result was assessed using the heterogeneity index (I^2). The observed difference was statistically supported whenever $p < 0.05$.

Results: The global average value of the OM incidence rate was 89.4%. Grades 1, 2 and 3 of OM, based on a partial average, presented, respectively, incidence rates of 16.8%, 34.5% and 26.4%. The global average of xerostomia incidence rate was 78.9%. Grades 1, 2 and 3 of xerostomia, based on a partial average, were reported in the order of 41.5%, 35.5% and 2.8%. Regarding meta-regressions, age, M / F ratio and latitude have shown to have a significant effect on some incidence results obtained, whereas those performed with the QT / RT ratio suggest that this parameter is not associated with the incidence of OM and xerostomia. Subgroup meta-analyses showed that some of the covariables evaluated conditioned the incidence of these oral manifestations.

Conclusion: Addressing this issue is important since OM and xerostomia are part of the adverse effects resulting from the treatment of head and neck cancer. These oral manifestations have a negative impact in terms of oral health and quality of life, and therefore dentists should be integrated in the multidisciplinary teams involved in this treatment.

Keywords: head and neck cancer, oral consequences, radiotherapy, chemotherapy.

Índice

I. Introdução	15
II. Materiais e Métodos	19
1. Critérios de Inclusão.....	19
2. Critérios de Exclusão.....	19
3. Estratégia de Pesquisa Sistemática.....	20
4. Seleção de Estudos.....	20
5. Recolha e Processamento de Dados	21
6. Avaliação da Qualidade dos Estudos	26
7. Avaliação do Risco de Enviesamento	26
8. Análise Estatística	27
III. Resultados.....	29
1. Resultados de Pesquisa.....	29
2. Resultados da Seleção de Pesquisa: Fluxograma <i>PRISMA</i>	30
3. Síntese Qualitativa da Evidência.....	32
4. Resultados da Avaliação do Risco de Enviesamento	44
5. Meta-análise	46
IV. Discussão.....	81
V. Conclusão	89
VI. Bibliografia.....	91
ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma da pesquisa de acordo com o Sistema <i>PRISMA</i> – MO.	30
Figura 2 – Fluxograma da pesquisa de acordo com o Sistema <i>PRISMA</i> – Xerostomia.	31
Figura 3 – Gráfico de barras empilhadas da avaliação do risco de enviesamento. Siglas/Abreviaturas: M/F – masculino/feminino.	44
Figura 4 – Tabela de dupla entrada da avaliação do risco de enviesamento. Siglas/Abreviaturas: M/F – masculino/feminino.	45
Figura 5 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> da taxa de incidência de MO.	46
Figura 6 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência de MO.	47
Figura 7 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência de MO.	47
Figura 8 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver MO.	48
Figura 9 – Meta-regressão representativa da idade média da taxa de incidência de MO. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.	49
Figura 10 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	49
Figura 11 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> da taxa de incidência do grau 1 de MO.	50
Figura 12 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 1 de MO.	51
Figura 13 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência do grau 1 de MO.	51
Figura 14 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 1 de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de MO.	52
Figura 15 – Meta-regressão representativa da idade média do grau 1 da taxa de incidência de MO. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.	53

Figura 16 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 1 da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	53
Figura 17 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> da taxa de incidência do grau 2 de MO.	54
Figura 18 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 2 de MO.....	55
Figura 19 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência do grau 2 de MO.	55
Figura 20 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 2 de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de MO.	56
Figura 21 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 2 da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	56
Figura 22 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> da taxa de incidência do grau 3 de MO.	57
Figura 23 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 3 de MO.....	58
Figura 24 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência do grau 3 de MO.	58
Figura 25 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 3 de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de MO.	59
Figura 26 – Meta-regressão representativa da idade média do grau 3 da taxa de incidência de MO. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.....	59
Figura 27 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 3 da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	60
Figura 28 – Meta-análise de subgrupo representativa dos graus da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver MO.	

Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	61
Figura 29 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> da taxa de incidência de xerostomia.	62
Figura 30 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência de xerostomia.	63
Figura 31 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência de xerostomia.	63
Figura 32 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia.	64
Figura 33 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	65
Figura 34 – Meta-análise de subgrupo representativa do tipo de estudo da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	66
Figura 35 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.	66
Figura 36 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.	67
Figura 37 – Meta-análise Cumulativa representativa do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.	68
Figura 38 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de xerostomia.	68
Figura 39 – Meta-regressão representativa da idade média do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.	69
Figura 40 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	70

Figura 41 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.	70
Figura 42 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.	71
Figura 43 – Meta-análise Cumulativa representativa do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.	72
Figura 44 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de xerostomia.	72
Figura 45 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	73
Figura 46 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise <i>leave-one-out</i> do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.	74
Figura 47 – <i>Funnel plot</i> (A) e <i>Galbraith plot</i> (B) representativo da meta-análise do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.	75
Figura 48 – Meta-análise Cumulativa representativa do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.	75
Figura 49 – <i>Forest plot</i> representativo da meta-análise do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de xerostomia.	76
Figura 50 – Meta-regressão representativa do rácio M/F do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.	77
Figura 51 – Meta-regressão representativa da latitude do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.	77
Figura 52 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	78
Figura 53 – Meta-análise de subgrupo representativa dos graus da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).	79

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Fórmulas aplicadas nos diferentes artigos da revisão sistemática e meta-análise. Sigla/Abreviatura: MO – mucosite oral..... 22

Tabela 2 – Descrição dos diferentes graus de MO de acordo com a escala de graus aplicada. *CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MO – mucosite oral; *RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia. 24

Tabela 3 – Descrição dos diferentes graus de xerostomia de acordo com a escala de graus aplicada. *CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events*; *RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia. 25

Tabela 4 – Pesquisa estratégica através de três bases de dados universais, *PubMed*, *B-on*, *Google Scholar*. Resultado total: trabalhos publicados até março de 2020. Resultado parcial: trabalhos publicados nos últimos 5 anos (2015-2020) --- pesquisa não foi realizada nesta base de dados em questão. * Pesquisa realizada nesta base de dados diferiu das restantes (*AND* foi substituído por um espaço “ ” e *NOT* por um “-”). 29

Tabela 5 – Características da amostra (MO). *Região onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos. Siglas/Abreviaturas: CBDCA – carboplatina; Cmab – cetuximab; DP – desvio padrão; EUA – Estados Unidos da América; *LOE – Levels Of Evidence*; M/F – masculino/feminino e RT – radioterapia. 33

Tabela 6 – Localização primária do tumor, estádios do cancro, respetivos tipos de tratamento e rácio QT/RT (MO). Siglas/Abreviaturas: 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cir – cirurgia; CirS – cirurgia de salvação; Cmab – cetuximab; IMPT – terapia de prótons de intensidade modulada; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; ND – não disponível; QRT – quimiorradioterapia; QT – quimioterapia e RT – radioterapia. 33

Tabela 7 – Escala, momento de registo e graus de MO e a sua incidência (MO). *TA ou *TT: foi atribuído o termo de toxicidade aguda ou toxicidade tardia apesar desta designação não constar no artigo, mas, estar implícita pela análise dos artigos. Siglas/Abreviaturas: CBDCA – carboplatina; Cmab – cetuximab; *CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DA – doentes avaliados; MO – mucosite oral; ND – não disponível; QRT – quimiorradioterapia; RT – radioterapia; *RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia. 34

Tabela 8 – Características da amostra (xerostomia). *Região onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos. Siglas/Abreviaturas: 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cis100 – cisplatina 100 mg/m²; Cis40 – cisplatina 40 mg/m²; Cmab – cetuximab; DP – desvio padrão; EUA – Estados Unidos da América; IMRT – radioterapia de intensidade

modulada; *LOE* – *Levels Of Evidence*; M/F – masculino/feminino; ND – não disponível; P – panitumumab; QRT – quimiorradioterapia e RT – radioterapia. 35

Tabela 9 – Localização primária do tumor, estádios do cancro, respetivos tipos de tratamento e rácio QT/RT (xerostomia). Siglas/Abreviaturas: 2D-CRT – radioterapia convencional 2D; 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cir – cirurgia; CirS – cirurgia de salvação; CIRT – radioterapia com iões de carbono; Cis100 – cisplatina 100 mg/m²; Cis40 – cisplatina 40 mg/m²; Cmab – cetuximab; IMPT – terapia de prótons de intensidade modulada; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; ND – não disponível; P – panitumumab; QRT – quimiorradioterapia; QT – quimioterapia; RT – radioterapia e VMAT – arcoterapia volumétrica modulada..... 37

Tabela 10 – Escala, momento de registo e graus de xerostomia e a sua incidência (xerostomia). *TA ou *TT: foi atribuído o termo de toxicidade aguda ou toxicidade tardia apesar desta designação não constar no artigo, mas estar implícita pela análise dos artigos. Siglas/Abreviaturas: 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cis100 – cisplatina 100 mg/m²; Cis40 – cisplatina 40 mg/m²; Cmab – cetuximab; *CTCAE* – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DA – doentes avaliados; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; ND – não disponível; P – panitumumab; QRT – quimiorradioterapia; RT – radioterapia; *RTOG/EORTC* – *Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia. 39

Lista de Siglas/Abreviaturas

2D-CRT – Radioterapia Convencional 2D

3D-CRT – Radioterapia Conformacional 3D

CBDCA – Carboplatina

Cir – Cirurgia

CirS – Cirurgia de Salvação

CIRT – Radioterapia com Iões de Carbono

Cis100 – Cisplatina 100 mg/m²

Cis40 – Cisplatina 40 mg/m²

Cmab – Cetuximab

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

DA – Doentes Avaliados

DP – Desvio Padrão

EUA – Estados Unidos da América

IMPT – Terapia de Protões de Intensidade Modulada

IMRT – Radioterapia de Intensidade Modulada

LOE – Levels Of Evidence

M/F – Masculino/Feminino

MO – Mucosite Oral

ND – Não Disponível

P – Panitumumab

PICO – Population, Intervention, Control, Outcome

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

QRT – Quimiorradioterapia

QT – Quimioterapia

RT – Radioterapia

RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/

European Organisation for Research and Treatment of Cancer

TA – Toxicidade Aguda

TT – Toxicidade Tardia

VMAT – Arcoterapia Volumétrica Modulada

I. Introdução

O cancro da cabeça e pescoço corresponde a aproximadamente 12% das doenças malignas no mundo e representa 5% de todos os cancros estando a sua incidência a aumentar (Cho & Kumar, 2019; Hameed et al., 2018; Kawashita et al., 2020; Liao et al., 2019; Polverini & Lingen, 2019). A radioterapia (RT) é frequentemente utilizada no tratamento de doentes com cancro da cabeça e pescoço, aumentando a suscetibilidade e levando a uma deterioração significativa e muitas vezes abrupta da saúde oral (Sroussi et al., 2017).

A morbidade oral da RT não está apenas limitada a um aumento da cárie dentária e da doença periodontal. Pode estar associada a efeitos adversos agudos e tardios, incluindo mucosite oral (MO), xerostomia, disgeusia e osteorradição (Cho & Kumar, 2019; Kufta et al., 2018; Soutome et al., 2017; Sroussi et al., 2017). Os doentes podem também ser submetidos a tratamentos de quimioterapia (QT), que aliada à RT, pode aumentar o risco de MO e infeções orais secundárias, e diminuir significativamente a qualidade de vida destes doentes (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

Pelo impacto que os tratamentos oncológicos de doentes com cancro da cabeça e pescoço têm na saúde oral é importante avaliar estes doentes antes e após o tratamento e haver uma efetiva colaboração dos profissionais de saúde. Os dentistas têm um papel fundamental na prevenção, diagnóstico e prestação de cuidados de saúde oral (Beacher & Sweeney, 2018; Lexomboon et al., 2017; Stuaní et al., 2018). Assim, existe a necessidade de incluir profissionais responsáveis pela saúde oral na equipa oncológica para monitorizar a saúde oral destes doentes, principalmente após o tratamento (Samim et al., 2016; Stuaní et al., 2018).

A MO é uma resposta aguda ao tratamento, que afeta a maioria dos doentes submetidos a tratamentos de RT e/ou QT para o cancro da cabeça e pescoço (Almståhl et al., 2018; Curra et al., 2018; Mallick et al., 2016; Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011; Sroussi et al., 2017). A RT para o tratamento deste tipo de cancro induz quase sempre MO como efeito adverso (Kawashita et al., 2020). A MO crónica raramente ocorre após o tratamento com RT (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

A MO apresenta clinicamente lesões erosivas e/ou ulcerativas que podem causar dor leve a intensa. Essas lesões conduzem geralmente a uma diminuição significativa da qualidade de vida, podendo afetar o estado nutricional do paciente, aumentar o tempo de

internamento, aumentar o risco de infeções e aumentar a prescrição de opioides (Curra et al., 2018). A incidência de MO aumenta com a realização de QT concomitante (Mallick et al., 2016). A MO tem consequências dose-limitadas na maior parte dos casos, no entanto no caso de doença moderada a grave, pode ser fatal (Blakaj et al., 2019; Maria et al., 2017).

A fisiopatologia da MO induzida por RT e/ou QT pode ser definida segundo 5 fases: iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e cura (Kawashita et al., 2020; Mallick et al., 2016; Maria et al., 2017). As manifestações podem surgir nas primeiras 2-3 semanas de RT como eritema da mucosa oral e evoluem para ulceração e pseudomembranas com o aumento da dose de radiação (Beacher & Sweeney, 2018; Sroussi et al., 2017). Esta pode atingir o pico perto do final da RT e persistir por 2-4 semanas após a última sessão de RT. A sua recuperação pode levar várias semanas, mediante a gravidade das lesões de MO e da adição de QT (Kawashita et al., 2020; Sroussi et al., 2017). A gravidade e a duração da MO são definidas pelo plano de RT, que é agravada pela QT citotóxica e terapias direcionadas (Epstein & Barasch, 2018).

A xerostomia é das complicações orais agudas e tardias mais comuns da RT em doentes com cancro de cabeça e pescoço (Hsu et al., 2016; Kufta et al., 2018; Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011; Vainshtein et al., 2016). Esta resulta de lesões causadas às glândulas salivares que alteram o volume, a consistência e o pH da saliva secretada (Wang & Eisbruch, 2016). Os doentes geralmente descrevem a condição como boca seca, alteração do paladar e/ou uma redução no fluxo salivar (Owosho et al., 2017). Os doentes queixam-se que a saliva se apresenta espessa e pegajosa (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011). A xerostomia pode dificultar a fala, mastigação e/ou deglutição, principalmente de alimentos secos, ao ponto dos doentes necessitarem de água em excesso ou simplesmente evitar tais alimentos, sendo limitativa da qualidade de vida (Owosho et al., 2017; Vainshtein et al., 2016).

As queixas mais graves ocorrem em doentes com cancro de nasofaringe e orofaringe, muito provavelmente em virtude da grande proximidade do campo de irradiação com as glândulas salivares, que são muito sensíveis à radiação havendo uma queda acentuada na taxa de fluxo salivar durante a primeira semana de RT. Esta diminuição continua durante o período de tratamento, principalmente quando são irradiadas as duas glândulas parótidas. Existe uma correlação com a dose e a duração da RT, contudo atualmente ainda não é bem compreendido o mecanismo exato de lesão

induzido pela radiação às glândulas salivares (Murdoch-Kinch & Zwetchkenbaum, 2011).

Já existem estudos relativamente ao tema abordado, no entanto devido ao aumento da incidência do cancro da cabeça e pescoço e de, possivelmente, não terem sido realizadas revisões sistemáticas nos últimos 5 anos, tornou-se relevante efetuar o presente estudo. A abordagem deste tema é importante visto que as complicações orais que advêm do tratamento destes doentes, deterioram significativamente a sua qualidade de vida.

Com esta revisão bibliográfica sistemática e meta-análise pretende-se avaliar a incidência da MO e da xerostomia, assim como dos respetivos graus, no contexto do tratamento (RT/QT/cirurgia) de doentes com cancro da cabeça e pescoço.

II. Materiais e Métodos

Esta revisão sistemática e meta-análise, sobre as consequências e repercussões do tratamento do cancro da cabeça e pescoço a nível oral, seguiu as *guidelines PRISMA* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), que se encontram na Tabela A1 dos ANEXOS. Para além disso, o protocolo da presente revisão sistemática e meta-análise foi registado no PROSPERO (CRD42020191664).

De acordo com as *guidelines PRISMA* definiu-se a pergunta de investigação de acordo com a nomenclatura *PICO*:

- **População:** doentes adultos com cancro da cabeça e pescoço;
- **Intervenção:** tratamento (RT/QT/cirurgia) do cancro da cabeça e pescoço;
- **Comparação:** não aplicável;
- **Resultado (*outcome*):** incidência da MO e xerostomia.

Esta revisão sistemática tem por base responder à seguinte pergunta de investigação (*research-question*), “Qual a incidência de MO e de xerostomia, assim como dos respetivos graus, no contexto do tratamento (RT/QT/cirurgia) de doentes com cancro da cabeça e pescoço?”.

1. Critérios de Inclusão

- Ensaio clínico randomizado, estudos retrospectivos e de coorte prospetivos.
- Artigos publicados no máximo há 5 anos (2015-2020).
- Incluam doentes adultos (≥ 18 anos).
- Artigos que apresentem a incidência da MO/xerostomia dos doentes durante e/ou após o tratamento do cancro da cabeça e pescoço.

2. Critérios de Exclusão

- Incerteza na faixa etária dos doentes.
- Artigos que incluam outros tipos de cancro, que não cabeça e pescoço, foram excluídos.
- Estudos com doentes com recidiva.
- Artigos que apresentem outros tipos de patologias não oncológicas, como quistos por exemplo, foram excluídos.
- Estudos *in vitro* e animais.

3. Estratégia de Pesquisa Sistemática

A pesquisa sistemática foi realizada com recurso a três bases de dados digitais e universais:

- *PubMed*;
- *B-on*;
- *Google Scholar*.

Inicialmente foi feita uma pesquisa com as palavra-chave (*head and neck cancer, mucositis, xerostomia, radiotherapy e chemotherapy*) individualmente, sendo posteriormente combinadas entre si de forma a obter-se uma melhor perceção dos estudos pertinentes para a revisão sistemática da literatura.

Com o intuito deste estudo se basear na evidência o mais recente possível, implementou-se uma pesquisa restrita aos últimos 5 anos.

Nas bases de dados *PubMed* e *B-on*, de forma a obter as combinações necessárias para a pesquisa pretendida recorreu-se a operadores booleanos tais como *AND* e/ou *NOT* (*Cochrane Effective Practice and Organisation of Care, EPOC, 2017*).

No entanto no *Google Scholar* a pesquisa diferiu das duas bases de dados, anteriormente descritas. Este método de pesquisa não incluiu os operadores de busca *AND* e/ou *NOT* sendo substituídos, respetivamente, por um espaço (“ ”) e um “menos” (“-”). Nesta base de dados a quantidade de artigos era de tal modo elevada que se tornou necessário ajustar a pesquisa para diminuir os resultados. Desse modo foram introduzidos mais alguns termos nomeadamente *mouse, monkey, rabbit, rat, in vitro* e o operador booleano *OR*, que permitiram diminuir a dimensão da lista final de artigos.

4. Seleção de Estudos

Conforme as diferentes associações de palavras-chave mencionadas anteriormente, foram identificados um total de referências, e após a eliminação dos duplicados, procedeu-se à leitura do título e do resumo das mesmas. Posteriormente, numa seleção mais reduzida de artigos, efetuou-se a leitura integral do texto, para melhor avaliar se estes artigos cumpriam os critérios de inclusão e exclusão previamente selecionados.

Foram incluídos, adicionalmente, artigos que se encontravam na lista de referências e que foram considerados relevantes para o estudo. Desta forma foi obtido um

número final de artigos incluídos na revisão sistemática e/ou meta-análise. Os artigos que não cumpriam rigorosamente os critérios pré-definidos foram excluídos ao passo que os artigos que respeitavam os critérios de inclusão foram por sua vez recolhidos e analisados e as informações mais relevantes presentes nos mesmos foram registadas.

5. Recolha e Processamento de Dados

Após a conclusão da pesquisa da revisão sistemática foram extraídos dos estudos selecionados os seguintes dados (quando disponíveis): autor, ano de publicação, região geográfica (onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos), amostra/n.º de doentes, rácio masculino/feminino, idade média, período de inclusão, localização primária do tumor, estádios do cancro, tipos de tratamento, rácio QT/RT, escala de graus, período/momento de registo dos graus, graus de MO, graus de xerostomia, incidência de MO e incidência de xerostomia. Todos estes dados foram reunidos e colocados *à posteriori* sob a forma de uma tabela.

À medida que foi preenchida a tabela da revisão sistemática dos artigos selecionados verificou-se que alguns dos artigos não tinham disponível toda a informação necessária. Deste modo foram enviados *e-mails* aos respetivos autores a solicitar esta mesma informação. Caso os *e-mails* tivessem resposta esta era integrada na tabela de revisão sistemática.

Os valores apresentados relativamente às covariáveis presentes nas meta-análises de subgrupo e meta-regressões foram obtidos através dos doentes da fase inicial do estudo e não do momento em que de fato foram submetidos à avaliação. Sendo assim uma das limitações de alguns estudos foi não ter uma forma de calcular o valor das covariáveis a partir das amostras de doentes que foram efetivamente submetidos à avaliação. Desse modo foi aplicado um *cut-off* de 90% e os artigos que excediam este *cut-off*, não eram considerados em algumas variáveis para o estudo da meta-análise. A margem de erro aceitável foi até 10% de diferença na dimensão da amostra entre a fase inicial e o momento em que os doentes foram submetidos à avaliação.

Algumas colunas da tabela de revisão sistemática foram elaboradas com recurso a fórmulas a fim de uma correta e perceptível interpretação da mesma, como pode ser observado na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Fórmulas aplicadas nos diferentes artigos da revisão sistemática e meta-análise. Sigla/Abreviatura: MO – mucosite oral.

Fórmulas	A que se destinam	Artigos
$\text{Rácio M/F} = \frac{\text{Doentes do sexo masculino}}{\text{Doentes do sexo feminino}}$	Utilizada para cálculo do rácio M/F.	Aplicada em todos os artigos.
$m = \frac{(a + b)}{2}$ <p><i>m</i> = mediana <i>a</i> = valor mínimo <i>b</i> = valor máximo</p> $S = \sqrt{\frac{1}{12} \left(\frac{(a - 2m + b)^2}{4} \right) + (b - a)^2}$ <p>S = desvio padrão <i>m</i> = mediana <i>a</i> = valor mínimo <i>b</i> = valor máximo</p>	De acordo com o autor Hozo et al., 2005, as seguintes fórmulas foram empregues com o intuito de converter as idades médias em medianas para obter o respetivo desvio padrão, a partir do da extremidade mais baixa e mais alta do intervalo de idades, tamanho da amostra e mediana previamente calculada. Para o cálculo do desvio padrão é importante ter-se em conta que quando a amostra era menor ou igual a 70 esta era dividida por 4 e quando a amostra era >70 era utilizada a mesma fórmula só que esta era dividida por 6.	Aplicadas nos artigos: Gamez et al., 2017; Driessen et al., 2016; Falchook et al., 2016.
$\bar{x} \approx \frac{a + 2m + b}{4}$ <p>\bar{x} = média <i>m</i> = mediana <i>a</i> = valor mínimo <i>b</i> = valor máximo</p>	Segundo o método desenvolvido pelo autor Hozo et al., 2005, foi aplicada a fórmula para o cálculo da idade média com base na mediana e intervalos da amostra, sendo o respetivo desvio padrão, obtido a partir da fórmula descrita na linha anterior.	Aplicada a todos os artigos exceto: Lai et al., 2018; Gamez et al., 2017; Driessen et al., 2016; Falchook et al., 2016; Mesía et al., 2015; Van Der Laan et al., 2015.
$\bar{X} = \frac{(A \times Na) + (B \times Nb)}{Na + Nb}$ <p>\bar{X} = média ponderada A = média da amostra A B = média da amostra B Na = amostra A Nb = amostra B</p>	Conforme o autor Arsham, n.d., foi aplicada a fórmula de média ponderada tendo em conta a média e a amostra de ambos os grupos em questão, com o propósito de unir idades médias de dois grupos diferentes apresentados no mesmo artigo.	Aplicada nos artigos: Hamauchi et al., 2019; Driessen et al., 2016; Ghosh-Laskar et al., 2016.

$\text{Rácio } QT/RT = \frac{\text{Doentes submetidos à quimioterapia}}{\text{Doentes submetidos à radioterapia}}$	<p>Utilizada para o cálculo do rácio QT/RT.</p>	<p>Aplicada em todos os artigos exceto: Miah et al., 2015; Scher et al., 2015.</p>
$\text{Doentes sem MO} = \text{Amostra total} - \sum \text{Doentes com MO}$ $\text{Grau 0 de MO (\%)} = \frac{\text{Doentes sem MO} \times 100}{\text{Total da amostra}}$	<p>Aplicadas com o objetivo de calcular o número de doentes que não apresentaram MO (grau 0 de MO), a partir dos dados disponíveis.</p>	<p>Aplicada nos artigos: Hamauchi et al., 2019; Tahara et al., 2015.</p>
$\text{Doentes sem xerostomia} = \text{Amostra total} - \sum \text{Doentes com xerostomia}$ $\text{Grau 0 de xerostomia (\%)} = \frac{\text{Doentes sem xerostomia} \times 100}{\text{Total da amostra}}$	<p>Aplicadas com o intuito de saber o número de doentes que não apresentaram xerostomia (grau 0 de xerostomia).</p>	<p>Aplicadas nos artigos: Akbaba et al., 2019; Hamauchi et al., 2019; Lai et al., 2018; Driessen et al., 2016; Monchamont et al., 2016; Rahbari et al., 2016; Takayama et al., 2016; Hoffmann et al., 2015; Kang et al., 2015; Kataria et al., 2015; Mesia et al., 2015; Tahara et al., 2015.</p>
$\text{Incidência de MO} = \frac{\text{Doentes com MO}}{\text{Total da amostra}}$ $\text{Incidência de xerostomia} = \frac{\text{Doentes com xerostomia}}{\text{Total da amostra}}$	<p>Determinar a incidência de MO e a incidência de xerostomia.</p>	<p>Empregues em todos os artigos da revisão sistemática.</p>

Nas **Tabelas 2 e 3** que se seguem são apresentadas as descrições de cada um dos graus de MO (grau 1, 2, 3, 4 e 5) e de xerostomia (grau 1, 2, 3, 4 e 5), respetivamente, de acordo com as escalas de graus aplicadas.

Tabela 2 – Descrição dos diferentes graus de MO de acordo com a escala de graus aplicada. *CTCAE* – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; MO – mucosite oral; *RTOG/EORTC* – *Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia.

Escala de Graus	MO				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
CTCAE, version 5.0	Assintomático ou com sintomas leves cuja intervenção não está indicada.	Dor moderada ou úlcera que não interfere na ingestão oral, mas, uma modificação da dieta é indicada.	Dor forte que interfere na ingestão oral.	Consequências com risco de vida sendo indicada, uma intervenção urgente.	Morte.
	MO: distúrbio caracterizado por ulceração ou inflamação da mucosa oral				
CTCAE, version 4.03; CTCAE, version 4.0	Assintomático ou com sintomas leves cuja intervenção não está indicada.	Dor moderada que não interfere na ingestão oral, mas, uma modificação da dieta é indicada.	Dor forte que interfere na ingestão oral.	Consequências com risco de vida sendo indicada, uma intervenção urgente.	Morte.
	MO: distúrbio caracterizado por inflamação da mucosa oral.				
CTCAE, version 3.0	Exame clínico				
	Eritema da mucosa.	Ulcerações irregulares ou pseudomembranas.	Ulcerações confluentes ou pseudomembranas e sangramento com trauma menor	Necrose tecidual, sangramento espontâneo significativo e consequências com risco de vida.	Morte.
	Funcional/Sintomático				
	Sintomas leves e dieta normal. Sintomas respiratórios mínimos, mas que não interferem na função.	Sintomático, mas pode comer e engolir uma dieta modificada. Apresenta sintomas respiratórios que interferem na função, mas não interferem nas atividades do dia a dia.	Sintomático e incapaz de alimentar-se ou hidratar-se adequadamente por via oral. Apresenta sintomas respiratórios que interferem nas atividades do dia a dia.	Sintomas associados a consequências com risco de vida	Morte.
RTOG/EORTC (TA)	Pode sentir dor leve e irritação, não necessita de analgésico.	Mucosite irregular que pode produzir um corrimento inflamatório serosanguinolento. Pode sentir dor moderada sendo necessária analgesia.	Mucosite fibrinosa confluenta. Pode sentir dor intensa que requer narcótico.	Ulceração, hemorragia ou necrose.	Morte.
RTOG/EORTC (TT)	Atrofia ligeira e secura.	Atrofia moderada e telangiectasia. Apresenta pouca mucosa.	Atrofia marcada com secura completa e telangiectasia grave.	Ulceração.	Morte.

Tabela 3 – Descrição dos diferentes graus de xerostomia de acordo com a escala de graus aplicada. *CTCAE* – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; *RTOG/EORTC* – *Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia.

Escala de Graus	Xerostomia				
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
<i>CTCAE, version 5.0;</i> <i>CTCAE, version 4.03;</i> <i>CTCAE, version 4.0</i>	Sintomático (saliva seca ou espessa, por exemplo) sem que haja uma alteração significativa da dieta. O fluxo de saliva não estimulado é > 0,2 ml/min.	Sintomas moderados com alterações na ingestão oral (bastante água, outros lubrificantes, dieta restrita a purês e/ou alimentos macios e húmidos, por exemplo). A saliva não estimulada apresenta valores de 0,1 a 0,2 ml/min.	Incapacidade de alimentação adequada por via oral. Está indicada a alimentação por tubo ou NPT (nutrição parental total). A saliva não estimulada é <0,1 ml/min.	---	---
	Xerostomia: distúrbio caracterizada por fluxo salivar reduzido na cavidade oral				
<i>CTCAE, version 3.0</i>	Sintomático (saliva seca ou espessa, por exemplo) sem que haja uma alteração significativa da dieta. O fluxo de saliva não estimulado é > 0,2 ml/min.	Alteração sintomática e significativa da ingestão oral (bastante água, outros lubrificantes, dieta restrita a purês e/ou alimentos macios e húmidos, por exemplo). A saliva não estimulada apresenta valores de 0,1 a 0,2 ml/min.	Incapacidade de alimentação adequada por via oral. Administração intravenosa de fluidos e está indicada a alimentação por tubo ou NPT (nutrição parental total). A saliva não estimulada é <0,1 ml/min.	---	---
<i>RTOG/ EORTC (TA)</i>	Leve secura da boca, saliva levemente espessa. Pode ter o sabor ligeiramente alterado, como sabor metálico. No entanto essas mudanças não são refletidas na alteração do comportamento alimentar habitual, assim como o uso aumentado de líquidos durante as refeições.	Secura moderada a completa da boca, saliva espessa e pegajosa. Sabor bastante alterado.	---	Necrose aguda da glândula salivar.	Morte.
<i>RTOG/ EORTC (TT)</i>	Leve secura da boca e boa resposta à estimulação.	Secura moderada da boca e má resposta à estimulação.	Secura completa da boca e sem resposta à estimulação.	Fibrose.	Morte.

Nas tabelas expostas anteriormente foram descritos cada um dos graus de MO e de xerostomia de acordo com as escalas de graus mencionadas na primeira coluna. Foram também incluídas quando presentes as definições de MO e xerostomia de acordo com as

respetivas escalas. Os graus descritos segundo as escalas *RTOG/EORTC – Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer* foram detalhados de acordo com o autor Cox et al., 1995. Os graus descritos mediante as escalas *CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events* foram detalhados de acordo com o protocolo desenvolvido pelo *CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program)* referido no site da *National Cancer Institute*.

Os graus foram comparados num todo com o propósito de simplificar a meta-análise pois, existe de certa forma uma "convergência" entre os diferentes critérios aplicados no estabelecimento dos graus, que faz com que não defiram uns dos outros. Assim, os resultados dos diferentes critérios foram fundidos numa mesma escala de graus, a bem da simplificação da meta-análise.

6. Avaliação da Qualidade dos Estudos

Os níveis de evidência (*LOE*) dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise foram categorizados segundo o protocolo do Centro de *Oxford* para Medicina Baseada na Evidência (Howick et al., 2011).

Cada artigo foi pontuado de acordo com 5 níveis: o nível 1 referente a revisões sistemáticas; o nível 2 a ensaios clínicos randomizados; o nível 3 a ensaios de coorte não randomizados ou estudos de follow-up; o nível 4 relativo a estudos de caso ou casos controlo e por último o nível 5 atribuído quando o artigo não correspondia à descrição dos restantes níveis. As pontuações atribuídas a cada um dos artigos foram incorporadas na tabela de revisão sistemática.

7. Avaliação do Risco de Enviesamento

De forma a minimizar o risco de viés que os artigos potencialmente possam apresentar, é extremamente importante agrupar os resultados dos diferentes estudos selecionados a incorporar na revisão sistemática. Para uma correta interpretação do parâmetro de interesse a aplicar e de forma a evitar a sua subvalorização e sobrevalorização é fundamental uma avaliação do risco de viés (Hoy et al., 2012).

Encontra-se em anexo a Tabela A2 adaptada, do risco de enviesamento, constituída por 10 perguntas. Cada uma destas perguntas foi pontuada com 0 (baixo risco) ou 1 (alto risco) conduzindo a um resultado de baixo risco (pontuação 0-4), de risco moderado (pontuação 5-7) ou de alto risco (pontuação 8-10). Na pergunta relativa ao *LOE*

foi estabelecido que os estudos com *LOE* compreendidos entre 1-3 são considerados de baixo risco de viés e, em contrapartida estudos com este índice compreendido entre 4-5 são considerados de alto risco de viés.

Os resultados obtidos destas perguntas foram posteriormente colocados sob a forma de gráfico de barras empilhadas e tabela de dupla entrada, realizados nos programas *Microsoft Excel* e no *Adobe Illustrator*, respetivamente.

8. Análise Estatística

Foram realizados, por meio do *software Open Meta [Analyst]*, todas as estatísticas e gráficos resultantes das meta-análises e meta-regressões das incidências da MO e da xerostomia, tanto das variáveis contínuas como das variáveis categóricas.

Os procedimentos meta-analíticos foram efetuados através dos dados transformados pela função arcoseno da raiz quadrada, e posteriormente reconvertidos nas unidades originais através da função inversa, de modo a cumprir os pressupostos estatísticos da meta-análise de proporções perante dados resultantes de contagens binomiais. Nos gráficos das meta-regressões e meta-análises, para uma melhor visualização, os valores meta-analíticos são apresentados reconvertidos nas unidades originais, mas numa escala estandardizada pela função arcoseno da raiz quadrada. Quando existiam células com o valor zero, foi feito um ajuste através do fator de correção de 0.01, para evitar possíveis erros de cálculo que pudessem enviesar as conclusões obtidas.

As meta-análises foram ajustadas considerando a presença de efeitos randomizados segundo o método de DerSimonian & Laird (1986). Foram utilizados intervalos de confiança de 95%.

O maior ou menor grau de discordância referente a cada resultado foi avaliado através do índice de heterogeneidade (I^2). Quando o I^2 era superior a 50% existia alguma discordância entre os vários estudos em questão e no caso de ser igual ou inferior a 50% já existia uma maior concordância. Ou seja, se existir uma baixa heterogeneidade, quer dizer que há muita concordância, e desse modo há um valor de consenso entre os autores relativamente aos diferentes estudos analisados.

O gráfico *Leave-one-out* é uma análise de sensibilidade, que tem como objetivo verificar se não existe um estudo que ao ter um peso muito grande em relação aos restantes

esteja a provocar um enviesamento irreversível da meta-análise. Numa meta-análise é suposto que os vários estudos contribuam de uma forma mais ou menos equilibrada, nesse ponto se um estudo tem uma precisão atípica para a metodologia que está a ser usada, este leva a uma estimativa que não corresponde ao valor real da meta-análise.

Utilizou-se também o *software JASP* para confirmar os resultados obtidos no gráfico de sensibilidade anteriormente descrito, sendo realizados dois testes com o mesmo objetivo, *Funnel plot* e o *Galbraith plot (radial plot)*. Todos os intervalos de confiança obtidos na meta-análise foram convertidos em erro padrão. No *Funnel plot* os resultados obtidos foram registados no eixo horizontal e a precisão associada a cada artigo no eixo vertical. Este gráfico apresenta a forma de um funil, em que na base encontram-se os estudos de pior qualidade e em maior número, menos precisos, com uma amostra reduzida e *follow-ups* mais curtos. No topo deste gráfico encontram-se os estudos de melhor qualidade (geralmente em menor número), com uma amostra maior, sendo estes mais precisos e resultando em erros padrões mais baixos que, se aproximam mais dos valores reais da meta-análise. Estes dois estudos têm como objetivo verificar eventuais assimetrias, enviesamento na publicação, normalmente mais observado nos estudos de baixa qualidade. O *Galbraith plot* permite para além destes objetivos despistar *outliers*.

A meta-análise cumulativa visa analisar se histórica e cronologicamente a magnitude de efeito avaliada tem tido tendência para aumentar ou diminuir.

No *Forest plot* a área dos quadrados reflete uma medida de peso ou autoridade com que cada estudo está a contribuir para o resultado da meta-análise. As linhas horizontais contínuas e os losangos simbolizam uma medida de incerteza associada a cada estudo incluído na meta-análise.

Para averiguar se variáveis contínuas como idade média, rácio M/F, latitude e rácio QT/RT e variáveis categóricas como região geográfica, grau e tipo de estudo poderiam influenciar os resultados da meta-análise, foram efetuadas meta-regressões e meta-análises de subgrupo, respetivamente.

Sempre que fosse necessário compararmos valores meta-analíticos resultantes de análises de subgrupo recorreu-se aos testes z. Sempre que o valor deste teste z estivesse associado a $p < 0.05$ significava que a diferença entre as estimativas das médias observadas tinha suporte estatístico, logo estatisticamente significativa.

III. Resultados

1. Resultados de Pesquisa

Na tabela seguinte, **Tabela 4**, podemos observar os números totais de artigos encontrados referente a cada uma das pesquisas efetuadas nas diferentes bases de dados universais utilizadas.

Tabela 4 – Pesquisa estratégia através de três bases de dados universais, *PubMed*, *B-on*, *Google Scholar*. Resultado total: trabalhos publicados até março de 2020. Resultado parcial: trabalhos publicados nos últimos 5 anos (2015-2020) --- pesquisa não foi realizada nesta base de dados em questão. * Pesquisa realizada nesta base de dados diferiu das restantes (*AND* foi substituído por um espaço “ ” e *NOT* por um “-”).

TERMOS UTILIZADOS	BASE DE DADOS					
	PUBMED		B-ON		GOOGLE SCHOLAR	
	Resultado Total	Resultado Parcial	Resultado Total	Resultado Parcial	Resultado Total	Resultado Parcial
1. <i>Head and neck cancer</i>	333 081	60 957	452 777	181 211	2 620 000	253 000
2. <i>Mucositis</i>	9926	2 813	60 730	21 594	145 000	21 500
3. <i>Xerostomia</i>	18 637	3 202	29 710	11 086	78 200	16 300
4. <i>Radiotherapy</i>	359 085	74 875	939 551	358 659	1 990 000	182 000
5. <i>Chemotherapy</i>	3 322 836	620 832	1 635 401	613 071	2 610 000	546 000
1 AND 2	2 490	682	16 813	6 425	42 800*	15 700*
1 AND 2 AND 4	2089	565	12 721	4 967	34 800*	13 500*
1 AND 2 AND 4 AND 5	1531	380	10 373	4 058	30 700*	12 000*
1 AND 2 AND 4 AND 5 AND prevalence	386	98	2 981	1 132	19 300*	8 970*
1 AND 2 AND 4 AND 5 AND prevalence NOT animals	385	97	1 926	715	17 600*	7 550*
“1” in title (2) (4 OR 5) prevalence -mouse -monkey -rabbit -rat -“in vitro”	---	---	---	---	1 010	530
1 AND 3	2242	520	11 393	4 527	27 600*	11 400*
1 AND 3 AND 4	1677	410	8 986	3 667	28 200*	12 200*
1 AND 3 AND 4 AND 5	655	155	5 666	2 373	21 400*	9 110*
1 AND 3 AND 4 AND 5 AND prevalence	158	55	1 908	783	16 500*	6 990*
1 AND 2 AND 4 AND 5 AND prevalence NOT animals	157	55	1 205	523	14 700*	6150*
“1” in title (3) (4 OR 5) prevalence -mouse -monkey -rabbit -rat -“in vitro”	---	---	---	---	1050	580

Na tabela de estratégia de pesquisa de artigos observa-se, que o número dos resultados obtidos foi sendo gradualmente maior na sequência *PubMed*, *B-on* e *Google Scholar*. Obteve-se um número mais reduzido de referências na base de dados da *PubMed* enquanto que na base de dados do *Google Scholar* o número de referências foi superior.

Como consta na tabela observa-se que foram utilizadas diversas combinações das palavras-chave de modo a afunilar o número final de referências obtidas. Na base de dados do *Google Scholar* foi utilizada uma maior junção de palavras-chave com o intuito de restringir o número final de artigos.

2. Resultados da Seleção de Pesquisa: Fluxograma *PRISMA*

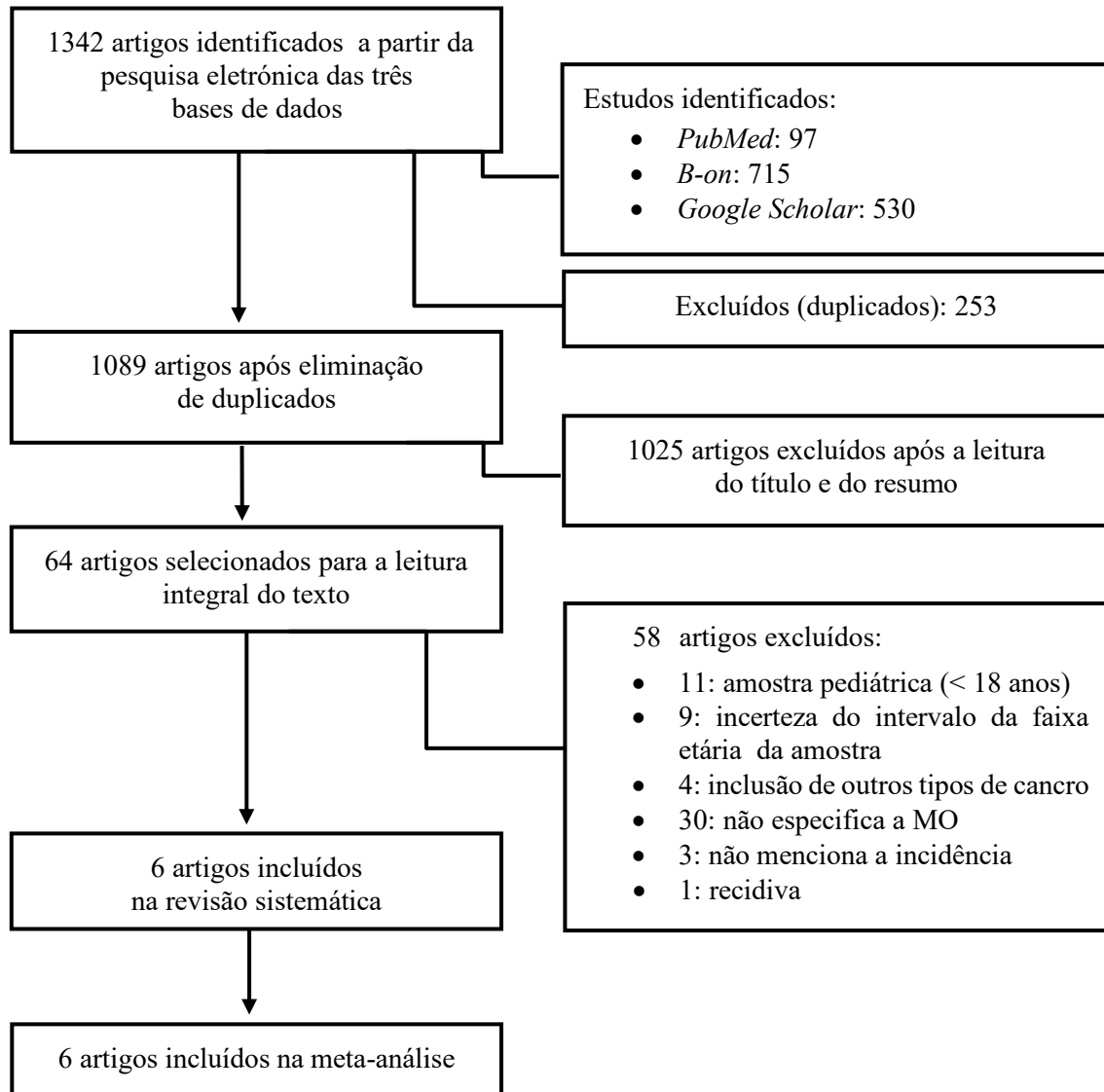


Figura 1 – Fluxograma da pesquisa de acordo com o Sistema *PRISMA* – MO.

Segundo as estratégias de pesquisa traçadas, identificaram-se no total 1342 referências relativas à MO, sendo estas importadas para o *software* de gestão de referências bibliográficas *Mendeley*. Foram excluídos 253 artigos duplicados neste *software*, ficando com 1089 artigos. Após a leitura do título e do resumo destes foram excluídos 1025 artigos, restando apenas 64 selecionados para leitura integral do texto. Posteriormente foram aplicados critérios de exclusão e inclusão permanecendo 6 artigos incluídos na revisão sistemática. Na meta-análise foram integrados 6 artigos, podendo-se observar na **Figura 1**.

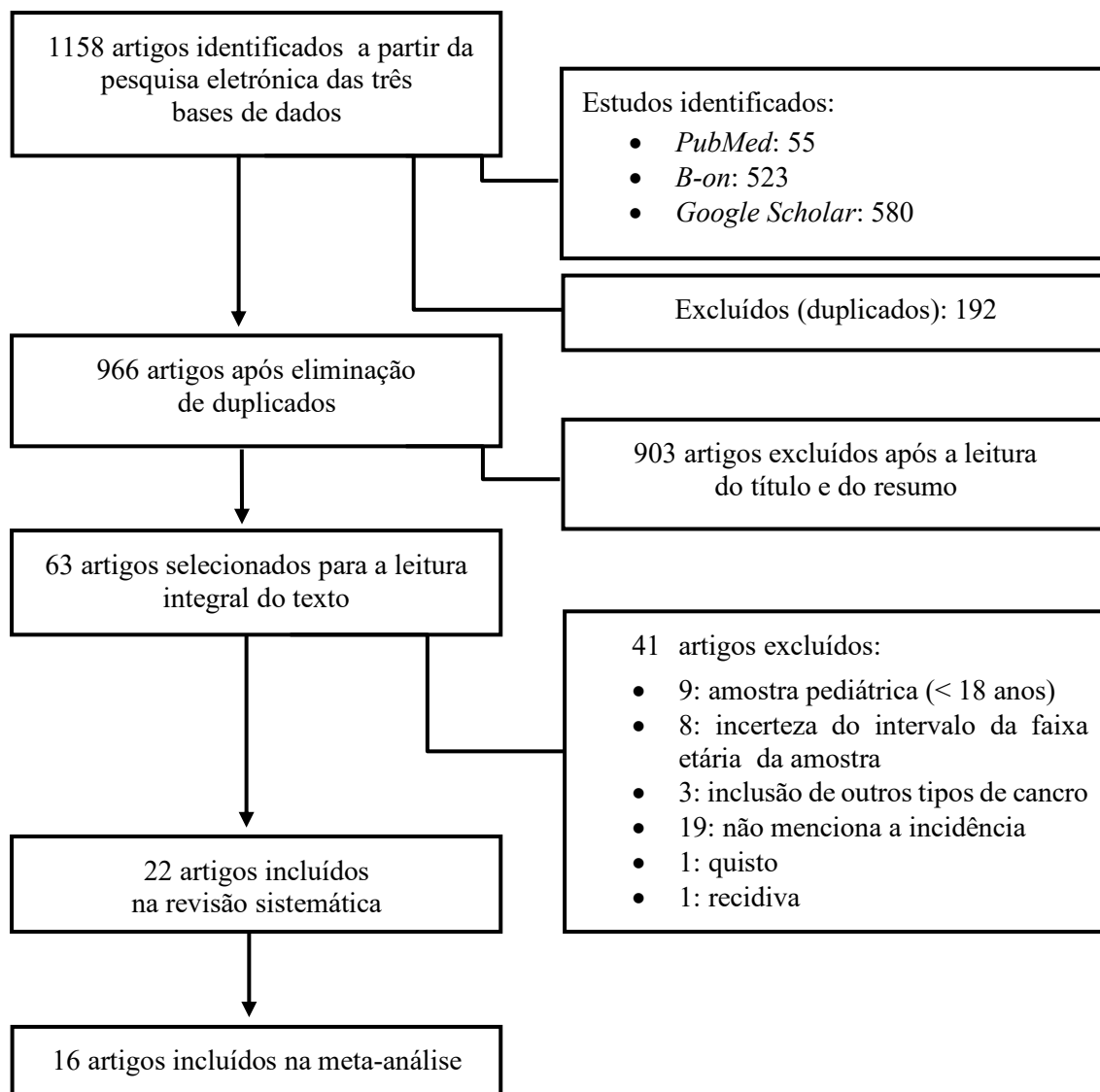


Figura 2 – Fluxograma da pesquisa de acordo com o Sistema *PRISMA* – Xerostomia.

Segundo estratégias de pesquisa traçadas, foram identificadas 1158 referências no total relativas à xerostomia, sendo estas importadas para o *Mendeley*. Foram excluídos 192 artigos duplicados neste *software*, ficando com 966 artigos. Após a leitura do título e do resumo destes foram excluídos 903 artigos, restando apenas 63 selecionados para leitura integral do texto. Posteriormente foram aplicados critérios de exclusão e inclusão permanecendo 22 artigos incluídos na revisão sistemática. Na meta-análise foram integrados 16 artigos, podendo-se observar na **Figura 2**.

3. Síntese Qualitativa da Evidência

Foram elaboradas tabelas que reúnem os pontos mais importantes encontrados nos artigos previamente selecionados a integrar nesta revisão sistemática. Esta informação foi incluída de uma maneira mais resumida e com o recurso a siglas, para que a sua leitura fosse o mais clara possível. As tabelas foram divididas em colunas com informação dos diferentes pontos abordados e em linhas que referem os diferentes autores de cada um dos artigos.

As tabelas da revisão sistemática foram divididas nos dois temas abordados nesta dissertação: MO e xerostomia. As **Tabelas 5, 6 e 7** são referentes à MO enquanto que as **Tabelas 8, 9 e 10** são referentes à xerostomia

Tabela 5 – Características da amostra (MO). *Região onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos. Siglas/Abreviaturas: CBDCA – carboplatina; Cmab – cetuximab; DP – desvio padrão; EUA – Estados Unidos da América; LOE – Levels Of Evidence; M/F – masculino/feminino e RT – radioterapia.

Autor / Ano (Referência)	Tipo de estudo	Região geográfica*	Amostra / n.º doentes	Rácio M/F	Idade média ± DP (Intervalo de idades)	Período de inclusão	LOE
(Hamauchi et al., 2019)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Japão	<u>Global</u> : 47 <u>CBDCA + RT</u> : 29 <u>Cmab + RT</u> : 18	<u>Global</u> : 42/5 <u>CBDCA + RT</u> : 27/2 <u>Cmab + RT</u> : 15/3	<u>Global</u> : 73.35 <u>CBDCA + RT</u> : 74 ± 7 (54-82) <u>Cmab + RT</u> : 72.3 ± 6.8 (56-83)	2006-2015	3
(Gamez et al., 2017)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	EUA (Arizona e Minnesota)	40	35/5	57.8 ± 13.3 (31-84)	2000-2013	3
(Falchook et al., 2016)	Ensaio clínico prospetivo, não randomizado	EUA (Carolina do Norte e Flórida)	44	39/5	61 ± 8.4 (44-76)	2012-2015	3
(Gunn et al., 2016)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	EUA (Texas), França e Egito (Alexandria)	50	42/8	61 ± 11.8 (37-84)	2011-2014	3
(Tahara et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Japão	45	43/2	63 ± 7.5 (45-75)	2008-2010	3
(Van Der Laan et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Países Baixos (Groninga)	260	197/63	62.4 ± 10.5 (33-89)	2007-2012	3

Tabela 6 – Localização primária do tumor, estádios do cancro, respetivos tipos de tratamento e rácio QT/RT (MO). Siglas/Abreviaturas: 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cir – cirurgia; CirS – cirurgia de salvação; Cmab – cetuximab; IMPT – terapia de prótons de intensidade modulada; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; ND – não disponível; QRT – quimiorradioterapia; QT – quimioterapia e RT – radioterapia.

Autor / Ano (Referência)	Localização primária do tumor	Estádios do cancro	Tipos de tratamento (RT/QT/Cirurgia)	Rácio QT/RT
(Hamauchi et al., 2019)	<u>CBDCA + RT</u> : orofaringe, hipofaringe, laringe e cavidade oral <u>Cmab + RT</u> : orofaringe, hipofaringe e laringe	<u>CBDCA + RT</u> : III e IV <u>Cmab + RT</u> : III e IV	QRT (3D-CRT); [CirS]	1
(Gamez et al., 2017)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : base da língua e tonsila	ND	RT (IMRT); QRT; [Cir]	0.58
(Falchook et al., 2016)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : tonsila, base da língua e desconhecido o local primário	ND	QRT (IMRT); [Cir]	1
(Gunn et al., 2016)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : tonsila, base da língua e sulco glossofaríngeo	I, III, IVa, e IVb	RT (IMPT); QRT; RT + QT; [Cir]	0.74

(Tahara et al., 2015)	Orofaringe, hipofaringe, laringe	ND	QRT; [CirS]	1
(Van Der Laan et al., 2015)	Laringe, hipofaringe, cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e outros locais	I-IV	RT (3D-CRT ou IMRT); QRT	0.29

Tabela 7 – Escala, momento de registo e graus de MO e a sua incidência (MO). *TA ou *TT: foi atribuído o termo de toxicidade aguda ou toxicidade tardia apesar desta designação não constar no artigo, mas, estar implícita pela análise dos artigos. Siglas/Abreviaturas: CBDCA – carboplatina; Cmab – cetuximab; *CTCAE* – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DA – doentes avaliados; MO – mucosite oral; ND – não disponível; QRT – quimiorradioterapia; RT – radioterapia; *RTOG/EORTC* – *Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia.

Autor / Ano (Referência)	Escala de graus	Período / momento de registo dos graus	Graus de MO n.º (%)					Incidência de MO
			Grau 0 (sem MO)	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	
(Hamauchi et al., 2019)	<i>CTCAE</i> , version 4.0	*TA: durante o tratamento	*TA: <u>CBDCA + RT</u> : 0 <u>Cmab + RT</u> : 0	ND *TA: <u>CBDCA + RT</u> : 29 (100) <u>Cmab + RT</u> : 18 (100)	ND	*TA: <u>CBDCA + RT</u> : 16 (55) <u>Cmab + RT</u> : 14 (78)		*TA: <u>CBDCA + RT</u> : 1 <u>Cmab + RT</u> : 1
(Gamez et al., 2017)	<i>RTOG</i>	TA: durante a RT	TA: 11 (27.5)	TA: 25 (62.5)	TA: 4 (10)	TA: 0	TA: 0	TA: 0.73
(Falchook et al., 2016)	<i>CTCAE</i> , version 4.0	*TA: durante o tratamento (a): 6ª semana (42 DA)	*TA: (a): 4 (10)	*TA: (a): 5 (12)	*TA: (a): 27 (64)	*TA: (a): 6 (14)	ND	*TA: (a): 0.90
(Gunn et al., 2016)	<i>CTCAE</i> , version 4.03	TA: entre o início e 90 dias após o término da RT TT: após 90 dias do término da RT	TA: 2 (4) TT: 40 (80)	TA: 1 (2) TT: 7 (14)	TA: 18 (36) TT: 3 (6)	TA: 29 (58) TT: 1 (2)	ND	TA: 0.96 TT: 0.22
(Tahara et al., 2015)	<i>CTCAE</i> , version 3.0	*TA: durante o tratamento	*TA: <u>QRT</u> : 7 (16)	*TA: <u>QRT</u> : 3 (7)	*TA: <u>QRT</u> : 15 (33)	*TA: <u>QRT</u> : 20 (44)	*TA: <u>QRT</u> : 0	*TA: <u>QRT</u> : 0.84
(Van Der Laan et al., 2015)	<i>RTOG/</i> <i>EORTC</i> ; <i>CTCAE</i> , version 4.0	TA: durante o tratamento (a): 3ª semana (b): 4ª semana (c): 5ª semana (d): 6ª semana	TA: (a): 99 (38) (b): 63 (25) (c): 45 (18) (d): 41 (16)	TA: (a): 94 (36) (b): 81 (31) (c): 71 (27) (d): 49 (19)	TA: (a): 53 (21) (b): 89 (34) (c): 86 (33) (d): 89 (34)	TA: (a): 14 (5) (b): 27 (10) (c): 58 (22) (d): 81 (31)	TA: (a): 0 (b): 0 (c): 0 (d): 0	TA: (a): 0.62 (b): 0.75 (c): 0.82 (d): 0.84

Tabela 8 – Características da amostra (xerostomia). *Região onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos. Siglas/Abreviaturas: 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cis100 – cisplatina 100 mg/m²; Cis40 – cisplatina 40 mg/m²; Cmab – cetuximab; DP – desvio padrão; EUA – Estados Unidos da América; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; *LOE* – *Levels Of Evidence*; M/F – masculino/feminino; ND – não disponível; P – panitumumab; QRT – quimiorradioterapia e RT – radioterapia.

Autor / Ano (Referência)	Tipo de estudo	Região geográfica*	Amostra / n.º doentes	Rácio M/F	Idade média ± DP (Intervalo de idades)	Período de inclusão	LOE
(Akbaba et al., 2019)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Alemanha (Heidelberg)	26	11/15	49 ± 11.3 (28-73)	2009-2018	3
(Hamauchi et al., 2019)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Japão	<u>Global</u> : 47 <u>CBDCA + RT</u> : 29 <u>Cmab + RT</u> : 18	<u>Global</u> : 42/5 <u>CBDCA + RT</u> : 27/2 <u>Cmab + RT</u> : 15/3	<u>Global</u> : 73.35 <u>CBDCA + RT</u> : 74 ± 7 (54-82) <u>Cmab + RT</u> : 72.3 ± 6.8 (56-83)	2006-2015	3
(Lai et al., 2018)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Taiwan	<u>QRT</u> : 38 <u>RT</u> : 32	<u>QRT</u> : 36/2 <u>RT</u> : 24/8	ND (≥ 75)	2004-2013	3
(Sim et al., 2018)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Singapura e Austrália	24	21/3	49.2 ± 10.6 (27.1-69.3)	ND	3
(Zhang et al., 2018)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	China (Hainan)	49	34/15	51 ± 12.8 (19-70)	2013-2014	3
(Gamez et al., 2017)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	EUA (Arizona e Minnesota)	40	35/5	57.8 ± 13.3 (31-84)	2000-2013	3
(Driessen et al., 2016)	Ensaio clínico prospetivo, randomizado	Países Baixos; Reino Unido (Londres)	<u>Global</u> : 56 <u>Cis100 + RT</u> : 27 <u>Cis40 + RT</u> : 29	<u>Global</u> : 44/12 <u>Cis100 + RT</u> : 17/10 <u>Cis40 + RT</u> : 27/2	<u>Global</u> : 53.59 <u>Cis100 + RT</u> : 54 ± 8.3 (32-65) <u>Cis40 + RT</u> : 53.2 ± 9.3 (27-64)	2008-2012	3
(Falchook et al., 2016)	Ensaio clínico prospetivo, não randomizado	EUA (Carolina do Norte e Flórida)	44	39/5	61 ± 8.4 (44-76)	2012-2015	3
(Ghosh-Laskar et al., 2016)	Ensaio clínico prospetivo, randomizado	Índia	<u>Global</u> : 59 2 grupos : <u>3D-CRT</u> : 29 <u>IMRT</u> : 30	<u>Global</u> : 49/10 <u>3D-CRT</u> : 23/6 <u>IMRT</u> : 26/4	<u>Global</u> : 52.98 <u>3D-CRT</u> : 54 ± 6.8 (38-65) <u>IMRT</u> : 52 ± 6.5 (37-63)	2005-2007	3
(Gunn et al., 2016)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	EUA (Texas), França e Egito (Alexandria)	50	42/8	61 ± 11.8 (37-84)	2011-2014	3

Consequências e repercussões do tratamento do cancro da cabeça e pescoço a nível oral: uma Revisão Sistemática e Meta-análise

(Kimura et al., 2016)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Japão (Nagoya)	93	76/17	60 ± 7.7 (34-80)	2006-2013	3
(Moncharmont et al., 2016)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	França	150	122/28	60 ± 7.8 (39-86)	2010-2013	3
(Rahbari et al., 2016)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Austrália (Nova Gales do Sul)	61	49/12	57 ± 10.8 (36-79)	2010-2014	3
(Takayama et al., 2016)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Japão	33	22/11	53 ± 11 (25-69)	2009-2012	3
(Hoffmann et al., 2015)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Alemanha	75	63/12	58 ± 8.3 (35-85)	2000-2010	3
(Kang et al., 2015)	Estudo de coorte retrospectivo, não randomizado	Coreia do Sul (Jinju)	35	35/0	65 ± 12 (34-82)	2005-2012	3
(Kataria et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Índia (Gurgaon)	32	27/5	74 ± 5.5 (65-87)	2010-2012	3
(Mesía et al., 2015)	Ensaio clínico prospetivo, randomizado	Espanha, Alemanha, Canadá, Finlândia, México, EUA, China, Itália e Polónia	2 Grupos: <u>QRT</u> : 63 <u>P + QRT</u> : 87	<u>QRT</u> : 57/6 <u>P + QRT</u> : 74/13	ND (≥ 18-≥ 65)	2007-2009	3
(Miah et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, randomizado	Reino Unido (Londres)	120	91/29	57 ± 7.8 (33-80)	2005-2010	3
(Scher et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	EUA (Nova Iorque)	73	39/34	63 ± 9 (35-89)	1990-2011	3
(Tahara et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Japão	45	43/2	63 ± 7.5 (45-75)	2008-2010	3
(Van Der Laan et al., 2015)	Estudo de coorte prospetivo, não randomizado	Países Baixos (Groninga)	260	197/63	62.4 ± 10.5 (33-89)	2007-2012	3

Tabela 9 – Localização primária do tumor, estádios do cancro, respetivos tipos de tratamento e rácio QT/RT (xerostomia). Siglas/Abreviaturas: 2D-CRT – radioterapia convencional 2D; 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cir – cirurgia; CirS – cirurgia de salvação; CIRT – radioterapia com iões de carbono; Cis100 – cisplatina 100 mg/m²; Cis40 – cisplatina 40 mg/m²; Cmab – cetuximab; IMPT – terapia de protões de intensidade modulada; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; ND – não disponível; P – panitumumab; QRT – quimiorradioterapia; QT – quimioterapia; RT – radioterapia e VMAT – arcoterapia volumétrica modulada.

Autor / Ano (Referência)	Localização primária do tumor	Estádios do cancro	Tipos de tratamento (RT/QT/Cirurgia)	Rácio QT/RT
(Akbaba et al., 2019)	<u>Carcinoma da nasofaringe</u>	I, II, III, IVa e IVb	RT (CIRT + IMRT); QRT; [Cir, CirS]	0.81
(Hamauchi et al., 2019)	<u>CBDCA + RT</u> : orofaringe, hipofaringe, laringe e cavidade oral <u>Cmab + RT</u> : orofaringe, hipofaringe e laringe	<u>CBDCA + RT</u> : III e IV <u>Cmab + RT</u> : III e IV	QRT (3D-CRT); [CirS]	1
(Lai et al., 2018)	<u>QRT</u> : cavidade oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe <u>RT</u> : antro nasal, cavidade oral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, laringe e glândula salivar	<u>QRT</u> : III, IVa e IVb <u>RT</u> : III, IVa e IVb	(a): QRT (b): RT (3D-CRT ou IMRT)	(a): 1 (b): Apenas RT
(Sim et al., 2018)	<u>Carcinoma da nasofaringe</u>	I, II, III e IV	RT (IMRT); RT + QT	0.71
(Zhang et al., 2018)	<u>Carcinoma da nasofaringe</u>	ND	QRT (IMRT)	1
(Gamez et al., 2017)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : base da língua e tonsila	ND	RT (IMRT); QRT; [Cir]	0.58
(Driessen et al., 2016)	<u>Cis100 + RT</u> : cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe <u>Cis40 + RT</u> : cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe	<u>Cis100 + RT</u> : III e IV <u>Cis40 + RT</u> : III e IV	QRT (IMRT)	1
(Falchook et al., 2016)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : tonsila, base da língua e desconhecido o local primário	ND	QRT (IMRT); [Cir]	1
(Ghosh-Laskar et al., 2016)	<u>3D-CRT</u> : cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe <u>IMRT</u> : cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe	<u>3D-CRT</u> : I-II, III e IV <u>IMRT</u> : I-II, III e IV	(a): RT (3D-CRT) ou QRT; [CirS]; (b): RT (IMRT) ou QRT; [CirS]	<u>Global</u> :0.83 (a): 0.83; (b): 0.83
(Gunn et al., 2016)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : tonsila, base da língua e sulco glossofaringeo	I, III, IVa, e IVb	RT (IMPT); QRT; RT + QT; [Cir]	0.74

Consequências e repercussões do tratamento do cancro da cabeça e pescoço a nível oral: uma Revisão Sistemática e Meta-análise

(Kimura et al., 2016)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : base da língua, tonsila, palato mole, parede faríngea e não classificados	II, III, IVa e IVb	RT (IMRT); QRT; RT + QT; [Cir; CirS]	0.99
(Moncharmont et al., 2016)	Cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe	I-II e II-IV	RT (VMAT); QRT; [Cir]	0.66
(Rahbari et al., 2016)	<u>Carcinoma da orofaringe</u> : base da língua, tonsila, palato mole, orofaringe e mucosa primária oculta	I, II, III, IVa e IVb	RT (IMRT); QRT; [CirS]	0.90
(Takayama et al., 2016)	Cancro da língua	III, IVa e IVb	QRT; [CirS]	1
(Hoffmann et al., 2015)	Cavidade oral e orofaringe	I, II, III e IVa	RT (IMRT); QRT; [Cir]	0.71
(Kang et al., 2015)	Orofaringe, hipofaringe, laringe e cavidade oral	IVa e IVb	QRT; [CirS]	1
(Kataria et al., 2015)	Orofaringe, laringe e hipofaringe	II, III e IV	QRT (IMRT)	1
(Mesía et al., 2015)	<u>QRT</u> : orofaringe, cavidade oral, hipofaringe e laringe <u>P+QRT</u> : orofaringe, cavidade oral, hipofaringe e laringe	<u>QRT</u> : III e IV <u>P+QRT</u> : III e IV	QRT (IMRT ou 3D-CRT)	1
(Miah et al., 2015)	Orofaringe e hipofaringe	I, II, III, IVa e IVb	QRT (IMRT); RT + QT; [Cir]	ND
(Scher et al., 2015)	<u>Carcinoma da cavidade oral</u> : língua, assoalho da boca, trigono retromolar, mucosa bucal, gengiva, lábio, palato duro e crista alveolar	I, II, III e IV	RT (2D-CRT ou 3D-CRT ou IMRT); QRT; RT + QT	ND
(Tahara et al., 2015)	Orofaringe, hipofaringe, laringe	ND	QRT; [CirS]	1
(Van Der Laan et al., 2015)	Laringe, hipofaringe, cavidade oral, orofaringe, nasofaringe e outros locais	I-IV	RT (3D-CRT ou IMRT); QRT	0.29

Tabela 10 – Escala, momento de registo e graus de xerostomia e a sua incidência (xerostomia). *TA ou *TT: foi atribuído o termo de toxicidade aguda ou toxicidade tardia apesar desta designação não constar no artigo, mas estar implícita pela análise dos artigos. Siglas/Abreviaturas: 3D-CRT – radioterapia conformacional 3D; CBDCA – carboplatina; Cis100 – cisplatina 100 mg/m²; Cis40 – cisplatina 40 mg/m²; Cmab – cetuximab; *CTCAE* – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; DA – doentes avaliados; IMRT – radioterapia de intensidade modulada; ND – não disponível; P – panitumumab; QRT – quimiorradioterapia; RT – radioterapia; *RTOG/EORTC* – *Radiation Therapy Oncology Group criteria for adverse effects/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; TA – toxicidade aguda e TT – toxicidade tardia.

Autor / Ano (Referência)	Escala de graus	Período / momento de registo dos graus	Graus de xerostomia n.º (%)				Incidência de xerostomia
			Grau 0 (sem xerostomia)	Grau 1	Grau 2	Grau 3	
(Akbaba et al., 2019)	<i>CTCAE</i> , version 5.0	TA: durante e até 6 semanas após a RT (25 DA) TT: (25 DA) (a): 3-6 meses após a RT (b): 12 meses após a RT (c): 24 meses após a RT (d): último <i>follow-up</i>	TA: 10 (40) TT: (a): 12 (48) (b): 16 (64) (c): 17 (68) (d): 17 (68)	TA: 8 (32) TT: (a): 9 (36) (b): 8 (32) (c): 7 (28) (d): 7 (28)	TA: 7 (28) TT: (a): 4 (16) (b): 1 (4) (c): 1 (4) (d): 1 (4)	ND	TA: 0.60 TT: (a): 0.52 (b): 0.36 (c): 0.32 (d): 0.32
(Hamauchi et al., 2019)	<i>CTCAE</i> , version 4.0	*TA: durante o tratamento	*TA: <u>CBDCA + Rt: 1 (3)</u> <u>Cmab + Rt: 2 (11)</u>	ND *TA: <u>CBDCA + Rt: 28 (97)</u> <u>Cmab + Rt: 16 (89)</u>	ND	*TA: <u>CBDCA + Rt: 0</u> <u>Cmab + Rt: 0</u>	*TA: <u>CBDCA + Rt: 0.97</u> <u>Cmab + Rt: 0.89</u>
(Lai et al., 2018)	<i>CTCAE</i> , version 3.0	ND	<u>QRT: 32 (84.2)</u> <u>RT: 28 (87.5)</u>	ND <u>QRT: 6 (15.8)</u> <u>RT: 4 (12.5)</u>	ND	<u>QRT: 0</u> <u>RT: 0</u>	<u>QRT: 0.16</u> <u>RT: 0.13</u>
(Sim et al., 2018)	<i>RTOG/</i> <i>EORTC</i>	(a): Antes da RT (24 DA) *TA: (a): RT suave (22 DA) (b): 2 semanas após RT (22 DA) *TT: (a): 3 meses após RT (22DA) (b): 2 anos após RT (15 DA)	(a): 100% *TA: (a): 0 (b): 0 *TT: (a): 0 (b): 0	(a): 0 *TA: (a): 11 (50) (b): 12 (54.5) *TT: (a): 10 (45.4) (b): 6 (40)	(a): 0 *TA: (a): 11 (50) (b): 10 (45.4) *TT: (a): 8 (36.4) (b): 8 (53.3)	(a): 0 *TA: (a): 0 (b): 0 *TT: (a): 4 (18.2) (b): 1 (6.7)	(a): 0 *TA: (a): 1 (b): 1 *TT: (a): 1 (b): 1

(Zhang et al., 2018)	<i>RTOG</i>	TA: durante a RT TT: após RT	TA: 0 TT: 7 (14.3)	TA: 35 (71.4) TT: 32 (65.3)	TA: 14 (28.6) TT: 10 (20.4)	TA: 0 TT: 0	TA: 1 TT: 0.86
(Gamez et al., 2017)	<i>RTOG</i>	TA: durante a RT	TA: 10 (25)	TA: 23 (57.5)	TA: 7 (17.5)	TA: 0	TA: 0.75
(Driessen et al., 2016)	<i>CTCAE, version 3.0</i>	TA: durante o tratamento (a): Cis100 + RT (b): Cis40 + RT	TA: (a): 13 (48) (b): 19 (66)	ND TA: (a): 14 (52) (b): 10 (34)	ND	TA: (a): 0 (b): 0	TA: (a): 0.52 (b): 0.34
(Falchook et al., 2016)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	*TA: durante o tratamento (a): 6ª semana (42 DA)	*TA: (a): 2 (5)	*TA: (a): 10 (24)	*TA: (a): 29 (69)	*TA: (a): 1 (2)	*TA: (a): 0.95
(Ghosh-Laskar et al., 2016)	<i>RTOG</i>	TA: No final ou 8 semanas após a RT <u>Global:</u> (55 DA) <u>3D-CRT:</u> (26 DA) <u>IMRT:</u> (29 DA)	TA: <u>3D-CRT:</u> 3 (11) <u>IMRT:</u> 3 (10)	TA: <u>3D-CRT:</u> 9 (35) <u>IMRT:</u> 19 (66)	TA: <u>3D-CRT:</u> 14 (54) <u>IMRT:</u> 7 (24)	ND	TA: <u>3D-CRT:</u> 0.89 <u>IMRT:</u> 0.90
(Gunn et al., 2016)	<i>CTCAE, version 4.03</i>	TA: entre o início e 90 dias após o término da RT TT: após 90 dias do término da RT	TA: 38 (76) TT: 1 (2)	TA: 7 (14) TT: 23 (46)	TA: 4 (8) TT: 25 (50)	TA: 1 (2) TT: 1 (2)	TA: 0.24 TT: 0.98
(Kimura et al., 2016)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	*TT: após RT (a): 6 meses (47 DA) (b): 12 meses (39 DA) (c): 24 meses (31 DA)	*TT: (a): 1 (2.1) (b): 1 (2.6) (c): 5 (16.1)	*TT: (a): 25 (53.2) (b): 24 (61.5) (c): 19 (61.3)	*TT: (a): 21 (44.7) (b): 14 (35.9) (c): 7 (22.6)	ND	*TT: (a): 0.98 (b): 0.97 (c): 0.84
(Moncharmont et al., 2016)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	TA: durante 3 meses desde o início da RT TT: após 3 meses do término da RT	TA: 105 (70) TT: 122 (81)	TA: 41 (27) TT: 28 (19)	TA: 4 (3)	TA: 0.30 TT: 0.19	
(Rahbari et al., 2016)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	TA: durante ou logo após o tratamento TT: após 6 meses do término do tratamento	TA: 23 (37.7) TT: 38 (62.3)	TA: 33 (54.1) TT: 23 (37.7)	TA: 5 (8.2) TT: 0	TA: 0.62 TT: 0.38	
(Takayama et al., 2016)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	TA (33 DA) TT (30 DA): 2 anos após o término do tratamento	TA: 0 TT: 12 (40)	TA: 12 (36) TT: 17 (57)	TA: 18 (55) TT: 1 (3)	TA: 3 (9) TT: 0	TA: 1 TT: 0.60

(Hoffmann et al., 2015)	<i>CTCAE, version 3.0</i>	TT: após 3 meses do término da RT até ao final do follow-up	TT: 37 (49)	ND	ND	TT: 2 (3)	TT: 0.51
				TT: 38 (51)			
(Kang et al., 2015)	<i>CTCAE, version 3.0</i>	*TT: após 6 meses do término do tratamento	*TT: 8 (22.9)	*TT: 25 (71.4)		*TT: 2 (5.7)	*TT: 0.77
(Kataria et al., 2015)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	TT: após a finalização do tratamento	TT: 14 (43.8)	TT: 15 (46.9)	TT: 2 (6.2)	TT: 1 (3.1)	TT: 0.56
(Mesía et al., 2015)	<i>CTCAE, version 3.0</i>	ND	<u>QRT:</u> 19 (30) <u>P + QRT:</u> 28 (32)	<u>QRT:</u> 26 (41) <u>P + QRT:</u> 31 (36)	<u>QRT:</u> 17 (27) <u>P + QRT:</u> 26 (30)	<u>QRT:</u> 1 (2) <u>P + QRT:</u> 2 (2)	<u>QRT:</u> 0.70 <u>P + QRT:</u> 0.68
(Miah et al., 2015)	<i>CTCAE, version 3.0</i>	TA: (a): no final da RT (b): 2 meses após a RT	TA: (a): 0 (b): 16 (13)	TA: (a): 42 (35) (b): 62 (52)	TA: (a): 76 (63) (b): 42 (35)	TA: (a): 2 (2) (b): 0	TA: (a): 1 (b): 0.87
(Scher et al., 2015)	<i>CTCAE, version 4.0</i>	TA (53 DA): durante o tratamento TT (28 DA): 3 meses após o término do tratamento	TA: 15 (28) TT: 3 (11)	TA: 21 (40) TT: 18 (64)	TA: 15 (28) TT: 6 (21)	TA: 2 (4) TT: 1 (4)	TA: 0.72 TT: 0.89
(Tahara et al., 2015)	<i>CTCAE, version 3.0</i>	*TA: durante o tratamento	*TA: <u>QRT:</u> 4 (9)	*TA: <u>QRT:</u> 19 (42)	*TA: <u>QRT:</u> 15 (33)	*TA: <u>QRT:</u> 7 (16)	*TA: <u>QRT:</u> 0.91
(Van Der Laan et al., 2015)	<i>RTOG/ EORTC; CTCAE, version 4.0</i>	TA: durante o tratamento (a): 3ª semana (b): 4ª semana (c): 5ª semana (d): 6ª semana	TA: (a): 83 (32) (b): 55 (21) (c): 47 (18) (d): 41 (16)	TA: (a): 137 (53) (b): 113 (44) (c): 91 (35) (d): 81 (31)	TA: (a): 38 (14) (b): 89 (34) (c): 113 (43) (d): 132 (51)	TA: (a): 2 (1) (b): 3 (1) (c): 9 (4) (d): 6 (2)	TA: (a): 0.68 (b): 0.79 (c): 0.82 (d): 0.84

Na **Tabela 5** referente à MO constam 6 artigos, que se encontram ordenados cronologicamente do mais recente para o mais antigo, neste caso de 2019 a 2015. Esta coluna repetiu-se no seguimento das duas tabelas referentes a esta condição. Também foram incluídos os tipos de estudo que abrangiam estudos de coorte retrospectivos, de coorte prospetivos e ensaios clínicos prospetivos, sendo todos não randomizados. Na região geográfica dos estudos foi mencionado o local onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos. A dimensão das amostras dos vários estudos que entraram na revisão sistemática variou entre 40 e 260 doentes e no rácio M/F é visível um predomínio de indivíduos do sexo masculino. A idade média dos indivíduos variou entre 57.8 e 73.35 anos. Mencionou-se também o período de inclusão durante o qual os doentes foram incluídos nos diversos tratamentos. Relativamente aos 6 estudos selecionados, o nível de evidência observado em todos foi o nível 3.

Na **Tabela 6** expôs-se as localizações primárias dos tumores, que variaram entre si e entre os demais estudos; os estádios do cancro, referidos apenas em três destes estudos e também diversificados entre si; os tipos de tratamento que foram bastantes distintos e que incluíram RT e/ou QT e/ou cirurgia; e por fim o rácio QT/RT que variou entre 0.29 e 1.

Na **Tabela 7** mencionou-se as escalas de graus utilizadas, nomeadamente, CTCAE 3.0, CTCAE 4.0, CTCAE 4.03, RTOG e RTOG/EORTC. Nesta tabela incluiu-se uma coluna referente ao período/momento de registo dos graus que foi dividido em toxicidade aguda quando medida durante o intervalo de tempo compreendido entre o início do tratamento e os 3 meses após o término do mesmo e toxicidade tardia medida a partir do 3º mês após o término do tratamento ou nos períodos subsequentes ao trimestre. Relativamente aos graus de MO estes foram divididos em cinco subcolunas: grau 0 referente aos indivíduos que não apresentavam MO, grau 1, grau 2, grau 3 e grau 4. Nesta mesma coluna dos graus da MO foram mencionados, mais uma vez, se os valores correspondiam à toxicidade aguda ou tardia. Por fim introduziu-se uma coluna que reporta a incidência de MO que variou de 0.73 a 1 para a toxicidade aguda.

Na **Tabela 8** referente à xerostomia constam 22 artigos, que se encontram ordenados cronologicamente do mais recente para o mais antigo, neste caso de 2019 a 2015. Esta coluna repetiu-se no seguimento das duas tabelas referentes a esta condição. Também foram incluídos os tipos de estudo que abrangiam estudos de coorte retrospectivos, de

coorte prospetivos e ensaios clínicos prospetivos, sendo na sua maioria não randomizados e apenas 4 randomizados. Na região geográfica dos estudos foi mencionado o local onde os doentes foram submetidos aos tratamentos, e de onde se pressupõe que os mesmos sejam nativos. A dimensão das amostras dos vários estudos que entraram na revisão sistemática variou entre 24 e 260 doentes e no rácio M/F é visível um predomínio de indivíduos do sexo masculino, sendo que apenas um dos artigos apresentou mais indivíduos do sexo feminino do que do sexo masculino. A idade média dos indivíduos variou entre 49 e 74 anos. Mencionou-se também o período de inclusão durante o qual os doentes foram incluídos nos diversos tratamentos. Relativamente aos 22 estudos seleccionados, o nível de evidência observado em todos foi o nível 3.

Na **Tabela 9** expôs-se as localizações primárias dos tumores, que variaram entre si e entre os demais estudos; os estádios do cancro também diversificados entre si e cuja informação não se encontra disponível em 4 artigos; os tipos de tratamento que foram bastantes distintos e que incluíram RT e/ou QT e/ou cirurgia; e por fim o rácio QT/RT que variou entre 0.29 e 1.

Na **Tabela 10** mencionou-se as escalas de graus utilizadas, nomeadamente, CTCAE 3.0, CTCAE 4.0, CTCAE 4.03, CTCAE 5.0, RTOG e RTOG/EORTC. Nesta tabela incluiu-se uma coluna referente ao período/momento de registo dos graus que foi dividido em toxicidade aguda quando medida durante o intervalo de tempo compreendido entre o início do tratamento e os 3 meses após o término do mesmo e toxicidade tardia medida a partir do 3º mês após o término do tratamento ou nos períodos subsequentes ao trimestre. Quando o artigo não menciona nem o tipo de toxicidade nem o tempo em que esta é avaliada, essa informação não foi incluída e foi reportada como não disponível. Relativamente aos graus de xerostomia estes foram divididos em quatro subcolunas: grau 0 referente aos indivíduos que não apresentavam xerostomia, grau 1, grau 2 e grau 3. Nesta mesma coluna dos graus da xerostomia foram mencionados, mais uma vez, se os valores correspondiam à toxicidade aguda ou tardia. Por fim introduziu-se uma coluna que reporta a incidência de xerostomia que varia de 0.24 a 1 para a toxicidade aguda e de 0.19 a 1 para a toxicidade tardia.

4. Resultados da Avaliação do Risco de Enviesamento

Após a avaliação do risco de enviesamento de cada um dos artigos mencionada anteriormente, os resultados obtidos foram apresentados de duas formas diferentes: um gráfico de barras empilhadas e uma tabela de dupla entrada (**Figura 3 e Figura 4**).

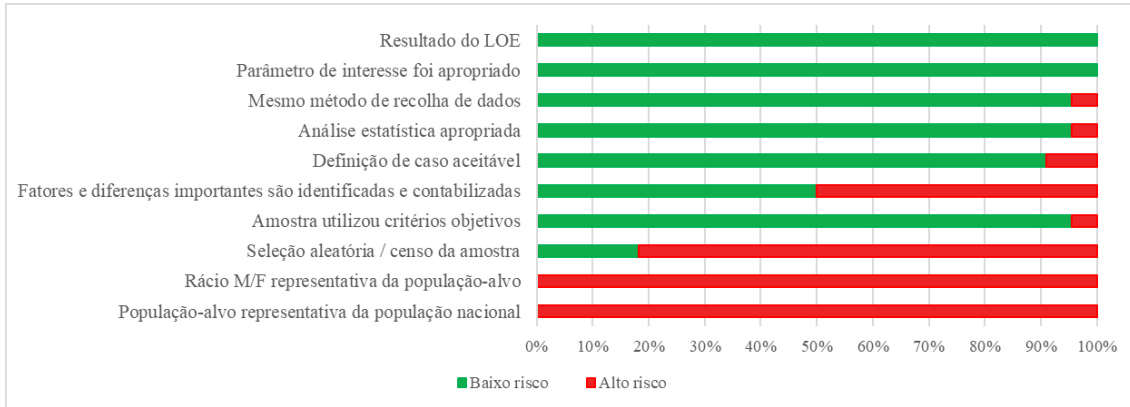


Figura 3 – Gráfico de barras empilhadas da avaliação do risco de enviesamento. Siglas/Abreviaturas: M/F – masculino/feminino.

	Baixo risco										Alto risco										
Akbaba et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hamauchi et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lai et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sim et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Zhang et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gomez et al., 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Driessen et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Falchook et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gosh-Laskar et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gunn et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kimura et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Monchamont et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Rahbari et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Takayama et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hoffmann et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kang et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Kataria et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Mesia et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Miah et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Scher et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Tahara et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Van Der Laan et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	População-alvo representativa da população nacional																				
	Rácio M/F representativa da população-alvo																				
	Seleção aleatória / censo da amostra																				
	Amostra utilizou critérios objetivos																				
	Fatores e diferenças importantes são identificadas e contabilizadas																				
	Definição de caso aceitável																				
	Análise estatística apropriada																				
	Mesmo método de recolha de dados																				
	Parâmetro de interesse foi apropriado																				
	Resultado do LOE																				

Figura 4 – Tabela de dupla entrada da avaliação do risco de enviesamento. Siglas/Abreviaturas: M/F – masculino/feminino.

5. Meta-análise

Os gráficos de meta-análise da taxa de incidência das complicações orais contêm apenas valores de toxicidade aguda.

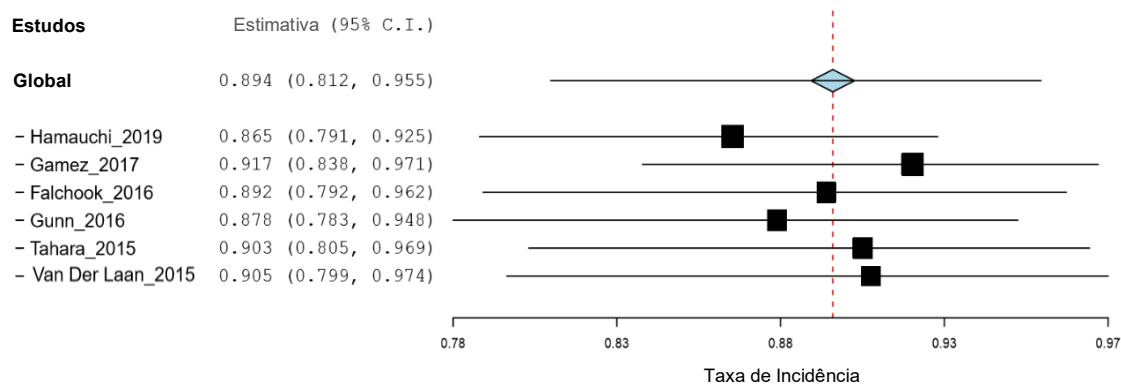


Figura 5 – *Forest plot* representativo da meta-análise *leave-one-out* da taxa de incidência de MO.

Na **Figura 5** observa-se que não existe nenhum estudo com efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros em torno de um valor médio. É notável a existência de alguns desvios positivos e negativos, no entanto os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo selecionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Hamauchi contribuiu com 16.247%, Gamez com 15.514%, Falchook com 15.717%, Gunn com 16.402%, Tahara com 15.995% e Van Der Laan com 20.125%.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos integrados na meta-análise. Estes testes estão relacionados com o “enviesamento da publicação”. Este ocorre quando o resultado de um estudo influencia a decisão de publicá-lo. Em ambos a hipótese nula afirma que não existe enviesamento da publicação, contudo, sempre que resulte do teste estatístico $p < 0.05$ essa hipótese nula pode ser rejeitada.

O teste de assimetria apresentou um $p = 0.272$, ou seja, $p > 0.05$ e o teste de Egger's apresentou um valor de $p = 0.049$, sendo este muito próximo de 0.05, sugerindo não existir enviesamento de publicação. Deste modo não é possível rejeitar a hipótese nula, logo não há evidências que indiquem “enviesamento da publicação”.

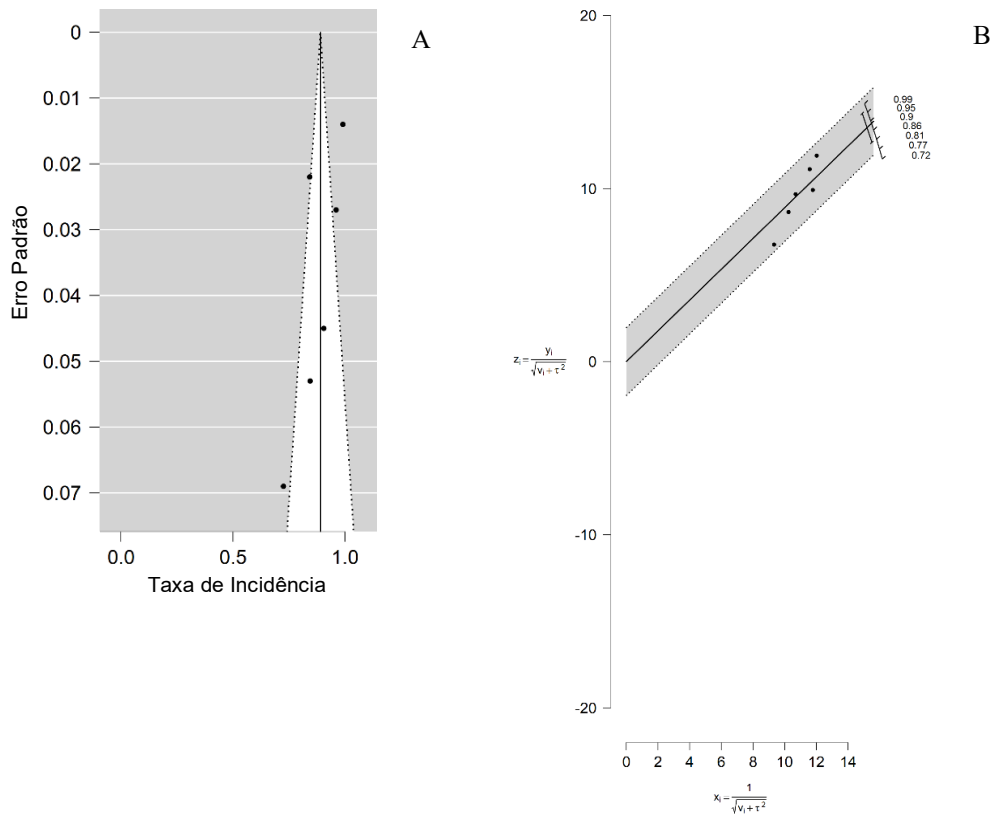


Figura 6 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência de MO.

Na **Figura 6** observa-se, no *Funnel plot* (A), que os estudos de alta qualidade estão mais ou menos equilibrados e centrados, encontrando-se um do lado esquerdo e dois do lado direito. Por sua vez os estudos de baixa qualidade localizam-se mais do lado esquerdo. Aparentemente os estudos de menor qualidade parecem indicar em média, valores mais baixos de incidência enquanto os estudos de maior qualidade já reportam valores de incidência mais elevados. Observa-se ainda que no *Galbraith plot* (B) não foram detetados *outliers*.

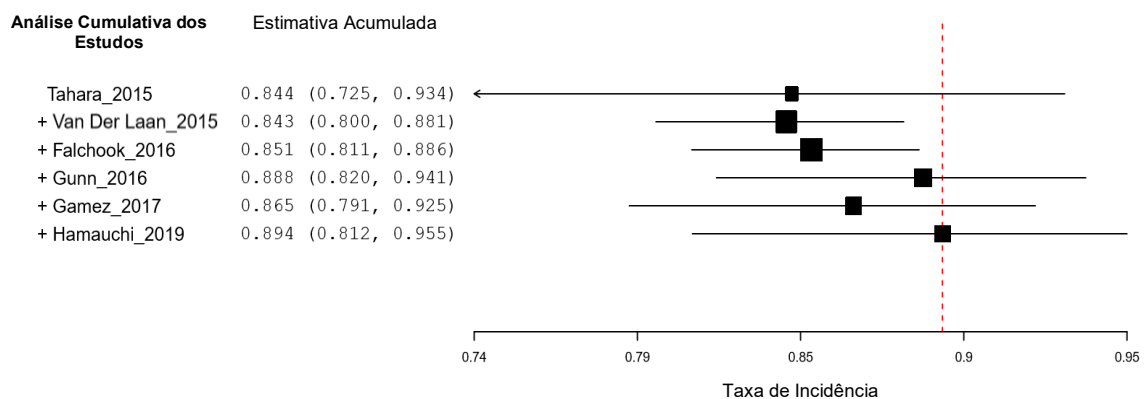


Figura 7 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência de MO.

Na **Figura 7** observa-se que historicamente inicia-se com uma noção de uma taxa de incidência mais baixa, mas estudos mais recentes têm reportado incidências mais elevadas.

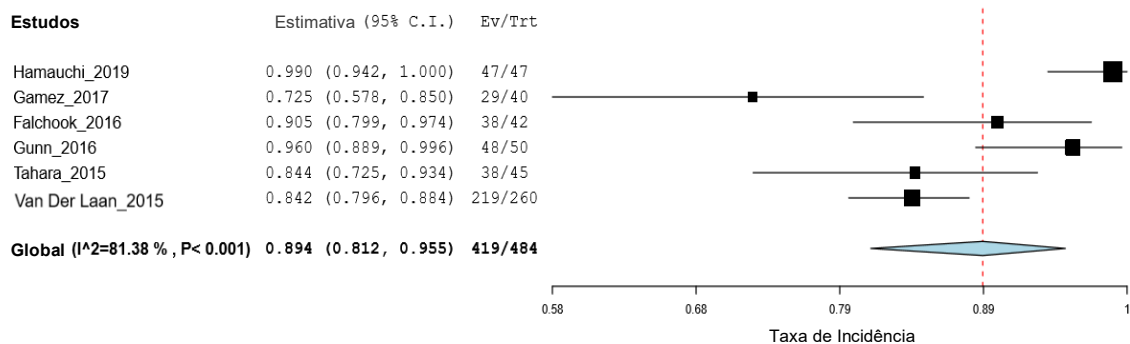


Figura 8 – *Forest plot* representativo da meta-análise da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver MO.

A meta-análise observada na **Figura 8** apresenta uma heterogeneidade superior a 50%, neste caso um valor de 81.38%. Observa-se que existem alguns estudos autoritários que estão em discordância, ou seja, existe alguma discordância a suportar esta heterogeneidade. O valor médio global da taxa de incidência é apresentado na ordem dos 0.894 que reflete na população um valor, que devido à incerteza associada, deverá estar entre os 81.2% e os 95.5%.

A heterogeneidade vai ser analisada a seguir através de gráficos de meta-análise de subgrupo e gráficos de meta-regressão de forma a explorar o efeito das covariáveis e dos fatores na incidência de MO.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas rácio M/F ($p = 0.787$), latitude ($p = 0.517$) e rácio QT/RT ($p = 0.147$), contudo nenhuma delas se mostrou significativa pois apresentaram $p > 0.05$, não sendo possível rejeitar a hipótese nula.

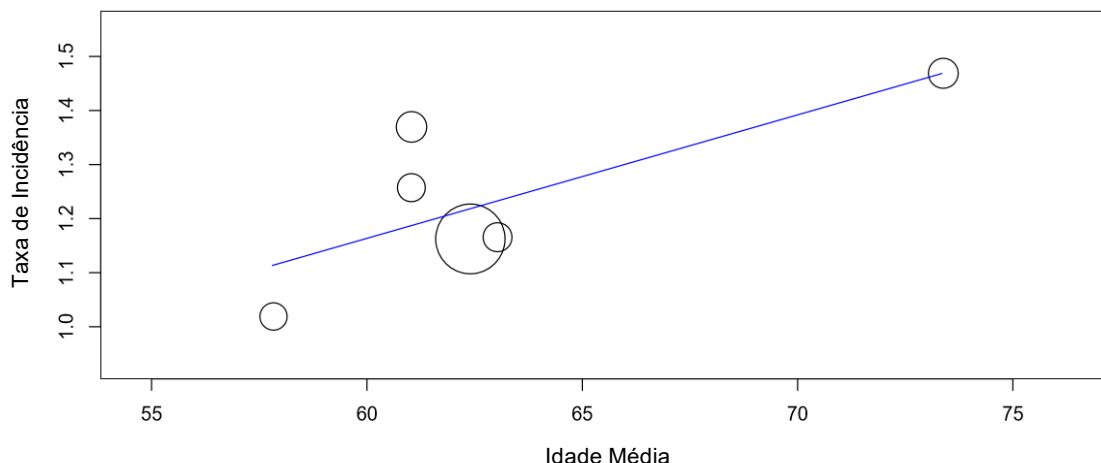


Figura 9 – Meta-regressão representativa da idade média da taxa de incidência de MO. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.

A idade, evidenciada na **Figura 9**, mostrou ter efeito significativo na incidência de MO porque na meta-regressão, o seu coeficiente (0.023), embora correspondendo a um valor baixo (efeito fraco) apresentou um valor de teste com $p < 0.05$ ($p = 0.005$), logo podemos rejeitar a hipótese de o coeficiente ser igual a 0. À medida que a idade aumenta há uma tendência para a incidência da MO aumentar.

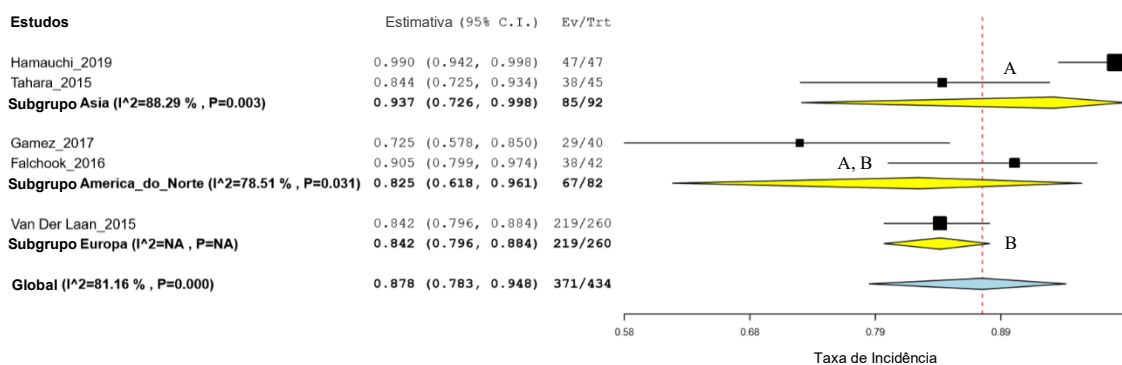


Figura 10 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Nas diversas regiões geográficas obteve-se valores diferentes, com a limitação de existirem poucos artigos para cada uma delas, observado na **Figura 10**. A heterogeneidade entre as três regiões é alta ($I^2 = 81.16\%$), o que sugere uma certa discordância entre elas. As regiões avaliadas no continente Asiático (93.7%) apresentaram em média, valores mais altos que as da Europa (84.2%) e da América do Norte (82.5%). A amostra total de indivíduos incluídos foi de 434.

Foram realizados testes z no sentido de avaliar estatisticamente as diferenças encontradas nas taxas de incidência das magnitudes de efeito em questão. No caso de $p < 0.05$ estas diferenças são suportadas estatisticamente, ou seja, pertencer a regiões geográficas diferentes pode ter um efeito que contribui para a heterogeneidade da meta-análise.

Após efetuar os testes z entre as regiões da Ásia e da América do Norte, em que $p > 0.05$, da Ásia e da Europa, em que $p < 0.05$, e da América do Norte e da Europa, em que $p > 0.05$, tal como pode ser observado na Tabela A3 encontrada em anexo, observa-se diferenças significativas entre as da Ásia e as da Europa. Não há diferenças significativas entre as regiões da Ásia e da América do Norte e entre as da América do Norte e as da Europa.

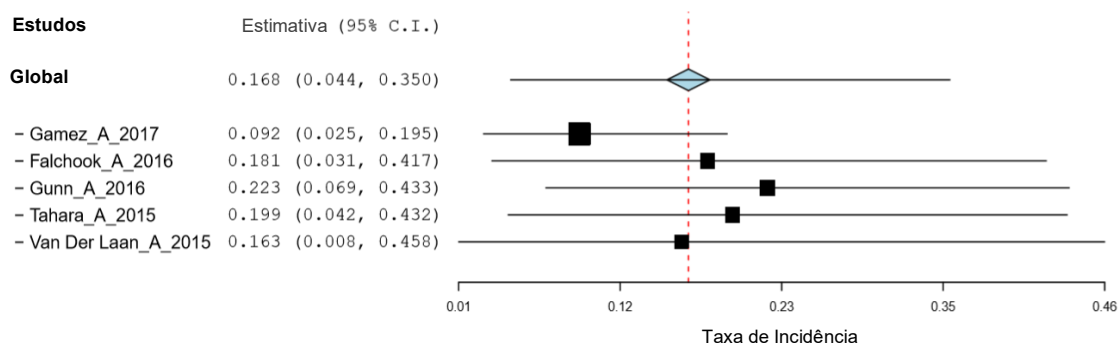


Figura 11 – Forest plot representativo da meta-análise *leave-one-out* da taxa de incidência do grau 1 de MO.

Na **Figura 11** visualmente percebe-se que não há nenhum estudo que tenha um efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É perceptível a existência de alguns desvios positivos e negativos, mas os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo selecionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Gamez_A contribuiu com 19.471%, Falchook_A com 19.569%, Gunn_A com 19.889%, Tahara_A com 19.701%. e Van Der Laan_A com 21.371%.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos selecionados. O teste de assimetria apresentou um $p = 0.233$, ou seja, $p > 0.05$, e o teste de Egger's um valor de $p = 0.002$, o que globalmente não permite rejeitar a hipótese nula, logo não há indicação de "enviesamento da publicação".

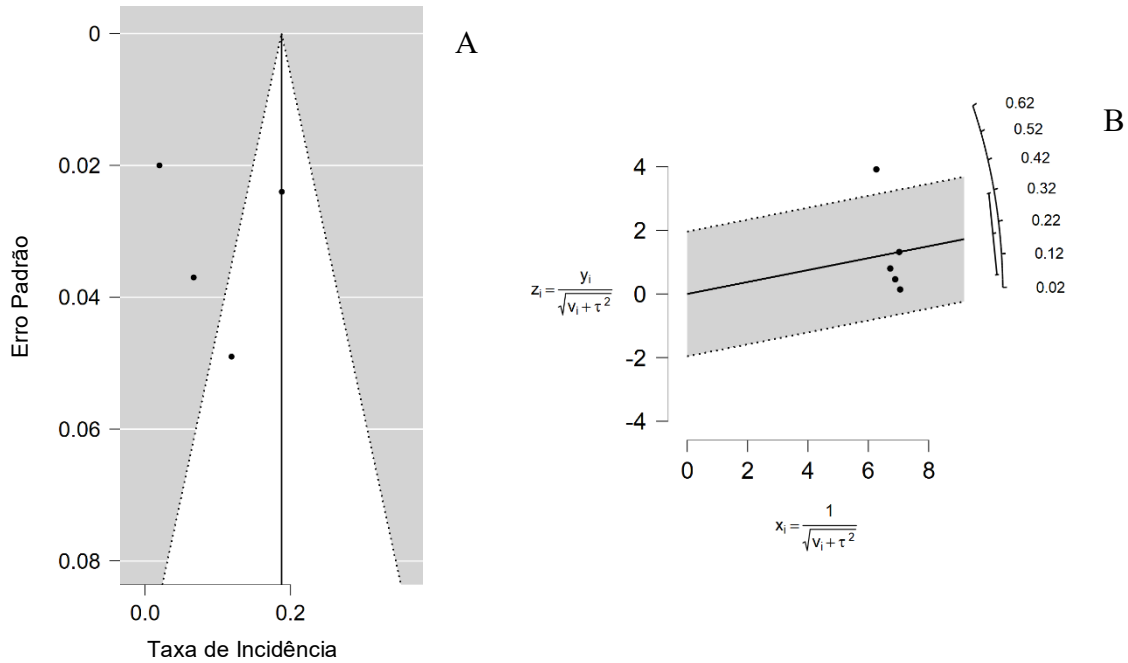


Figura 12 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 1 de MO.

Na **Figura 12**, no *Funnel plot* (A), quando olhamos para os resultados parece haver algum enviesamento de publicação porque há alguma assimetria na forma como os estudos estão distribuídos no gráfico, mais dispostos para o lado esquerdo. Um dos artigos não se encontra incluído no gráfico devido ao fato de ter ficado fora dos limites da escala estipulada pelo *software*. Podemos observar, no *Galbraith plot* (B) um artigo que apresenta um valor um pouco mais discrepante, eventualmente um *outlier*, contudo devido à ínfima quantidade de estudos incluídos, optou-se por o não excluir. Contudo não é possível retirar conclusões devido ao pequeno número de estudos incluídos.

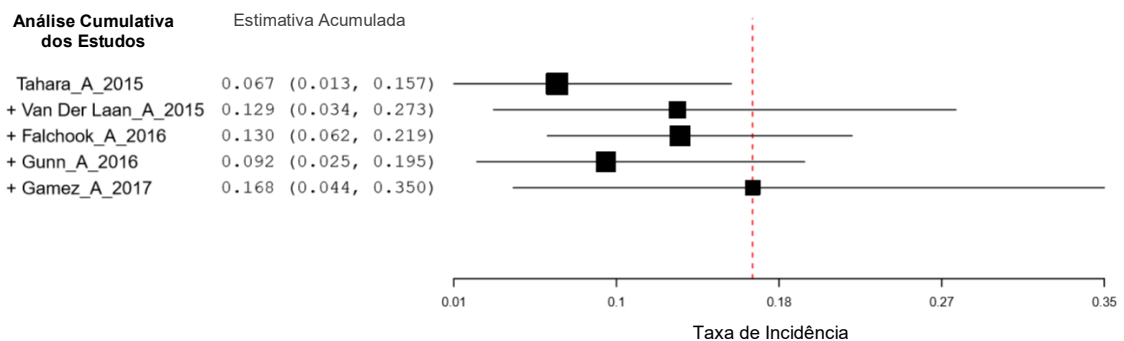


Figura 13 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência do grau 1 de MO.

Na **Figura 13** verifica-se que não existe uma grande variação entre os valores, não há uma tendência muito evidente. Parece existir uma tendência para os valores da taxa de incidência aumentarem ligeiramente ao longo destes anos, que foi interrompida com uma ligeira descida no final de 2016. No entanto é de ressaltar a existência de poucos estudos envolvidos nesta meta-análise pelo que não são retiradas conclusões.

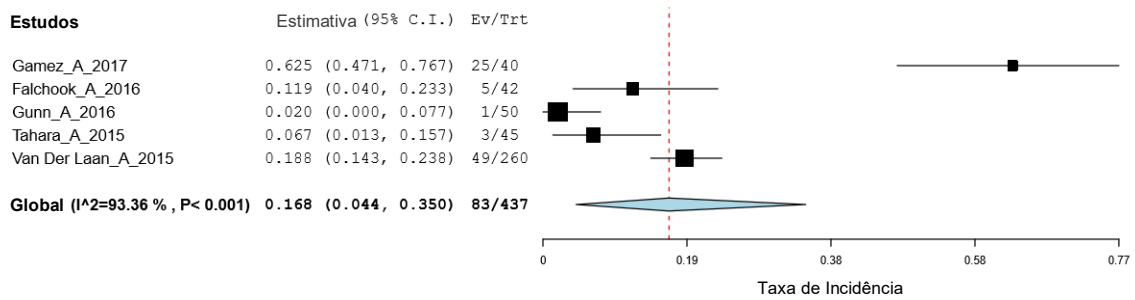


Figura 14 – *Forest plot* representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 1 de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de MO.

A meta-análise observada na **Figura 14** apresenta uma heterogeneidade elevada de 93.36%. Observa-se que um dos estudos reporta valores significativamente mais elevados (desviado para a direita), mas este, não parece perturbar o resultado da meta-análise, embora contribua sempre para a incerteza e heterogeneidade associadas. O valor médio global da incidência do grau 1 de MO de efeito é apresentado na ordem dos 0.168 que reflete na população um valor que deverá estar entre os 4.4% e os 35%.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas rácio M/F ($p = 0.588$) e latitude ($p = 0.953$), contudo nenhuma delas mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 1 de MO.

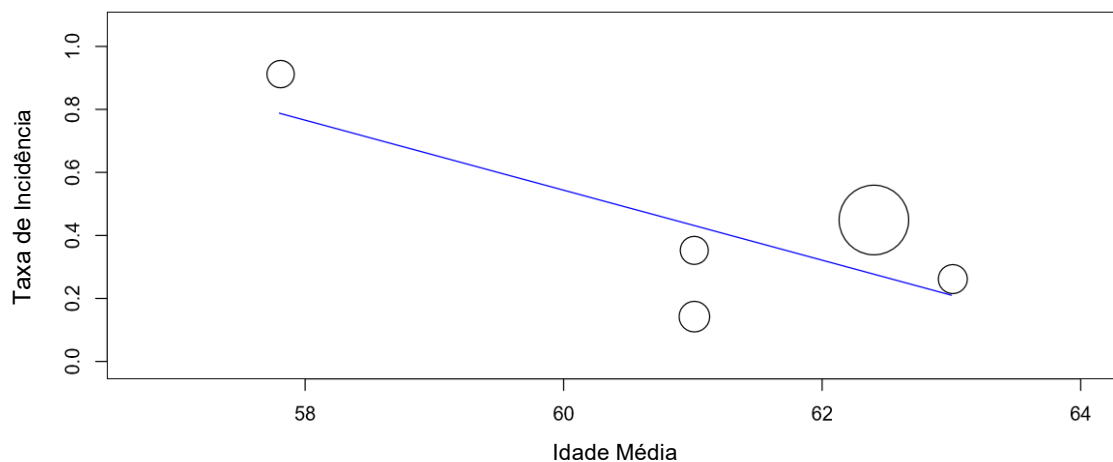


Figura 15 – Meta-regressão representativa da idade média do grau 1 da taxa de incidência de MO. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.

A idade, demonstrada na **Figura 15**, mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 1 de MO porque na meta-regressão, o seu coeficiente (-0.111), embora correspondendo a um valor intermédio (efeito moderado), apresentou um valor de teste com $p < 0.05$ ($p = 0.009$). À medida que a idade diminui há uma tendência para a incidência do grau 1 de MO aumentar, o que é suportado pelo próprio declive acentuado da reta.

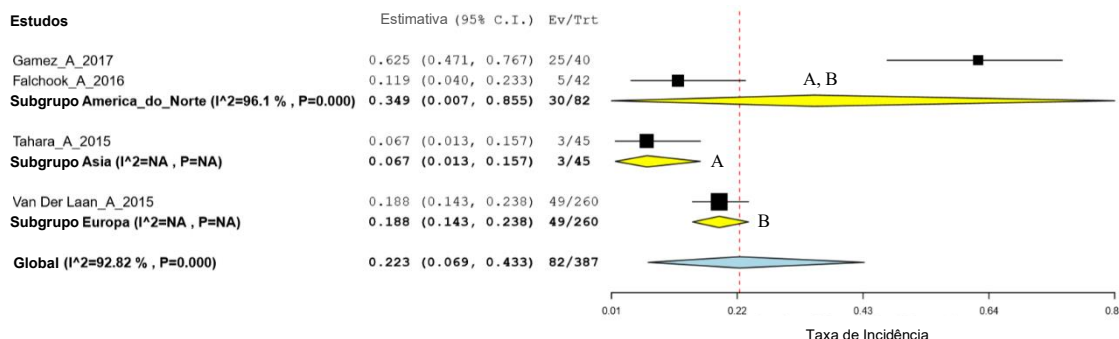


Figura 16 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 1 da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Obeve-se valores distintos nas diferentes regiões geográficas com uma certa limitação por existirem poucos artigos em cada uma delas, tal como pode ser observado na **Figura 16**. A heterogeneidade entre estas regiões é alta ($I^2 = 92.82\%$), sugerindo uma certa discordância entre elas. As regiões da América do Norte (34.9%) apresentam em média, valores mais altos do que as da Europa (18.8%) e da Ásia (6.7%). A amostra total de indivíduos foi de 387.

Pertencer a regiões geográficas diferentes poderá ter um efeito para suportar a heterogeneidade presente na meta-análise. Ao realizar os testes z entre as regiões da América do Norte e da Europa, em que $p > 0.05$, da América do Norte e da Ásia, em que $p > 0.05$, e da Europa e da Ásia, em que $p < 0.05$, tal como pode ser observado na Tabela A4 encontrada em anexo, observa-se diferenças estatisticamente suportadas entre as da Europa e as da Ásia. Não há diferenças significativas entre as regiões da América do Norte e da Ásia e entre as da América do Norte e da Europa, ou seja, por outras palavras a diferença entre a média da incidência do grau 1 de MO destes subgrupos não é grande o suficiente para ser estatisticamente significativa.

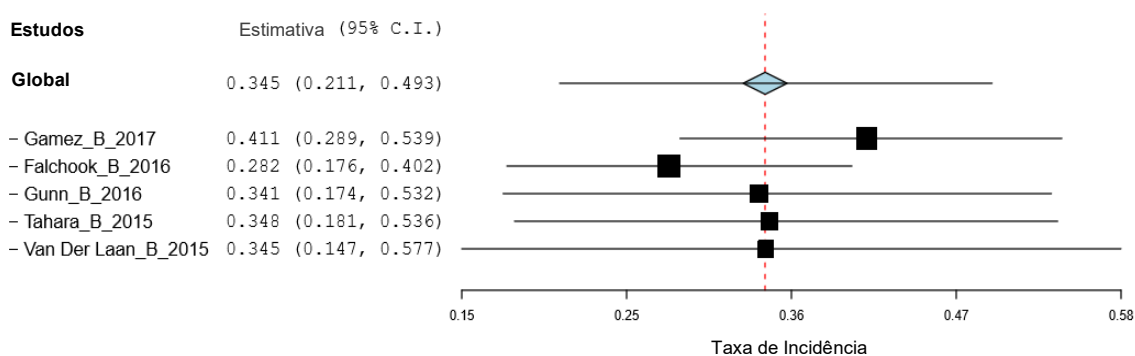


Figura 17 – Forest plot representativo da meta-análise *leave-one-out* da taxa de incidência do grau 2 de MO.

Na **Figura 17** observa-se que não existe nenhum estudo com efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É notável a existência de alguns desvios positivos e negativos, no entanto os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo seleccionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Gamez_B contribuiu com 18.948%, Falchook_B com 19.130%, Gunn_B com 19.737%, Tahara_B com 19.379% e Van Der Laan_B com 22.806%.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos seleccionados. Ambos os testes apresentaram um $p > 0.05$, tendo no teste de assimetria sido $p = 0.817$ e no teste de Egger's sido $p = 0.361$. Deste modo não é possível rejeitar a hipótese nula, logo não há indicação de “enviesamento da publicação”.

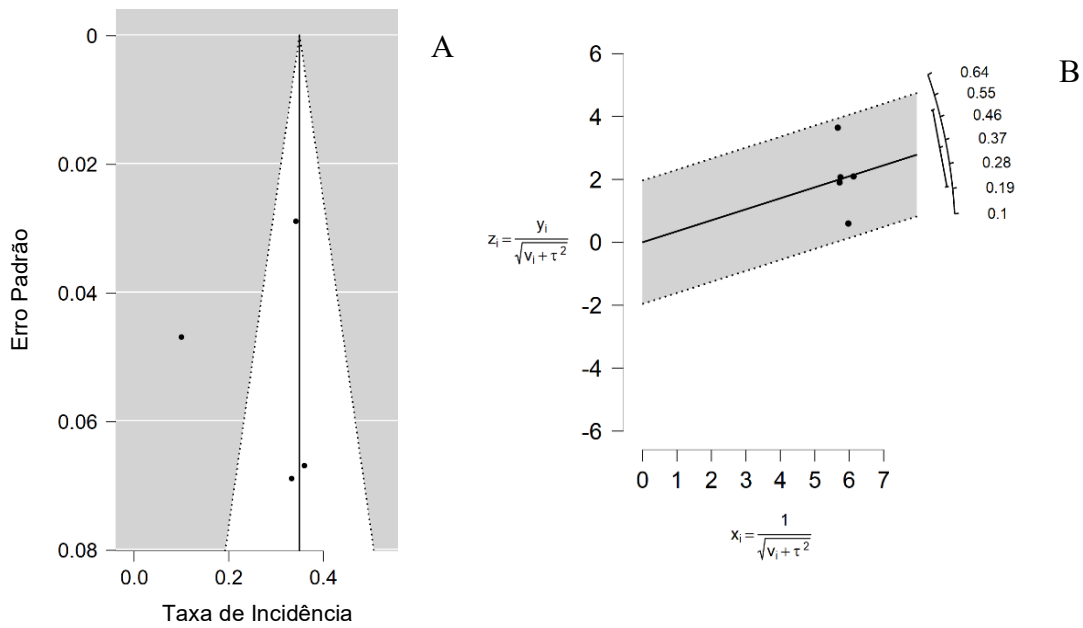


Figura 18 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 2 de MO.

Na **Figura 18**, é de salientar no *Funnel plot* (A) que os estudos de alta e baixa qualidade são concordantes encontrando-se perto da origem, enquanto que os estudos de qualidade média já são um pouco mais discordantes, sendo que um dos estudos favorece uma taxa de incidência mais baixa e o outro uma taxa de incidência mais alta. No entanto, parece existir um equilíbrio entre os estudos. Aparentemente verifica-se uma certa simetria, todavia não se consegue tirar grandes ilações tendo em conta o reduzido número de estudos presentes nestes gráficos. Um dos artigos não se encontra incluído no gráfico devido ao fato de ter ficado fora dos limites da escala estipulada pelo *software*. Observa-se ainda que no *Galbraith plot* (B) não foram detetados *outliers* e este gráfico vai confirmar mais uma vez a simetria que existe no *Funnel plot* (A).

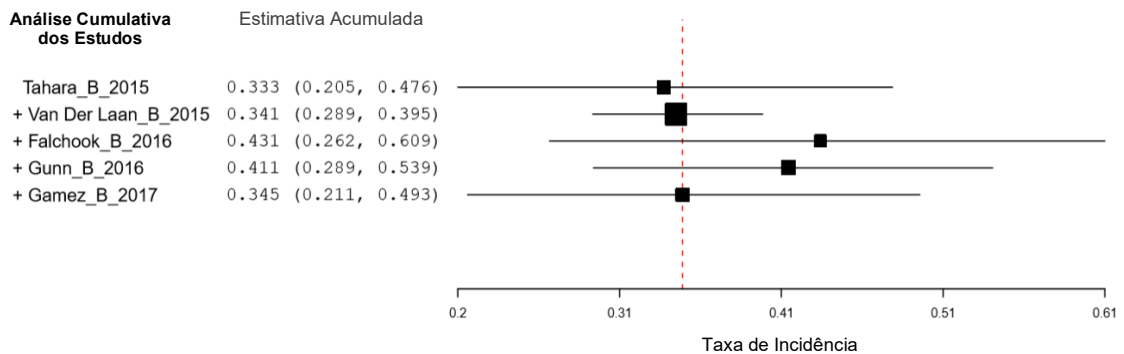


Figura 19 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência do grau 2 de MO.

Na **Figura 19** observa-se uma ligeira inflexão por parte dos dois estudos de 2016, contudo o estudo de 2017 voltou a nivelar o valor médio de incidência naquele que era conhecido em 2015. Contudo é de salientar que existem poucos estudos incluídos nesta meta-análise pelo que não são retiradas grandes ilações.

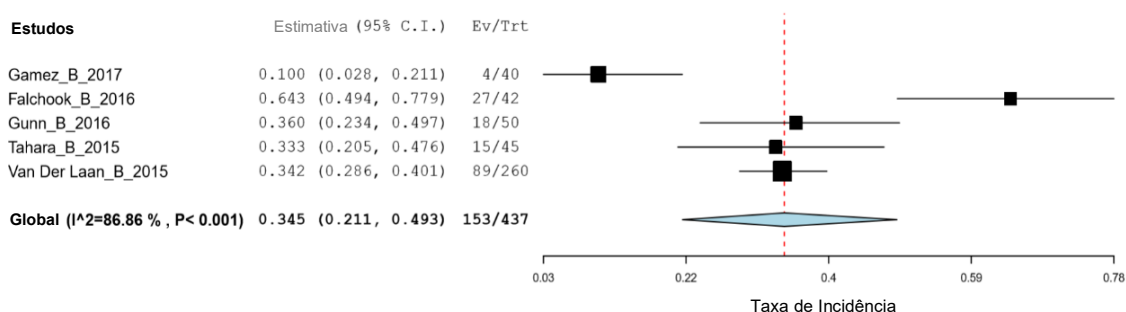


Figura 20 – Forest plot representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 2 de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de MO.

A meta-análise observada na **Figura 20** apresenta uma heterogeneidade superior a 50%, neste caso na ordem dos 86.86%. Observa-se que existem alguns estudos autoritários que estão em discordância, verificando-se assim alguma discordância a suportar esta heterogeneidade. O valor médio global da taxa de incidência apresentado foi de 0.345 para um intervalo de confiança de 95% que variou entre os 21.1% e os 49.3%.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas idade ($p = 0.146$), rácio M/F ($p = 0.987$) e latitude ($p = 0.990$), contudo nenhuma delas mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 2 de MO.

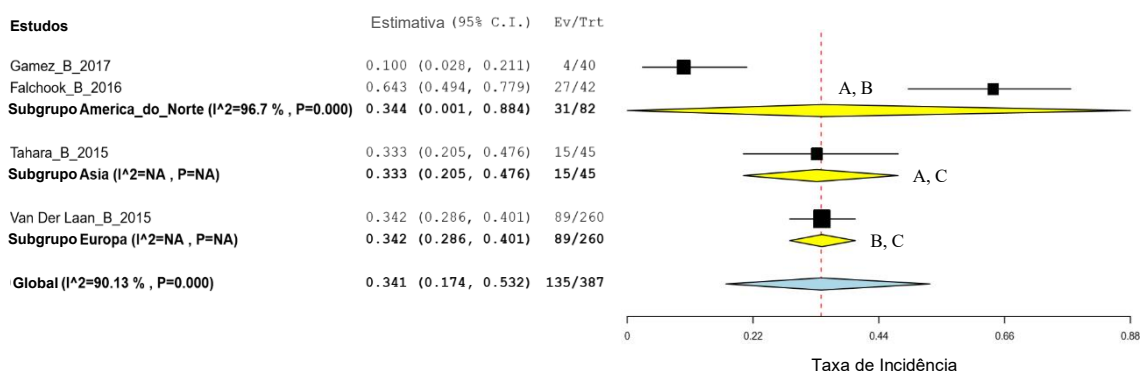


Figura 21 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 2 da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

A heterogeneidade observada entre as regiões geográficas é alta ($I^2 = 90.13\%$), sugerindo uma certa discordância entre elas, visualizado na **Figura 21**. As regiões da América do Norte (34.4%) apresentam em média, valores ligeiramente mais altos que as regiões dos continentes Europeu (34.2%) e Asiático (33.3%). A amostra total de indivíduos foi de 387.

Foram realizados os testes z entre as regiões da América do Norte e da Europa, da América do Norte e da Ásia, e da Europa e da Ásia, tal como pode ser observado na Tabela A5 em anexo, sendo que em todos eles obteve-se um valor de $p > 0.05$. A variável categórica região geográfica não é estatisticamente significativa, sendo evidente a sobreposição observada entre os losangos que representam as diferentes regiões analisadas.

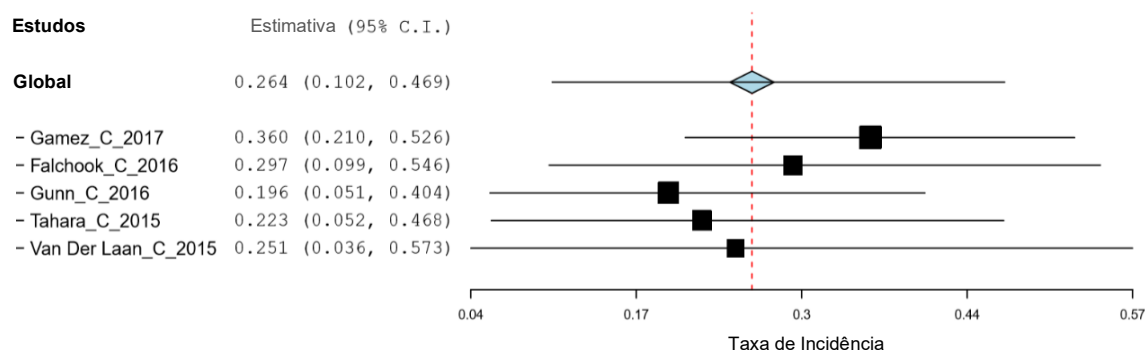


Figura 22 – *Forest plot* representativo da meta-análise *leave-one-out* da taxa de incidência do grau 3 de MO.

Na **Figura 22** visualmente percebe-se que não há nenhum estudo que tenha um efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É perceptível a existência de alguns desvios positivos e negativos, mas os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo selecionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Gamez_C contribuiu com 19.529%, Falchook_C com 19.575%, Gunn_C com 19.884%, Tahara_C com 19.703% e Van Der Laan_C com 21.310%.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos selecionados. O teste de assimetria apresentou um $p = 0.817$, ou seja, $p > 0.05$ e o teste de Egger's um valor de $p = 0.037$, o que globalmente não permite rejeitar a hipótese nula, logo não há indicação de “enviesamento da publicação”.

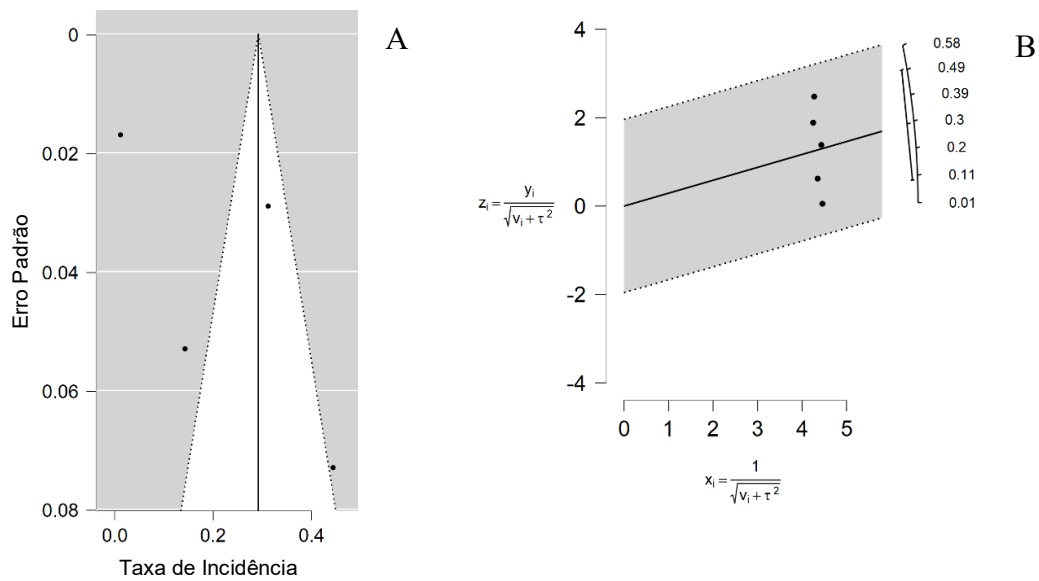


Figura 23 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 3 de MO.

A **Figura 23**, do *Funnel plot* (A), demonstra aparentemente que existe um equilíbrio entre os estudos, todavia não se consegue tirar grandes deduções tendo em conta o reduzido número de estudos presentes nestes gráficos. Um dos artigos não se encontra incluído no gráfico devido ao fato de ter ficado fora dos limites da escala estipulada pelo *software*. Observa-se ainda que no *Galbraith plot* (B) não foram detetados *outliers*.

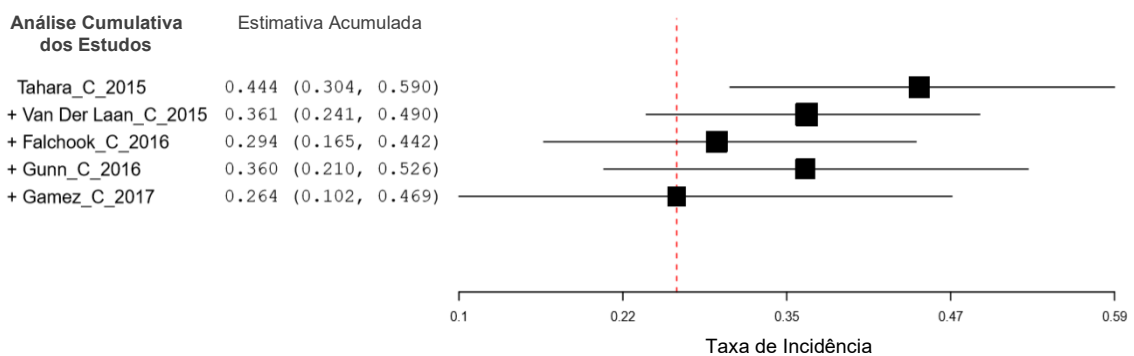


Figura 24 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência do grau 3 de MO.

Na **Figura 24** existe uma tendência em ziguezague para a diminuição da taxa de incidência. No entanto é de frisar que existem poucos estudos incluídos nesta meta-análise, não podendo retirar grandes conclusões.

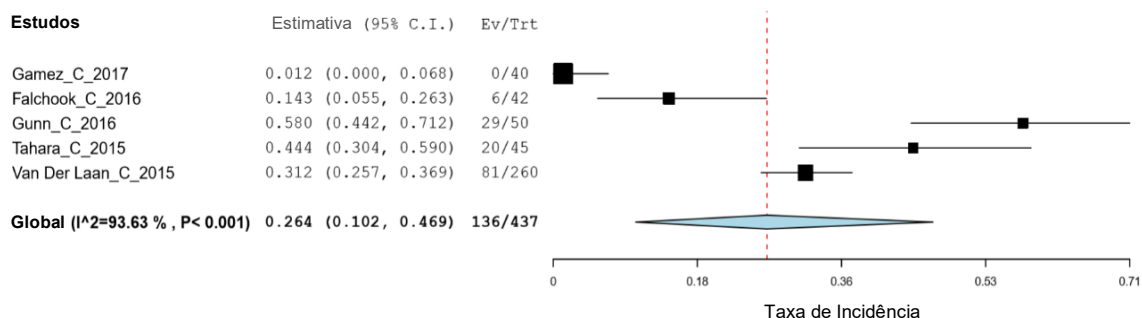


Figura 25 – Forest plot representativo da meta-análise da taxa de incidência do grau 3 de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de MO.

A meta-análise apresentada na **Figura 25**, refere uma elevada heterogeneidade, superior a 50%, ($I^2 = 93.63\%$). Verifica-se que existem alguns estudos autoritários que estão em discordância, contribuindo para a incerteza e heterogeneidade associadas. O resultado médio global da taxa de incidência é apresentado na ordem dos 0.264, e na população o valor estará, provavelmente, entre os 0.102 e os 0.469.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas rácio M/F ($p = 0.624$) e latitude ($p = 0.609$), contudo nenhuma delas mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 3 de MO.

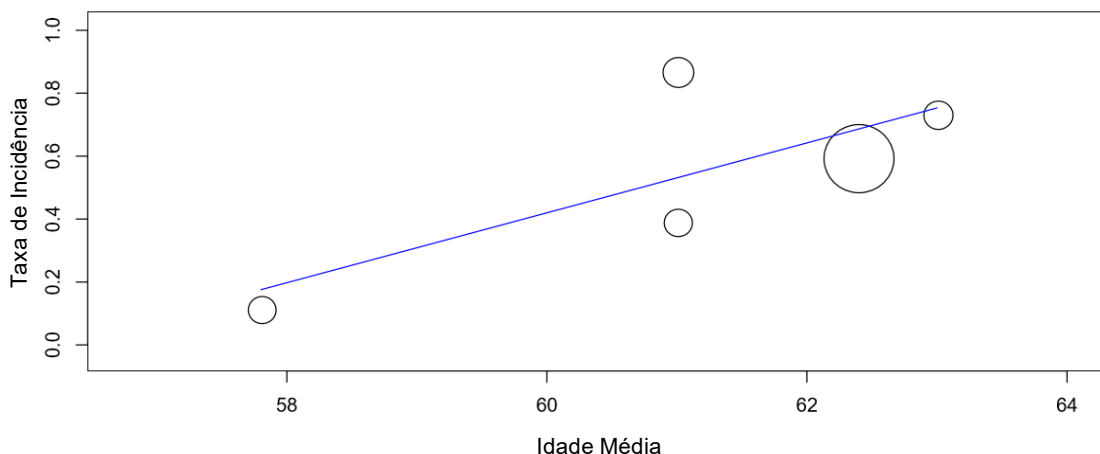


Figura 26 – Meta-regressão representativa da idade média do grau 3 da taxa de incidência de MO. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.

A idade, indicada na **Figura 26**, mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 3 de MO porque na meta-regressão, o seu coeficiente (0.111), embora correspondendo a um valor intermédio (efeito moderado), apresentou um valor de teste com $p < 0.05$ ($p = 0.009$), logo podemos rejeitar a hipótese de o coeficiente ser igual a 0. À medida que a idade aumenta há uma tendência para a incidência do grau 3 de MO aumentar, o que é suportado pelo próprio declive acentuado da reta.

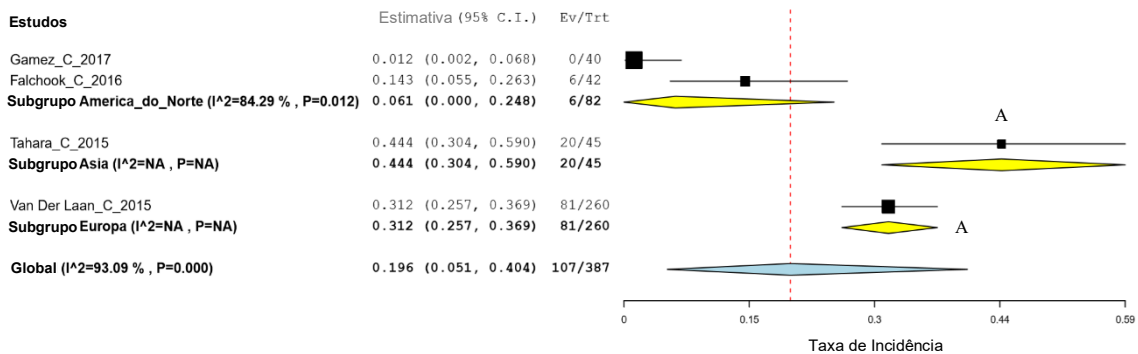


Figura 27 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 3 da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Na **Figura 27**, observa-se que nas diversas regiões geográficas obteve-se valores diferentes, tendo em conta a limitação de existirem poucos artigos para cada uma delas. A heterogeneidade entre estas regiões é alta ($I^2 = 93.09\%$), o que sugere alguma discordância entre elas. As regiões da América do Norte (6.1%) apresentam em média, valores mais baixos do que as da Europa (31.2%) e as da Ásia (44.4%). A amostra total de indivíduos incluídos foi de 387.

Foram realizados os testes z entre as regiões geográficas da América do Norte e da Europa, em que $p < 0.05$, da América do Norte e da Ásia, em que $p < 0.05$, e da Europa e da Ásia, em que $p > 0.05$, tal como pode ser visto na Tabela A6 encontrada em anexo. Existem diferenças estatisticamente suportadas entre as regiões da América do Norte e da Europa, e da América do Norte e da Ásia enquanto que não há diferenças estatisticamente significativas entre as da Europa e da Ásia. A sobreposição parcial entre os losangos indica que já podem existir diferenças entre as regiões geográficas. Esta variável categórica parece ter efeito para suportar a heterogeneidade constatada na meta-análise.

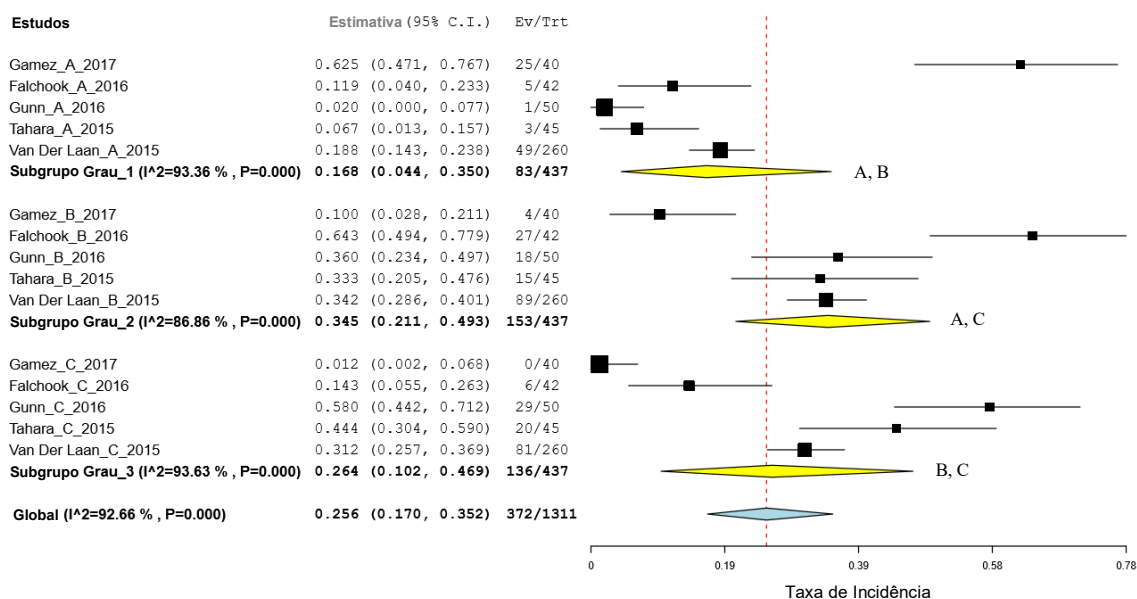


Figura 28 – Meta-análise de subgrupo representativa dos graus da taxa de incidência de MO. Ev – número de doentes que apresentaram MO e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver MO. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Na **Figura 28**, observa-se que a heterogeneidade entre os diferentes graus é alta ($I^2 = 92.66\%$), sugerindo alguma discordância entre eles. Aparentemente o grau 2 (34.5%) está associado em média a um valor de incidência maior, depois o grau 3 (26.4%) e por fim o grau 1 (16.8%) com valores em média mais baixos. A amostra total de indivíduos incluídos foi de 1311.

Foram realizados os testes z entre o grau 1 e o grau 2, o grau 1 e o grau 3, e o grau 2 e o grau 3, tal como pode ser visualizado na Tabela A7 que se encontra em anexo, sendo que todos reportaram valores de $p > 0.05$. Não há diferenças estatisticamente suportadas entre os diferentes graus.

O grau não parece ter efeito para suportar a heterogeneidade constatada na meta-análise. A diferença entre a média da incidência de MO dos subgrupos não é grande o suficiente para ser estatisticamente significativa.

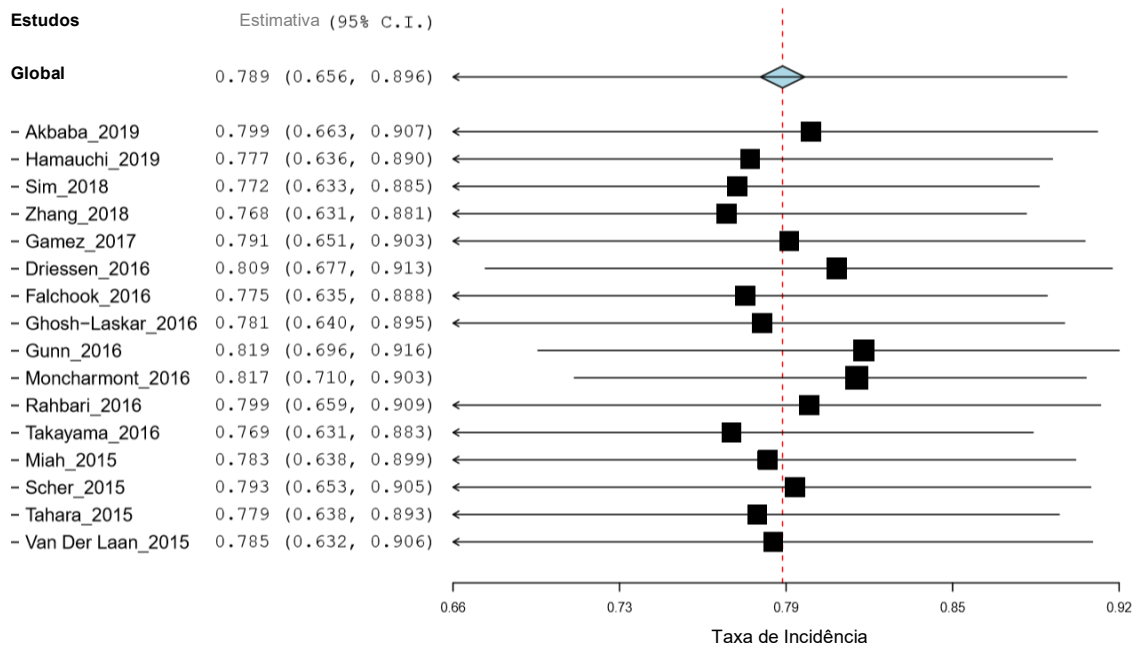


Figura 29 – Forest plot representativo da meta-análise *leave-one-out* da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 29**, observa-se que não existe nenhum estudo com efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É notável a existência de alguns desvios positivos e negativos, no entanto os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

As percentagens correspondentes ao peso com que cada estudo entrou na meta-análise estão equilibradas. Cada artigo selecionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Akbaba contribuiu com 5.940%, Hamauchi com 6.240%, Sim com 5.887%, Zhang com 6.262%, Gamez com 6.178%, Driessen com 6.298%, Falchook com 6.198%, Ghosh-Laskar com 6.293%, Gunn com 6.262%, Moncharmont com 6.496%, Rahbari com 6.323%, Takayama com 6.106%, Miah com 6.466%, Scher com 6.281%, Tahara com 6.224% e Van Der Laan com 6.548%.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos selecionados. Ambos os testes apresentaram um $p < 0.05$, tendo no teste de assimetria sido $p = 0.007$ e no teste de Egger's sido $p < 0.001$. Deste modo é possível rejeitar a hipótese nula, logo há sugestão de “enviesamento da publicação”.

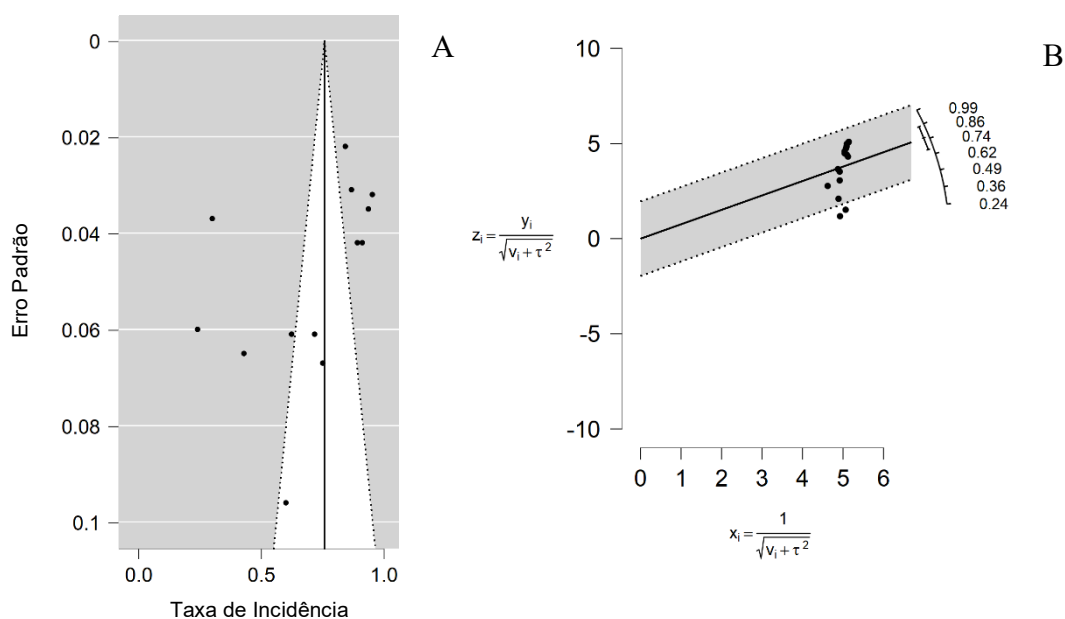


Figura 30 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 30**, quando olhamos para o *Funnel plot* (A) os estudos de elevada qualidade estão a reportar em média, valores mais altos e os estudos de mais baixa qualidade estão a reportar em média valores mais baixos. Parece existir uma assimetria e viés entre os estudos. Neste caso o enviesamento parece estar a ser provocado por outra situação que não a aceitação de publicação por parte das revistas. A assimetria dos estudos não parece ser devido a um enviesamento da publicação. O *Galbraith plot* (B) apresenta dois artigos fora dos limites do gráfico, que não foram excluídos da meta-análise.

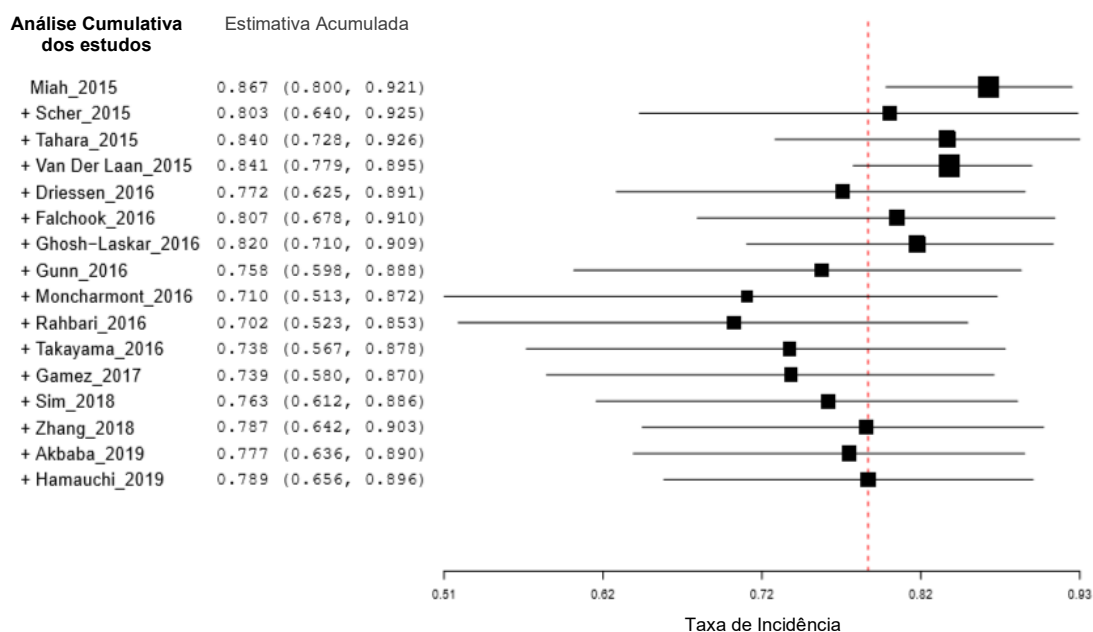


Figura 31 – Meta-análise Cumulativa representativa da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 31** existe alguma variação; inicialmente foram reportados valores altos de incidência com tendência para diminuírem até 2016, e a partir de 2017 verificou-se um ligeiro aumento.

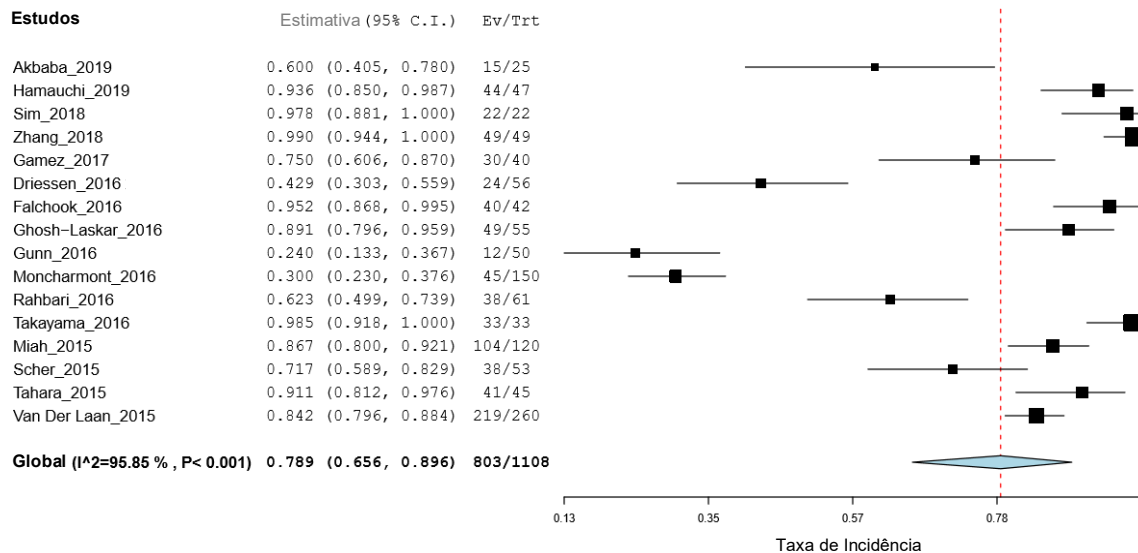


Figura 32 – *Forest plot* representativo da meta-análise da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia.

A meta-análise observada na **Figura 32** apresenta uma heterogeneidade superior a 50%, ($I^2 = 95.85\%$). Verifica-se a existência de dois grupos de artigos, os mais autoritários com maiores precisões e um segundo grupo de artigos com um pouco menos de autoridade e com maiores imprecisões associadas. Os estudos que parecem ser mais precisos apresentam incidências mais altas enquanto que os estudos aparentemente mais imprecisos parecem apontar valores de incidências em média mais baixos.

O resultado da incidência de xerostomia global média é apresentado na ordem dos 0.789 com um intervalo de confiança de 95% entre os 65.6% e os 89.6%.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas idade ($p = 0.815$), rácio M/F ($p = 0.453$), latitude ($p = 0.330$) e rácio QT/RT ($p = 0.312$) contudo nenhuma delas mostrou ter efeito significativo na incidência de xerostomia.

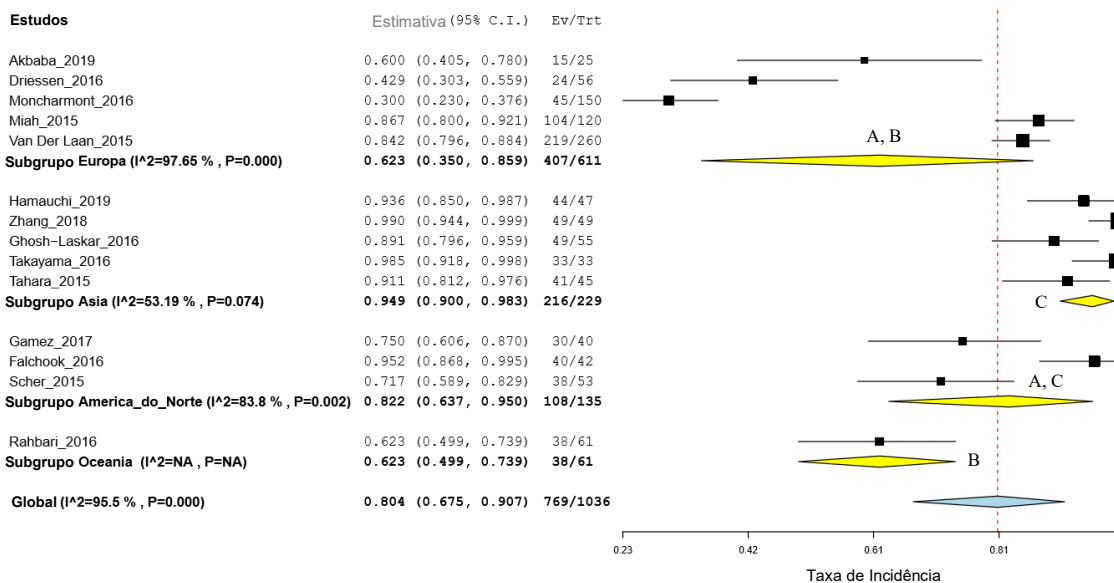


Figura 33 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

A heterogeneidade entre as três regiões geográficas é alta ($I^2 = 95.5\%$), indicando uma certa discordância entre elas, observado na **Figura 33**. As regiões avaliadas no continente Asiático (94.9%) apresentam em média, valores mais altos que as da América do Norte (82.2%), as da Europa (62.3%) e as da Oceânia (62.3%). A amostra total de indivíduos foi de 1036.

Pertencer a regiões geográficas diferentes poderá ter um efeito que contribua para a heterogeneidade presente na meta-análise. Foram realizados testes z entre elas sendo que, aqueles realizados entre as da Europa e da Ásia, da Ásia e da Oceânia, e da América do Norte e da Oceânia apresentaram um valor de $p < 0.05$ enquanto que os realizados entre as da Europa e da América do Norte, da Europa e da Oceânia, e da Ásia e da América do Norte apresentaram um valor de $p > 0.05$, como observado na Tabela A8 encontrada em anexo.

Observa-se diferenças suportadas estatisticamente entre as regiões da Europa e da Ásia, da Ásia e da Oceânia, e da América do Norte e da Oceânia ao passo que entre as da Europa e da América do Norte, da Europa e da Oceânia, e da Ásia e da América do Norte não existem diferenças significativas.

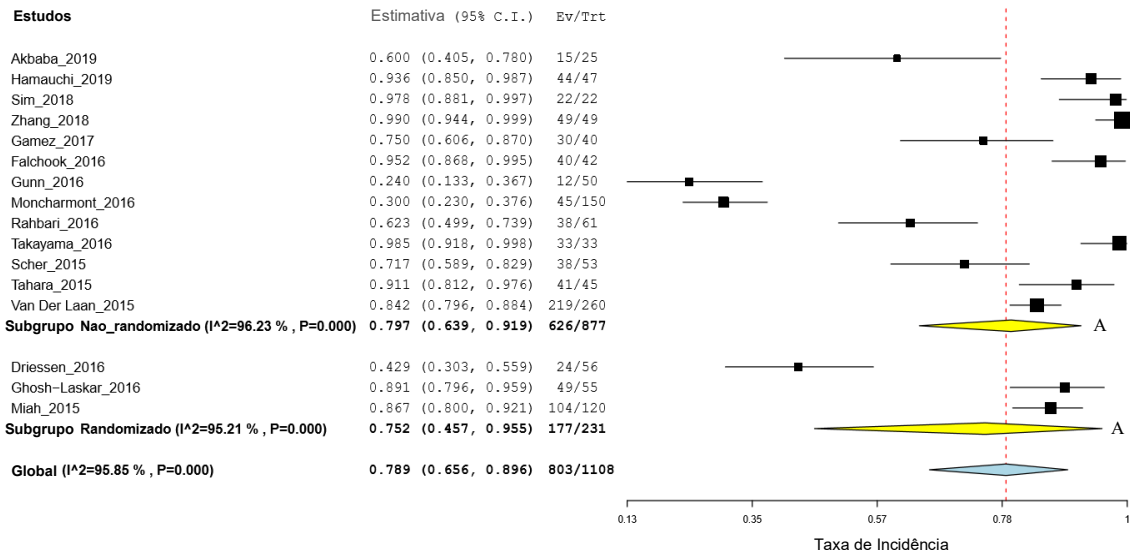


Figura 34 – Meta-análise de subgrupo representativa do tipo de estudo da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Na **Figura 34**, observa-se que a heterogeneidade entre os tipos de estudo é superior a 50% ($I^2 = 95.85\%$). Os estudos não randomizados (79.7%) apresentam em média, valores um pouco mais altos de incidência que os estudos randomizados (75.2%). A amostra total de indivíduos foi de 1108.

Foi realizado o teste z entre estes dois subgrupos, mencionado na Tabela A9 que se encontra em anexo, que apresentou um valor de $p > 0.05$. A variável categórica, tipos de estudo, não parece ter efeito na incidência, logo não parece contribuir para a heterogeneidade presente na meta-análise.

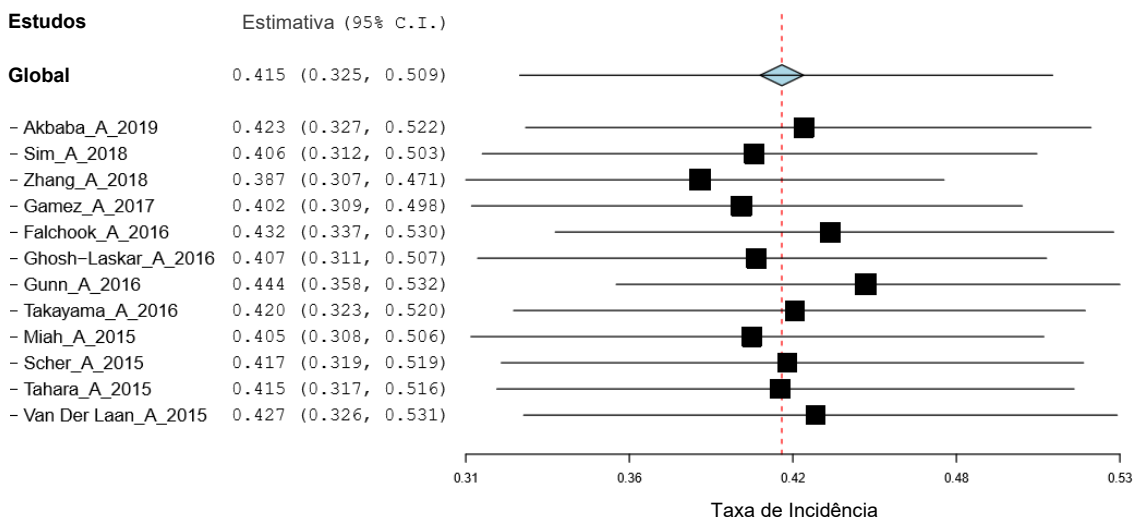


Figura 35 – Forest plot representativo da meta-análise *leave-one-out* do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 35** visualmente percebe-se que não há nenhum estudo que seja disruptivo e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É perceptível a existência de alguns desvios positivos e negativos, mas os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo seleccionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Akbaba_A contribuiu com 7.155%, Sim_A com 6.862%, Zhang_A com 8.451%, Gamez_A com 8.107%, Falchook_A com 8.193%, Ghosh-Laskar_A com 8.629%, Gunn_A com 8.483%, Takayama_A com 7.743%, Miah_A com 9.513%, Scher_A com 8.573%, Tahara_A com 8.312% e Van Der Laan_A com 9.980%. Os pesos com que os estudos entraram na meta-análise estão contrabalançados.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos seleccionados. Ambos os testes apresentaram um $p > 0.05$, tendo no teste de assimetria sido $p = 0.737$ e no teste de Egger's sido $p = 0.387$. Deste modo não é possível rejeitar a hipótese nula, logo não há indicação de “enviesamento da publicação”.

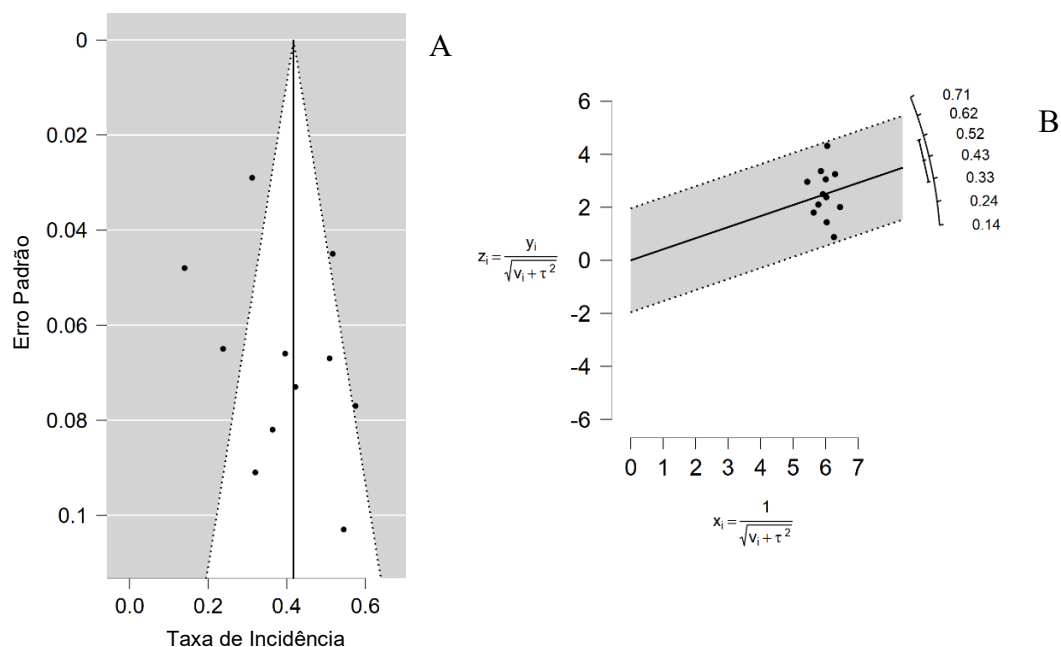


Figura 36 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.

A **Figura 36**, demonstra no *Funnel plot* (A) que, estudos de alta qualidade e de baixa qualidade reportam em média tanto valores elevados como valores baixos. Um dos artigos não se encontra incluído no gráfico devido ao fato de ter ficado fora dos limites da escala estipulada pelo *software*. No *Galbraith plot* (B) podemos ver novamente um conjunto de estudos que está bem equilibrado, não existindo nenhum *outlier*.

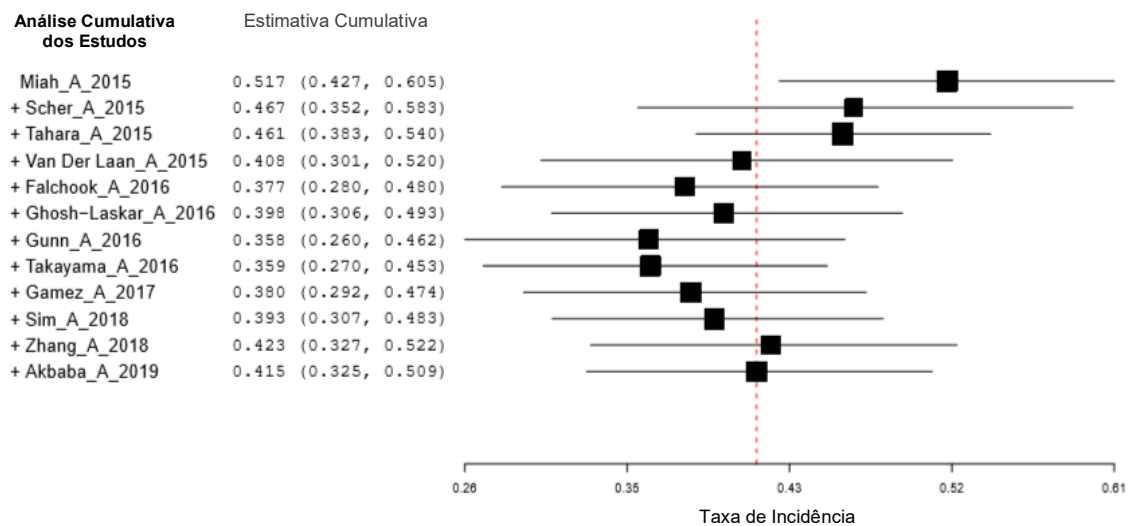


Figura 37 – Meta-análise Cumulativa representativa do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 37** verifica-se que inicialmente começa-se com um valor alto, que depois diminui até 2016. Os valores reportados têm vindo a diminuir até 2016 e a partir de 2017 verifica-se novamente um aumento dos valores de incidência, existe uma inflexão ao longo do tempo.

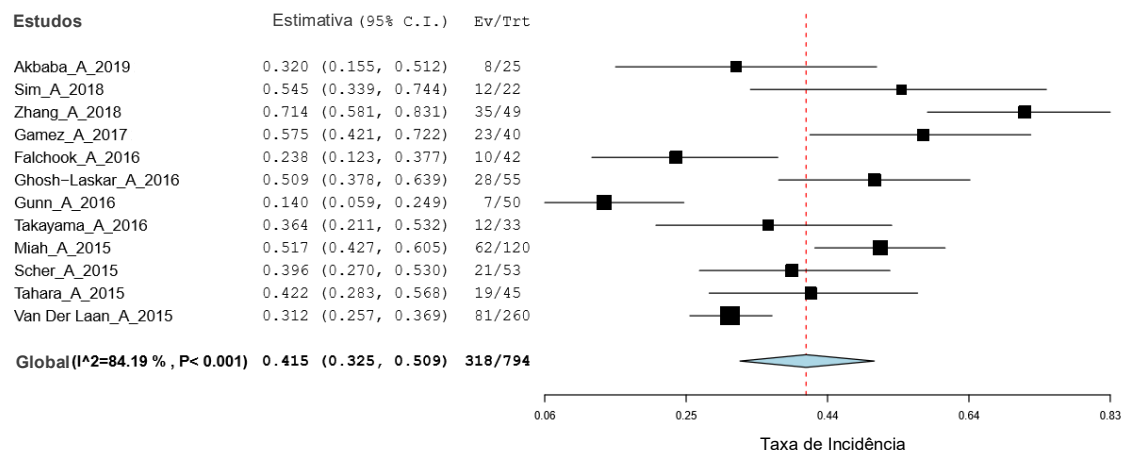


Figura 38 – *Forest plot* representativo da meta-análise do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de xerostomia.

Na meta-análise da **Figura 38** existe uma heterogeneidade notável na ordem dos 84.19%, superior a 50%. Esta heterogeneidade é resultante da discordância entre os estudos autoritários, contudo no final devido ao elevado número de estudos foi possível obter um valor global que não tem uma incerteza associada assim tão grande. Este estudo envolveu uma amostra de 794 indivíduos. Apresenta um valor médio de incidência de 41.5% refletindo na população que foi amostrada um valor entre os 32.5% e os 50.9%.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas rácio M/F ($p = 0.922$) e latitude ($p = 0.328$), contudo nenhuma delas mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 1 de xerostomia.

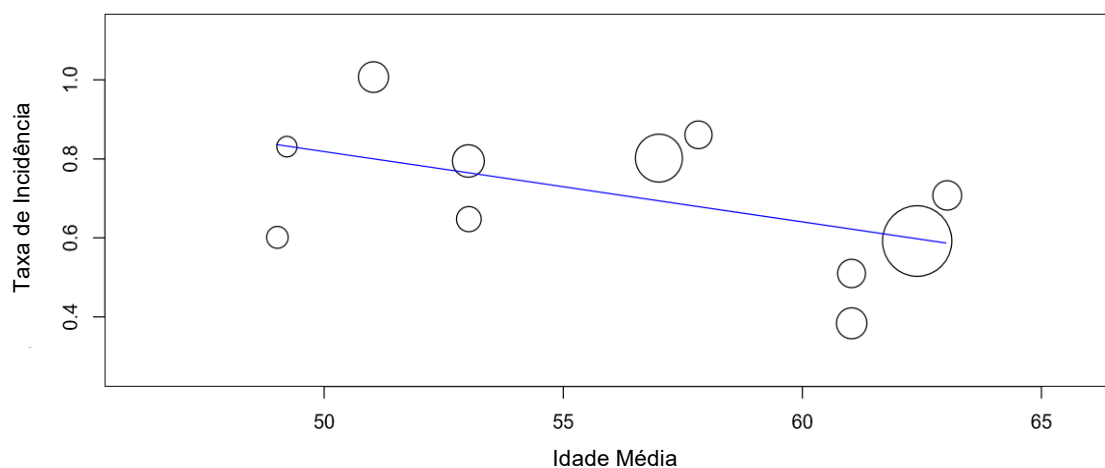


Figura 39 – Meta-regressão representativa da idade média do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.

Na **Figura 39** a idade mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 1 de xerostomia porque na meta-regressão, o seu coeficiente (-0.018), embora correspondendo a um valor baixo (efeito fraco), apresentou um valor de teste com $p < 0.05$ ($p = 0.041$). À medida que a idade diminui há uma tendência para a incidência do grau 1 de xerostomia aumentar.

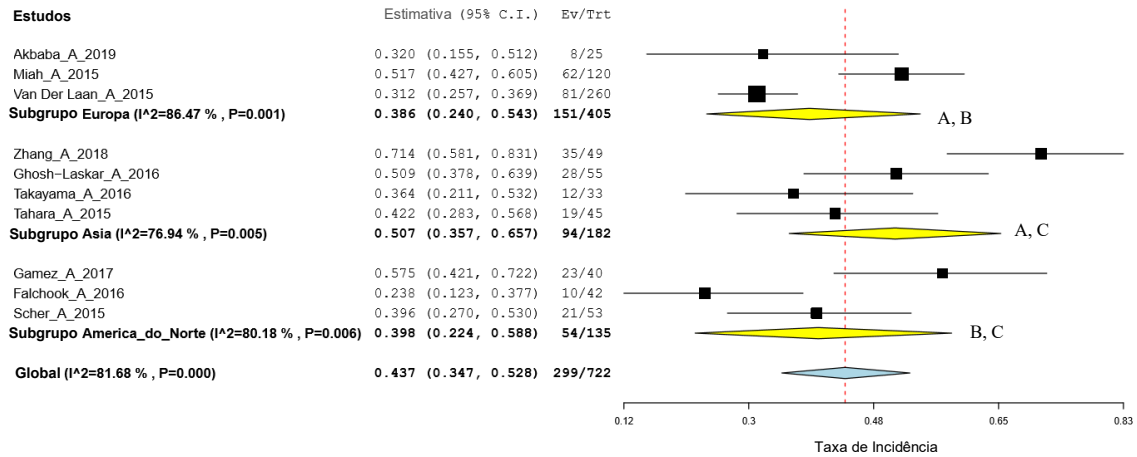


Figura 40 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 1 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 1 de xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

A heterogeneidade observada entre as três regiões geográficas é alta ($I^2 = 81.68\%$), apresentado na **Figura 40**. As regiões avaliadas no continente Asiático (50.7%) apresentam em média, valores mais altos do que a América do Norte (39.8%) e a Europa (38.6%). A amostra total de indivíduos foi de 722.

Foram realizados os testes z entre as regiões da Europa e da Ásia, da Europa e da América do Norte, e da Ásia e da América do Norte, presente na Tabela A10 encontrada em anexo, sendo que em todos eles obteve-se um valor de $p > 0.05$. A variável categórica região geográfica não é estatisticamente significativa.

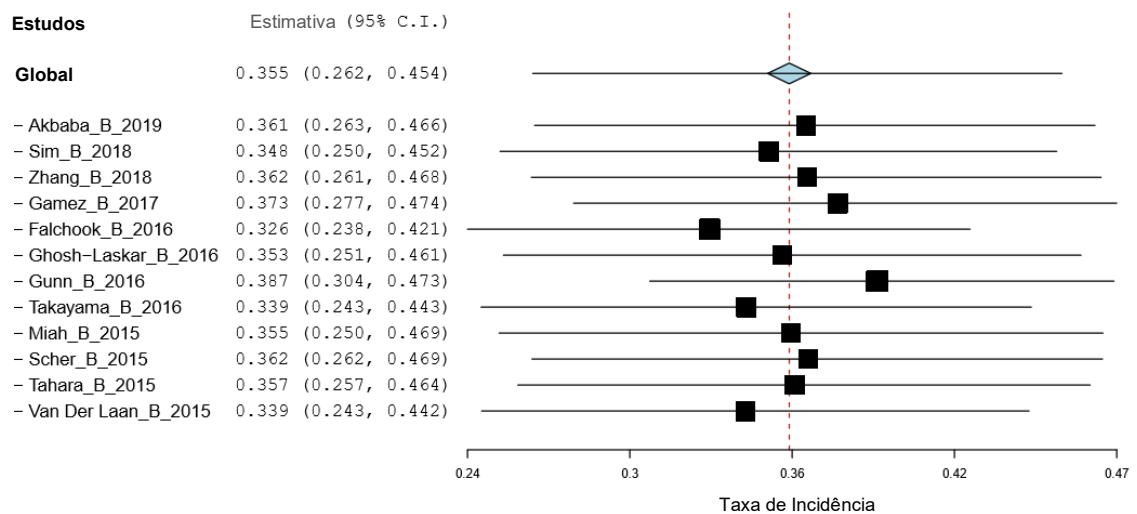


Figura 41 – Forest plot representativo da meta-análise leave-one-out do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 41** observa-se que não existe nenhum estudo com efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É notável a existência de alguns desvios positivos e negativos, no entanto os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo seleccionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Akbaba_B contribuiu com 7.308%, Sim_B com 7.044%, Zhang_B com 8.444%, Gamez_B com 8.147%, Falchook_B com 8.222%, Ghosh-Laskar_B com 8.596%, Gunn_B com 8.472%, Takayama_B com 7.829%, Miah_B com 9.340%, Scher_B com 8.549%, Tahara_B com 8.325% e Van Der Laan_B com 9.723%.

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger's dos artigos seleccionados. Ambos os testes apresentaram um $p > 0.05$, tendo no teste de assimetria sido $p = 0.250$ e no teste de Egger's sido $p = 0.428$. Deste modo não é possível rejeitar a hipótese nula, logo não há indicação de “enviesamento da publicação”.

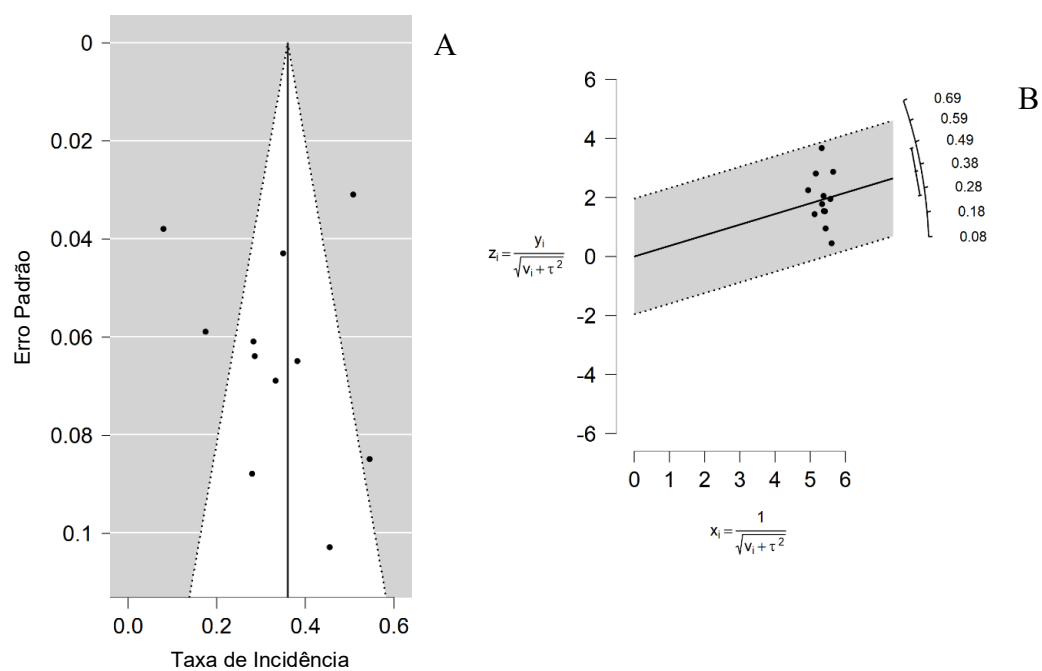


Figura 42 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.

A **Figura 42**, demonstra no *Funnel plot* (A) estudos de alta qualidade e qualidade moderada que reportam em média, valores de incidência mais baixos com exceção de um que reporta em média um valor mais elevado. Neste gráfico também são reportados estudos de baixa qualidade que reportam em média, valores médios a elevados. No *Galbraith plot* (B) podemos ver um conjunto de estudos que está bem equilibrado, não existindo nenhum *outlier*.

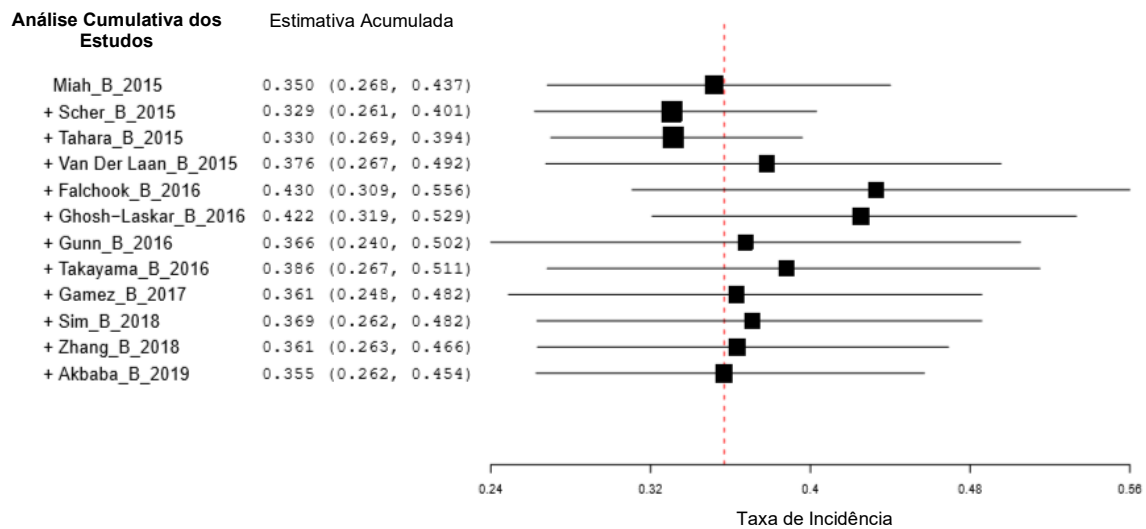


Figura 43 – Meta-análise Cumulativa representativa do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 43** verifica-se uma inflexão das taxas de incidência ao longo do tempo. Historicamente em 2015 verifica-se uma ligeira diminuição seguida de um aumento da incidência até meados de 2016. A partir do final de 2016 observa-se uma certa tendência para diminuir ligeiramente a incidência, aproximando-se do valor inicial.

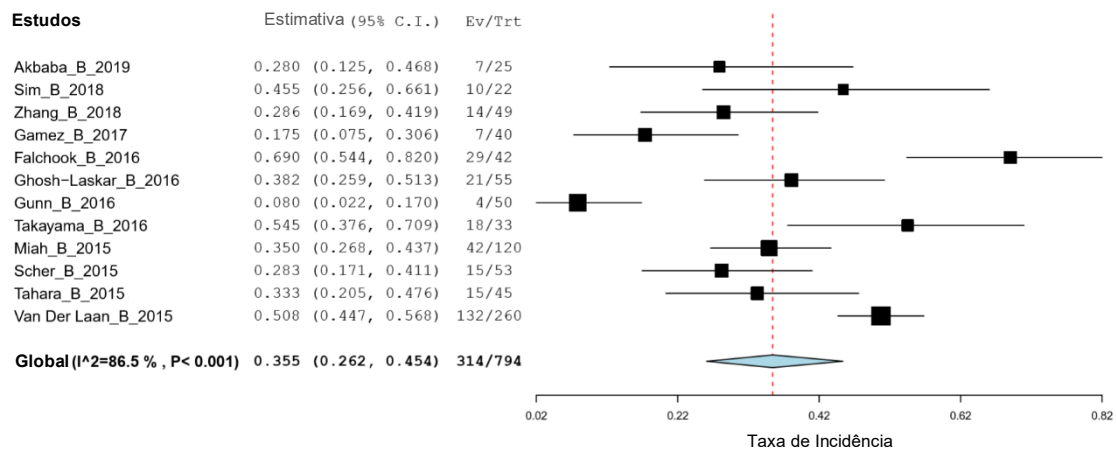


Figura 44 – *Forest plot* representativo da meta-análise do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de xerostomia.

A meta-análise apresentada na **Figura 44**, refere uma heterogeneidade superior a 50%, ($I^2 = 86.49\%$). Verifica-se que existem alguns estudos autoritários que estão em discordância, contribuindo para a incerteza e heterogeneidade associadas. Foram incluídos 794 indivíduos no estudo, dos quais 314 apresentaram grau 2 de xerostomia. O resultado médio global da taxa de incidência é apresentado na ordem dos 0.355, com intervalo de confiança de 95% para a população entre 0.262 e 0.454.

Foram realizadas meta-regressões para as variáveis contínuas idade ($p = 0.961$), rácio M/F ($p = 0.956$) e latitude ($p = 0.898$), contudo nenhuma delas mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 2 de xerostomia.

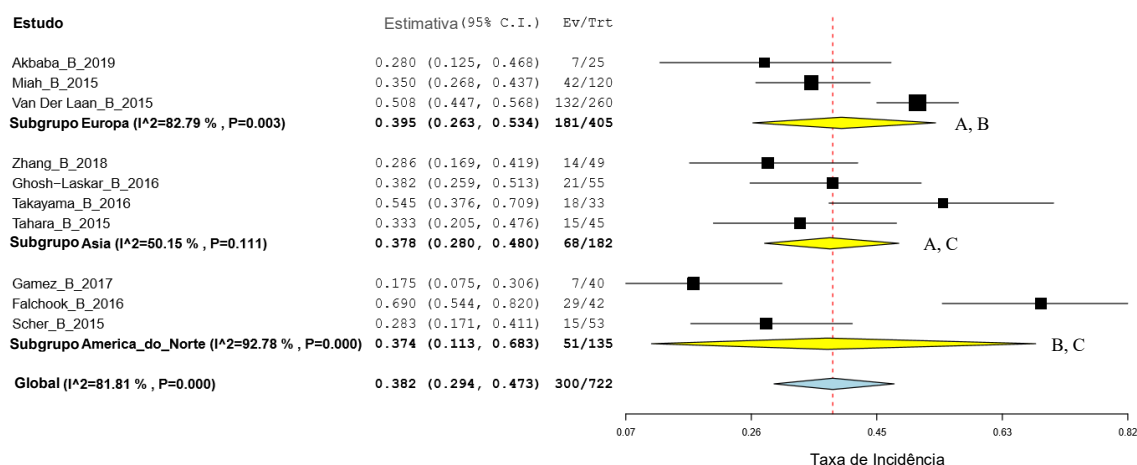


Figura 45 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 2 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 2 de xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Na **Figura 45**, observa-se que a heterogeneidade observada entre as três regiões geográficas é alta ($I^2 = 81.81\%$). As regiões avaliadas no continente Europeu (39.5%) apresentam em média, valores ligeiramente mais altos que as da Ásia (37.8%) e as da América do Norte (37.4%). A amostra total de indivíduos foi de 722.

Foram realizados os testes z entre as regiões da Europa e da Ásia, da Europa e da América do Norte, e da Ásia e da América do Norte, tal como observado na Tabela A11 encontrada em anexo, sendo que em todos eles obteve-se um valor de $p > 0.05$. A variável categórica região geográfica não é estatisticamente significativa, assim sendo o efeito geográfico não parece explicar a heterogeneidade encontrada nesta meta-análise.

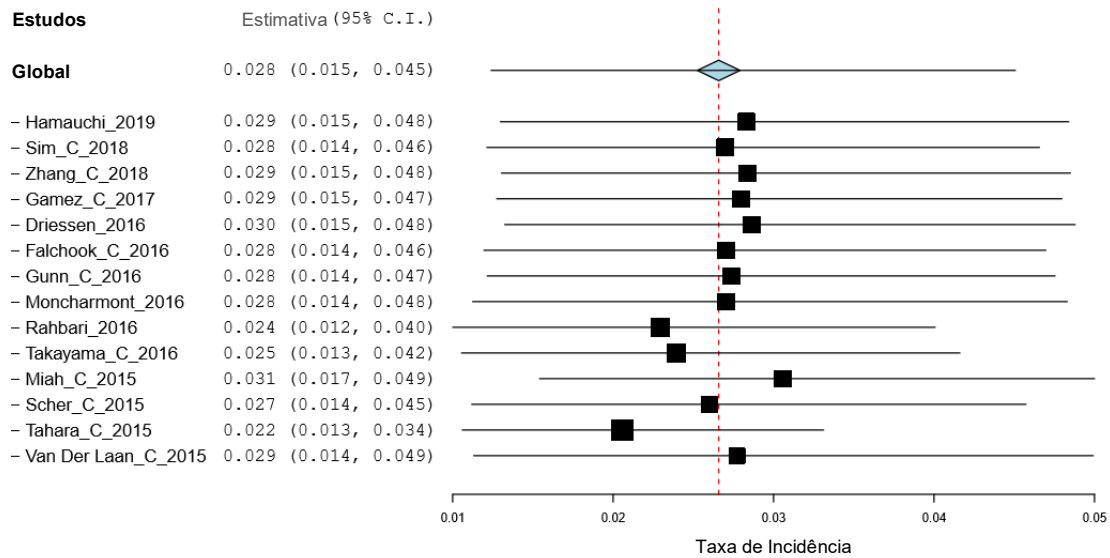


Figura 46 – Forest plot representativo da meta-análise *leave-one-out* do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 46** visualmente percebe-se que não há nenhum estudo que tenha um efeito disruptor e que os estudos vão-se compensando uns aos outros. É perceptível a existência de alguns desvios positivos e negativos, mas os estudos acabam por estar mais ou menos equilibrados e simétricos dentro do que seria expectável à volta do valor global da meta-análise.

Cada artigo selecionado contribuiu com um determinado peso para a meta-análise. O artigo Hamauchi contribuiu com 6.340%, Sim_C com 3.826%, Zhang_C com 6.497%, Gamez_C com 5.747%, Driessen com 6.939%, Falchook_C com 5.836%, Gunn_C com 6.497%, Moncharmont com 10.766%, Rahbari com 7.278%, Takayama_C com 4.973%, Miah_C com 9.980%, Scher_C com 6.723%, Tahara_C com 6.094% e Van Der Laan_C com 12.505%,

Foram realizados testes de assimetria e testes de Egger’s dos artigos selecionados. Ambos os testes apresentaram um $p < 0.05$, tendo no teste de assimetria sido $p = 0.007$ e no teste de Egger’s sido $p < 0.001$. Deste modo é possível rejeitar a hipótese nula, logo há sugestão de “enviesamento da publicação”.

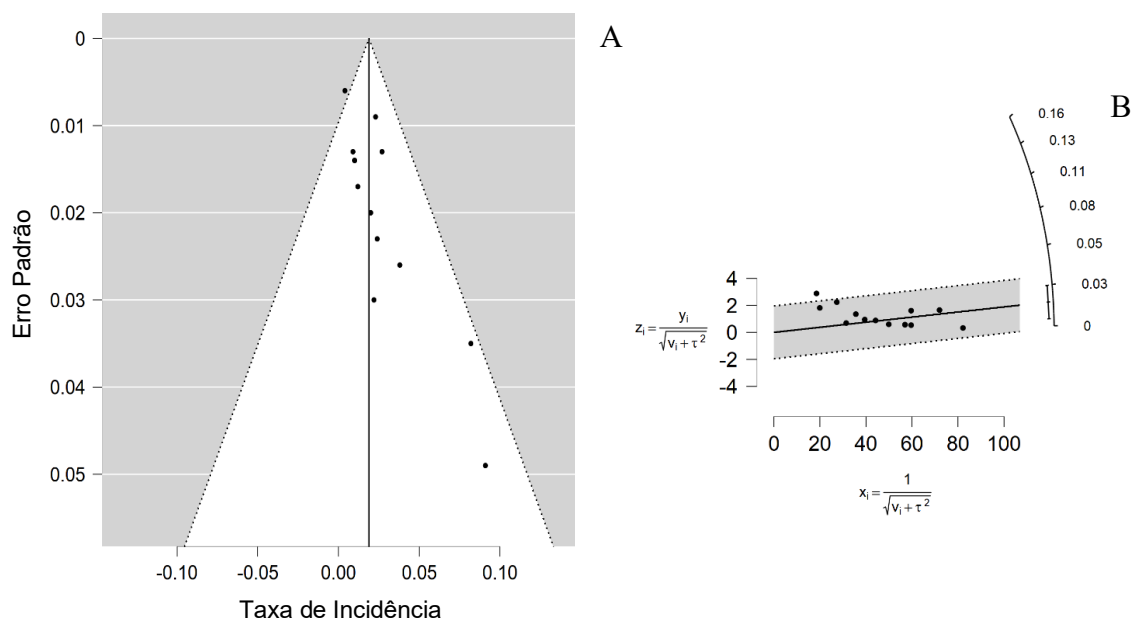


Figura 47 – *Funnel plot* (A) e *Galbraith plot* (B) representativo da meta-análise do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 47**, no *Funnel plot* (A) podemos observar uma assimetria entre os diferentes estudos. Esta assimetria é detetada principalmente ao nível dos estudos de média e baixa qualidade com resultados associados a valores mais altos de incidência. Isso pode significar enviesamento de publicação, ou seja, os estudos de baixa qualidade que estão a ser publicados, são aqueles que reportam valores de incidência mais elevados. Poderá haver algum enviesamento relativamente à taxa de publicação. No *Galbraith plot* (B) podemos visualizar um conjunto de estudos que está bem equilibrado, apesar da existência de um artigo fora dos limites do gráfico.

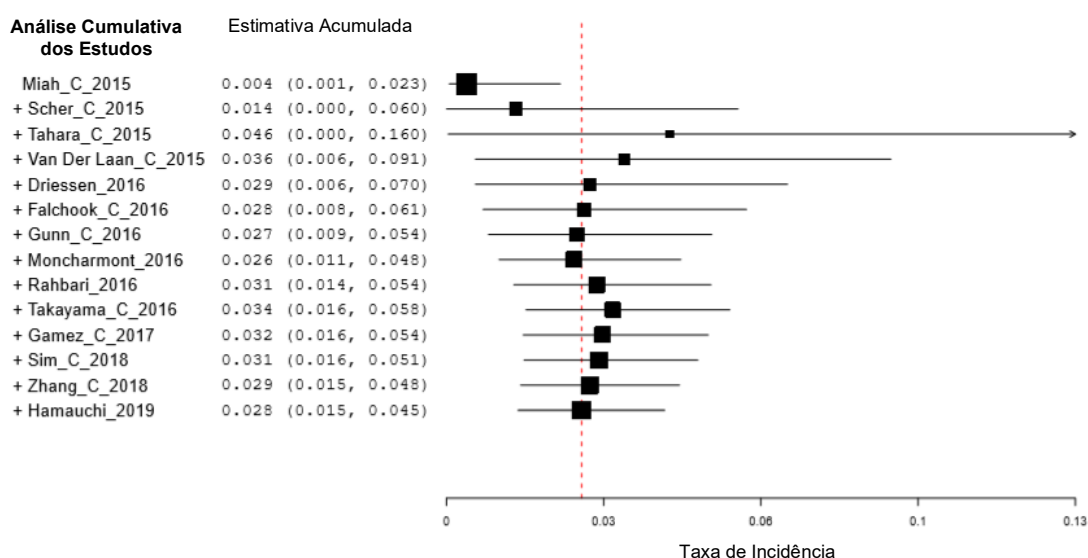


Figura 48 – Meta-análise Cumulativa representativa do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.

Na **Figura 48** observou-se que no ano de 2015 houve uma tendência para aumentar a incidência e a partir do final desse ano verificou-se ligeiras oscilações aproximando-se ao valor atual.

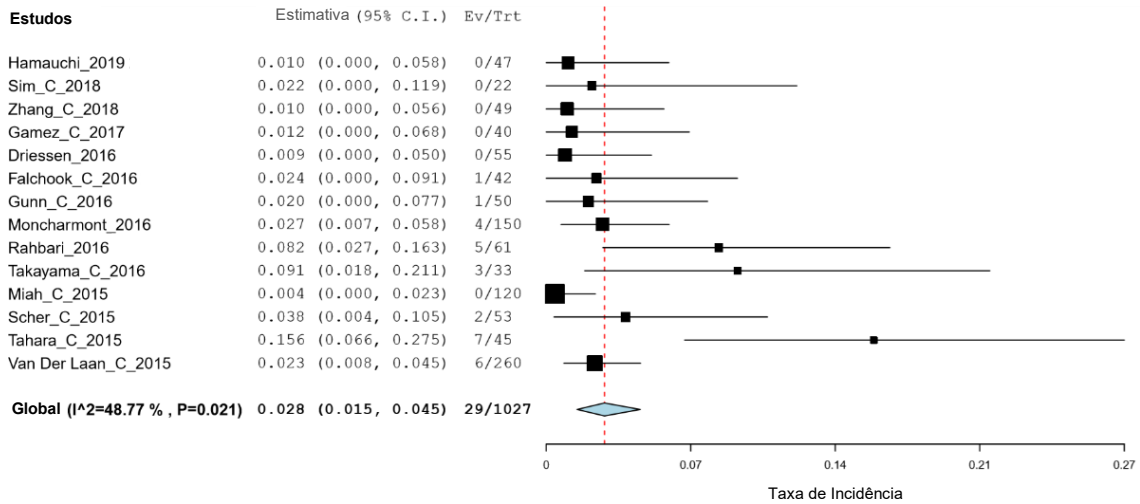


Figura 49 – *Forest plot* representativo da meta-análise do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de xerostomia.

A meta-análise observada na **Figura 49** tem uma heterogeneidade moderada de 48.77% ($I^2 < 50\%$). Dos 1027 indivíduos incluídos apenas 29 apresentaram grau 3 de xerostomia. O resultado médio global da taxa de incidência, 0.028, tem uma precisão muito boa relativamente aos estudos que integram a meta-análise por apresentar um losango relativamente pequeno, o que reflete uma menor incerteza associada à incidência do grau 3 de xerostomia que varia entre 0.015 e os 0.045.

Foi realizada uma meta-regressão para a variável contínua idade ($p = 0.863$) contudo esta não mostrou ter efeito significativo na incidência do grau 3 de xerostomia.

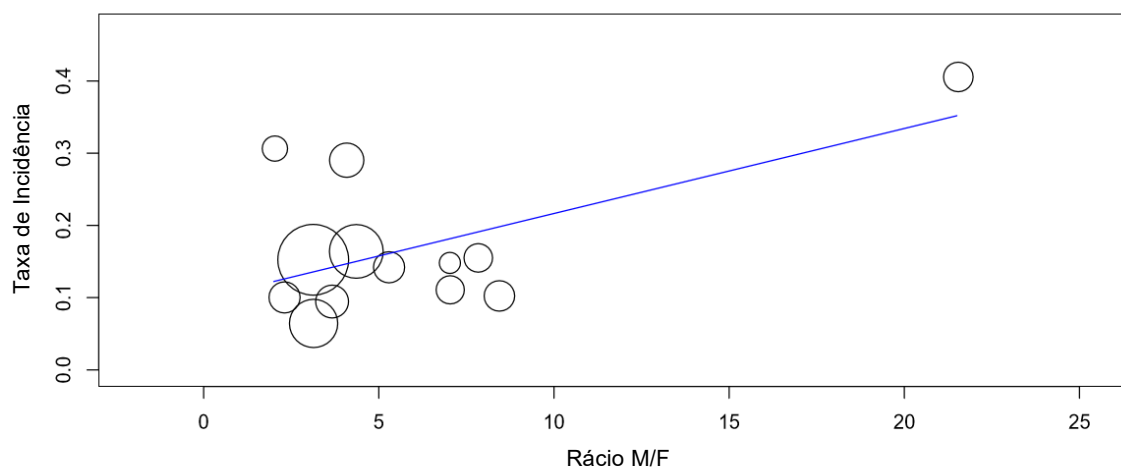


Figura 50 – Meta-regressão representativa do rácio M/F do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.

O rácio M/F mostrou ter um efeito significativo na incidência do grau 3 de xerostomia porque na meta-regressão, o seu coeficiente (0.012), embora correspondendo a um valor baixo (efeito fraco) apresentou um valor de teste com $p < 0.05$ ($p = 0.005$), observado na **Figura 50**. À medida que o rácio M/F aumenta há uma tendência para a incidência do grau 3 de xerostomia aumentar.

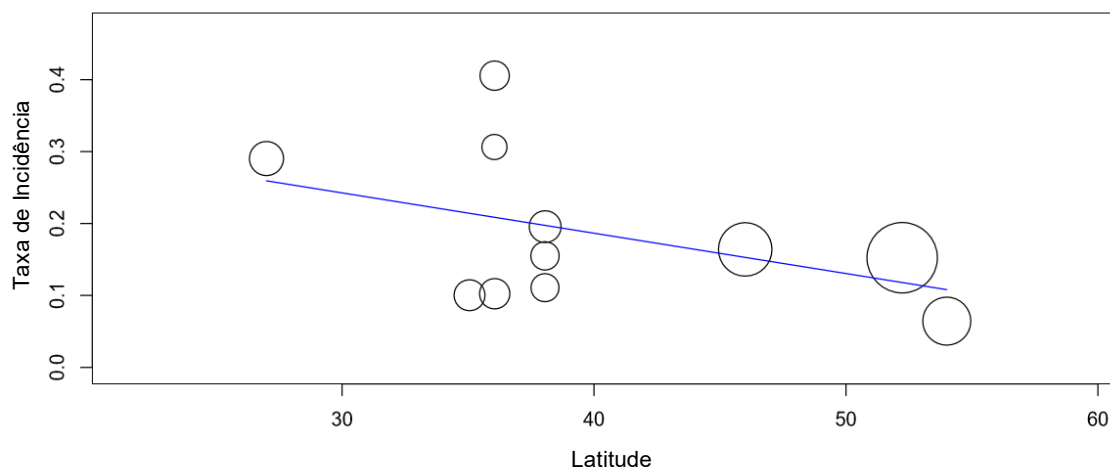


Figura 51 – Meta-regressão representativa da latitude do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Taxa de incidência apresentada na forma transformada.

Na **Figura 51** a latitude mostrou ter um efeito significativo na incidência do grau 3 de xerostomia porque na meta-regressão, o seu coeficiente (-0.006), embora correspondendo a um valor baixo (efeito fraco), apresentou um valor de teste com $p < 0.05$ ($p = 0.017$). À medida que a latitude diminui há uma tendência para a incidência do grau 3 de xerostomia aumentar.

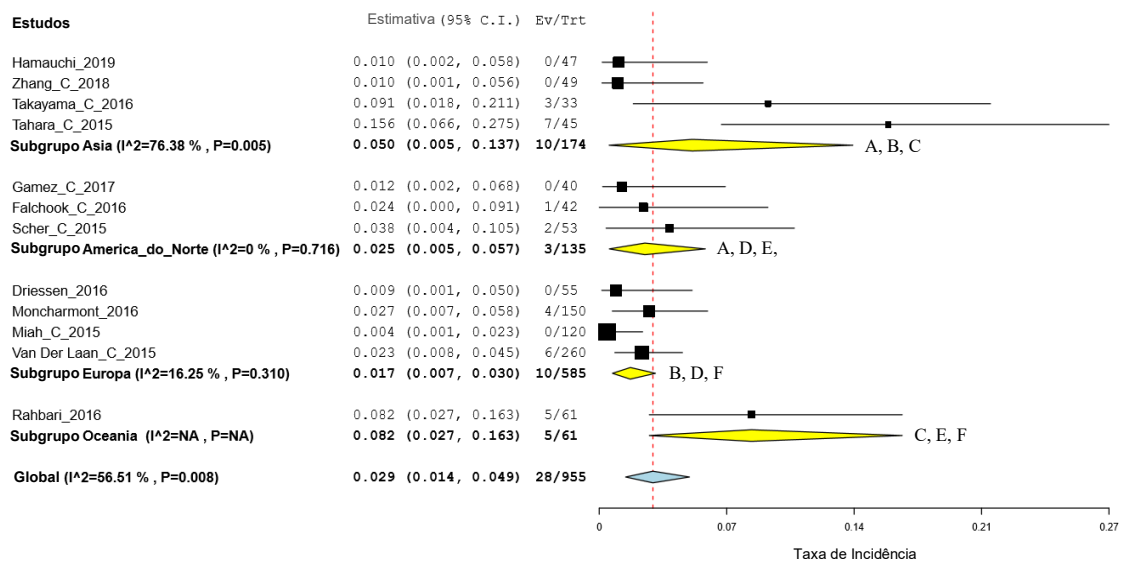


Figura 52 – Meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram grau 3 de xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver grau 3 de xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

A heterogeneidade observada entre as três regiões geográficas é superior a 50% ($I^2 = 56.51\%$), como visualizado na **Figura 52**. As regiões da Oceânia (8.2%) apresentam em média, valores ligeiramente mais altos que as da Ásia (5.0%), as da América do Norte (2.5%) e as da Europa (1.7%). A amostra total de indivíduos foi de 955.

Foram realizados os testes z entre as regiões da Ásia e da América do Norte, da Ásia e a Europa, da Ásia e da Oceânia, da América do Norte e da Europa, da América do Norte e da Oceânia, e da Europa e da Oceânia, conforme observado na Tabela A12 encontrada em anexo, sendo que em todos eles se obteve um valor de $p > 0.05$. O efeito geográfico não parece explicar a heterogeneidade encontrada na meta-análise.

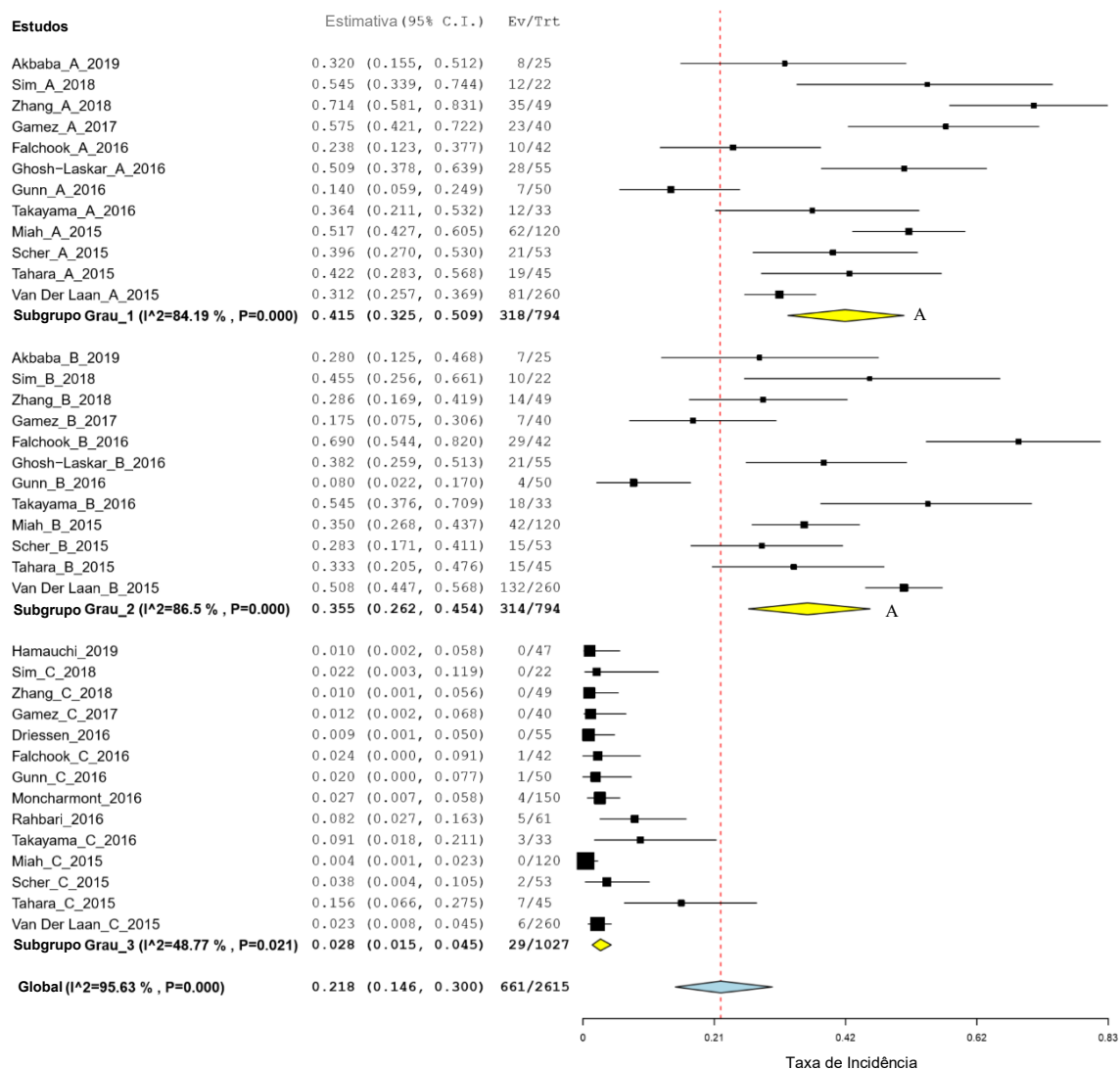


Figura 53 – Meta-análise de subgrupo representativa dos graus da taxa de incidência de xerostomia. Ev – número de doentes que apresentaram xerostomia e Trt – número de doentes que foram submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em risco de desenvolver xerostomia. Resultados que partilhem a mesma letra não têm diferenças significativas (teste z, $p > 0.05$).

Na **Figura 53**, observa-se que a heterogeneidade entre os diferentes graus é alta ($I^2 = 95.63\%$), sugerindo alguma discordância entre eles. Aparentemente o grau 1 (41.5%) está associado em média a um valor de incidência maior, depois o grau 2 (35.5%) e por fim o grau 3 (2.8%) com valores em média mais baixos.

Foram realizados os testes z entre os diferentes graus sendo que aqueles realizados entre o grau 1 e o grau 2 apresentaram um valor de $p > 0.05$, ao passo que os realizados entre o grau 1 e o grau 3 e entre o grau 2 e o grau 3 apresentaram um valor de $p < 0.05$, presente na Tabela A13 que se encontra em anexo. Observam-se diferenças significativas entre os graus 1 e 3 e os graus 2 e 3, enquanto que entre os graus 1 e 2 não há diferenças suportadas estatisticamente.

IV. Discussão

Esta revisão sistemática e meta-análise tem como objetivo avaliar a incidência da MO e da xerostomia, assim como dos respectivos graus, no contexto do tratamento (RT/QT/cirurgia) de doentes com cancro da cabeça e pescoço. A abordagem deste tema é importante visto que as complicações orais que advêm do tratamento destes doentes, conduzem a uma deterioração da sua qualidade de vida. Tanto quanto é do nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática destes últimos 5 anos que relata esta questão no âmbito da medicina dentária.

Torna-se cada vez mais importante a inclusão de dentistas nas equipas multidisciplinares de tratamento do cancro da cabeça e pescoço, porque os doentes nem sempre recorrem a este tipo de serviços de um modo independente (Lawrence et al., 2013). A prevenção, avaliação e manutenção das complicações orais, através do cuidado contínuo, são necessárias para promover uma melhoria da qualidade de vida destes doentes (Sroussi et al., 2017).

Como complemento a esta revisão foram elaboradas as **Tabelas 2 e 3** que descrevem cada um dos graus de MO (grau 1, 2, 3, 4 e 5) e de xerostomia (grau 1, 2, 3, 4 e 5), respetivamente, de acordo com as escalas de graus aplicadas. Os resultados dos diferentes critérios foram fundidos numa mesma escala de graus, tornando possível a realização de uma meta-análise mais simplificada.

Nesta revisão sistemática foram integrados 6 artigos para a MO que também foram incluídos na meta-análise e 22 artigos para a xerostomia, dos quais, 16 foram introduzidos na meta-análise, como pode observar-se nas **Figuras 1 e 2** respetivamente. A pequena quantidade de artigos referentes à MO deve-se ao fato da grande maioria dos artigos referenciar a mucosite em geral, e ser apenas a MO pretendida para análise.

Na tabela de evidência científica foram mencionados parâmetros como a localização primária do tumor, o estágio do cancro e o tipo de tratamento efetuado, presentes nas **Tabelas 6 e 9**. O cancro da cabeça e pescoço é uma doença heterogénea que inclui tumores ao nível da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe (Crowder et al., 2018). Consoante o estágio e a localização do cancro da cabeça e pescoço, os doentes podem ser submetidos a cirurgia, QT e/ou RT (Cho & Kumar, 2019).

Nas **Tabelas 7 e 10**, foram tidos em contra 4 parâmetros: escala de graus, período/momento de registo dos graus, graus e incidências de MO e de xerostomia,

respetivamente. Foi a partir dos dados recolhidos e reunidos nestas colunas que foram elaborados os gráficos da meta-análise.

A MO é provavelmente a complicação mais comum e debilitante que ocorre durante e pouco tempo após o tratamento com RT e/ou QT de doentes com cancro da cabeça e pescoço. Esta não interfere apenas na qualidade de vida dos doentes, mas também aumenta a necessidade de opioides, nutrição parental total, interrupção dos tratamentos do cancro, aumento do tempo de hospitalização e risco de desenvolver infeções locais ou sistémicas (Zhu et al., 2017).

Os estudos envolvidos nesta revisão reportaram valores de incidência de MO em média elevados. Apesar da MO apresentar uma alta incidência, é uma lesão autolimitada do tecido normal induzida por RT. Foram identificados fatores de risco para a MO, que incluem a QT, má higiene oral, défice nutricional, falta de uso de antibióticos num estágio inicial de MO e tabagismo (Maria et al., 2017).

No *Funnel plot*, apresentado na **Figura 6**, os estudos de menor qualidade indicam em média, valores mais baixos de incidência enquanto que os estudos de maior qualidade reportam valores de incidência mais elevados, contrariamente ao que seria espectável. Os artigos sensacionalistas seriam aqueles com incidências mais altas, ou seja, seriam os artigos de menor qualidade que, por terem menos indivíduos incluídos nos estudos, ao reportarem valores de incidência mais elevados seriam publicados. Parece que as revistas não querem arriscar a sua credibilidade então não publicam estudos com incidências tão elevadas em estudos de baixa qualidade. De qualquer forma esta tendência para ser confirmada necessitava que houvesse um número de estudos superior ao existente, que ainda é muito reduzido. Relativamente ao *Funnel plot* presentes nas **Figuras 12, 18 e 23** representativas dos graus 1, 2 e 3 de MO não se podem retirar grandes ilações devido ao reduzido número de estudos incluídos.

Em termos históricos parece terem vindo a ser reportadas incidências ligeiramente mais elevadas de MO ao longo destes últimos 5 anos, como pode ser visto na **Figura 7**. Os graus 1 e 2 de MO, como pode ser visualizado nas **Figuras 13 e 19**, não têm uma tendência muito evidente, sendo visível uma ligeira inflexão dos valores de incidência. Ressalta-se a pequena quantidade de estudos incluídos que dificulta a aferição de grandes resultados. Na **Figura 24**, representativa da evolução ao longo dos últimos anos da incidência do grau 3 de MO, mostra uma tendência em ziguezague mais uma vez sem

grandes conclusões. A existência de poucos estudos integrados e destes serem apenas dos últimos 5 anos, dificulta igualmente, uma percepção histórica mais elucidativa.

O gráfico do *Forest plot*, observado na **Figura 8**, reporta um valor médio global de taxa de incidência de MO na ordem dos 89.4%, isto é, em cada 100 indivíduos submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em média cerca de 89 indivíduos apresentam MO. Dos artigos reportados na meta-análise o artigo de Falchook et al., 2016, foi aquele que reportou incidências de MO (90%) mais próximas do valor obtido na meta-análise. Os *Forest plots* referentes à taxa de incidência dos graus 1, 2 e 3 representados pelas **Figuras 14, 20 e 25**, referem valores médios globais de 16.8%, 34.5% e 26.4%, respetivamente. Têm sido reportados mais casos de grau 2 de MO seguido do grau 3 e por fim o grau 1 que apresenta menos casos de indivíduos com esta manifestação oral.

Em relação à idade os resultados mostraram-se significativos, à medida que a idade aumenta há uma tendência para a incidência de MO aumentar, como se pode observar na **Figura 9**. Na **Figura 15**, a idade também foi significativa, sendo que à medida que a idade diminui há uma tendência para a incidência do grau 1 de MO aumentar. A idade, demonstrada na **Figura 26**, mostrou-se significativa, à medida que a idade aumenta há uma tendência para a incidência do grau 3 de MO aumentar. De acordo com estes resultados parece que em idades mais avançadas obtém-se valores mais altos de incidência de MO e uma maior tendência para que estas complicações sejam mais graves. Em contraposição, doentes mais jovens tem maior tendência para que estas complicações sejam menos severas, apresentando uma maior incidência para o grau 1 de MO.

De acordo com o autor Santos et al., 2011, a idade não é um fator que altere a severidade da MO. Contudo, outro estudo refere que o impacto da idade é difícil de isolar por causa da deterioração geral do corpo e de possíveis doenças coexistentes. Com a existência de doenças ou condições coexistentes, assim como, o envelhecimento de linhagens de células normais, é aceite que o aumento da idade limita a capacidade curativa da pele. Parece legítimo pensar que uma reação cutânea será mais grave com o aumento da idade. Todavia, a redução da frequência de mitose que acompanha o envelhecimento deve ser tido em conta (Porock, 2002). Este acontecimento pode reduzir a gravidade das reações agudas porque os efeitos dos danos da radiação ionizante tornam-se aparentes na replicação celular (Jacobson & Flowers, 1996). Assim, é necessário existir um equilíbrio

entre estes mecanismos e a idade, que vão contribuir indiretamente nas reações da mucosa (Porock, 2002).

Embora as meta-regressões referentes à idade se tenham mostrado significativas, quanto maior for o número de estudos homogêneos maior será a precisão deste resultado.

No que respeita às diferenças observadas entre as regiões geográficas, presentes nas Tabelas A3, A4 e A6 em anexo, estas podem estar relacionadas com a maior ou menor facilidade de acesso à saúde em geral e oral ou, até mesmo em função dos cuidados de saúde prestados. No entanto não foram encontradas evidências que justifiquem estas diferenças.

Relativamente aos graus de MO, apresentados na **Figura 28**, a meta-análise efetuada mostrou-se não significativa, sugerindo que a diferença entre eles não apresenta relevância nos resultados obtidos.

Os dados de incidência para a MO são inconsistentes devido à localização do tumor, diferentes tipos de tratamento e falta de critérios de pontuação padronizados. (Villa & Sonis, 2015).

A xerostomia é a toxicidade aguda e tardia mais relevante em doentes submetidos a RT para o cancro da cabeça e pescoço (Lastrucci et al., 2018). Os principais sinais de xerostomia incluem a sensação de boca seca, mucosa oral e pele ressecadas e problemas com a ingestão de alimentos. Esta, quando não tratada pode levar a um impacto significativo na qualidade de vida, podendo causar depressão (Tanasiewicz et al., 2016).

As incidências agudas de xerostomia reportadas já foram mais desiguais, muito possivelmente pelo fato dos doentes terem sido sujeitos a tratamentos diferentes que envolveram diferentes tipos de RT. A RT é uma causa bem conhecida de xerostomia, contudo existem outros fatores de risco, nomeadamente, o sexo, a idade, o tabagismo, os colutórios contendo álcool, a QT concomitante à base de platina e alguns medicamentos (Strojan et al., 2017).

No *Funnel plot* observado na **Figura 30**, os estudos de elevada qualidade estão a reportar em média, valores mais altos e os estudos de baixa qualidade estão a reportar em média, valores mais baixos. As revistas parecem optar por não publicar estudos de baixa qualidade que reportem incidências mais altas. Nas **Figuras 36 e 42**, dos *Funnel plots* representativos das meta-análises de grau 1 e 2 de xerostomia, respetivamente, já se observa um conjunto mais equilibrado de artigos. Na **Figura 47**, referente ao grau 3 da

taxa de incidência de xerostomia, é visível uma assimetria entre os estudos que reportam valores mais altos de incidência ao nível dos estudos de média e baixa qualidade.

Durante os últimos 5 anos parecem ter sido reportados valores de incidência de xerostomia com tendência para diminuir e, a partir de 2017 verifica-se um ligeiro aumento, como observado na **Figura 31**. Ao observarmos a evolução histórica do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia, constatamos uma inflexão semelhante, com uma diminuição e a partir de 2017 um ligeiro aumento, visível na **Figura 37**. No grau 2 é visível uma inflexão dos valores das taxas de incidência, que, no fim se aproximam do valor inicial conhecido, como é notável na **Figura 43**. O grau 3 por sua vez apresentou uma tendência para aumentar a incidência no ano de 2015 e, a partir do final desse ano, verificou-se ligeiras oscilações até ao valor observado atualmente, apresentado na **Figura 48**. Contudo, todas estas noções históricas têm a limitação do estreito intervalo de tempo incluído neste estudo.

O valor médio global de taxa de incidência de xerostomia já é um pouco mais baixo do que o obtido na taxa de incidência de MO. No gráfico do *Forest plot*, visível na **Figura 32**, foi reportado um valor médio de incidência de 78.9%, isto significa que em cada 100 indivíduos submetidos ao tratamento do cancro da cabeça e pescoço em média cerca de 79 indivíduos apresentam toxicidade aguda de xerostomia. Dos artigos reportados na meta-análise, dois (Gamez et al., 2017: 75%; Van Der Laan et al., 2015: 84%), reportaram incidências de xerostomia mais próximas do valor obtido na meta-análise. Mais de 80% dos doentes com cancro da cabeça e pescoço sofrem de xerostomia induzida por RT (Nik Nabil et al., 2018).

Os *Forest plots* referentes à taxa de incidência dos graus 1, 2 e 3 representados pelas **Figuras 38, 44 e 49**, referem valores médios globais de 41.5%, 35.5% e 2.8%, respetivamente. Têm sido observados mais casos de grau 1 e 2 de xerostomia e poucos casos de grau 3. Este fato, possivelmente, deve-se às melhorias ao nível dos tratamentos do cancro da cabeça e pescoço que visam danificar as glândulas salivares o menos possível. Todavia é de salientar que estes, são valores de toxicidade aguda, pelo que o grau pode agravar com o passar do tempo e é algo que deve ser avaliado. Seria de fato importante avaliar e discutir numa outra meta-análise as possíveis diferenças entre as toxicidades agudas e tardias de xerostomia reportadas nos artigos.

Relativamente à idade, os resultados mostraram-se significativos na meta-regressão referente ao grau 1 de xerostomia, à medida que a idade diminui há uma

tendência para a incidência do grau 1 aumentar, como se pode observar na **Figura 39**. A xerostomia é comum entre os idosos e está normalmente associada à diminuição da função das glândulas salivares (Ouanounou, 2016). Presumia-se que a função salivar diminuía com a idade, no entanto o aceite é que a produção e composição da saliva são independentes da idade em pessoas saudáveis. Esta disfunção salivar na velhice é consequência sobretudo de doenças sistémicas, medicamentos e RT para tratamento do cancro da cabeça e pescoço (Gupta et al., 2006).

O rácio M/F mostrou-se significativo, à medida que o rácio M/F aumenta há uma tendência para a incidência do grau 3 de xerostomia aumentar, observado na **Figura 50**. Parece que a incidência do grau 3 é mais frequente nos homens do que nas mulheres. A xerostomia afeta principalmente as mulheres (Tanasiewicz et al., 2016). O cancro da cabeça e pescoço afeta mais os homens do que as mulheres (57.4%, 42.6%, respetivamente), entretanto a proporção de mulheres que desenvolveram cancro da cabeça e pescoço aumentou de 40.2% para 45.3% (Cooper et al., 2009). Podemos verificar que apesar da xerostomia ser mais frequente em mulheres, existe uma maior incidência de cancro da cabeça e pescoço no sexo masculino. Os estudos na tabela de revisão sistemática reportam um valor superior de indivíduos do sexo masculino relativamente ao sexo feminino, excetuando um estudo em que esta condição não é verificada (Akbaba et al., 2019).

Referente a este mesmo grau (3), a latitude também se mostrou significativa, sendo que à medida que a latitude diminui há uma tendência para a incidência do grau 3 de xerostomia aumentar, como evidenciado na **Figura 51**. As latitudes mais baixas pertencem a países localizados essencialmente no continente asiático. Muito possivelmente a incidência nesses países deste grau é maior. Contudo não existe evidência disponível que fundamente a relação da latitude com a incidência do grau 3 de xerostomia.

No que respeita às diferenças observadas entre as regiões geográficas, tal como visto na Tabela A8 em anexo, podem estar relacionadas com a maior ou menor facilidade de acesso à saúde em geral e oral ou até mesmo em função dos cuidados de saúde prestados, contudo não foi encontrada evidência que fundamente estas diferenças.

Relativamente aos graus de xerostomia, a meta-análise de subgrupo efetuada mostrou diferenças entre os graus 1 e 3 e entre os graus 2 e 3, claramente visível na **Figura 53**.

Numa tentativa de encontrar uma relação entre os tratamentos efetuados a estes doentes com cancro da cabeça e pescoço e as toxicidades (MO e xerostomia) advindas dos mesmos, foram feitas meta-regressões com a variável contínua, rácio QT/RT, que se mostrou sempre não significativa.

Em suma, existiram algumas limitações nesta revisão sistemática ao nível da quantidade de artigos publicados nos últimos 5 anos relativamente à MO. Outra grande limitação foi a grande heterogeneidade nos tratamentos a que os doentes foram sujeitos nos diferentes artigos e muitas vezes dentro do próprio artigo. Estas diferenças entre os tratamentos também interferem nas incidências de MO e xerostomia obtidas. As diferenças de resultados clínicos não são só dependentes da dose RT e/ou QT, mas também da resposta do tumor e do tipo de tumor. As toxicidades também são variáveis de pessoa para pessoa, mesmo com as mesmas doses e a mesma técnica de RT. Outra questão que devia ser sempre referida nos artigos é o período/momento exato de avaliação das toxicidades para aferir eventuais correlações.

V. Conclusão

Esta revisão sistemática teve como objetivo responder à pergunta de investigação: “Qual a incidência de MO e de xerostomia, assim como dos respetivos graus, no contexto do tratamento (RT/QT/cirurgia) de doentes com cancro da cabeça e pescoço?”. O valor médio global da taxa de incidência da MO foi de 89.4%. Os graus 1, 2 e 3 de MO, baseados numa média parcial, apresentaram, respetivamente, taxas de incidência de 16.8%, 34.5% e 26.4%. O valor médio global de taxa de incidência de xerostomia foi de 78.9%. Os graus 1, 2 e 3 de xerostomia, baseados numa média parcial, foram reportados na ordem dos 41.5%, 35.5% e 2.8%.

A discrepância de número deveu-se ao fato de que nem todos os artigos reportavam informação relativa aos graus, e por esse motivo a soma dos valores não equivale à obtida em termos globais. As taxas de incidência dos graus são médias parciais e não globais, pois são dados que estavam presentes numa fração de artigos. A média das taxas de incidência da MO e da xerostomia reportadas nesta meta-análise são em médias elevadas, havendo uma necessidade de maior cuidado ao nível da saúde oral destes doentes.

A MO e a xerostomia fazem parte dos efeitos adversos que têm um impacto negativo ao nível não só da saúde oral mas também da qualidade de vida.

Os doentes devem ter acesso a uma equipa multidisciplinar que integre médicos dentistas durante o tratamento do cancro da cabeça e pescoço, como prevenção para minimizar as complicações orais, assim como, deve ser instigado um acompanhamento regular destas complicações após o tratamento.

Parece existir uma tendência para a MO aumentar com a idade, contudo ainda é um fator discutível. As incidências de MO reportadas, referem valores médios globais mais elevados para o grau 2, seguido do grau 3 e por fim do grau 1. Têm sido observados mais casos de grau 1 e 2 de xerostomia e poucos casos de grau 3. Indivíduos mais novos parecem apresentar valores mais altos de grau 1 de xerostomia. Verificou-se que a incidência do grau 3 de xerostomia parece ser mais elevada no sexo masculino. As regiões avaliadas no continente Asiático apresentaram em média maiores taxas de incidências de MO e de xerostomia. O rácio QT/RT, mostrou não ter efeito significativo na incidência de MO e de xerostomia.

Esta revisão sistemática mostrou que ainda são necessários mais estudos que relatem as incidências de MO e xerostomia que especifiquem os seus graus, de forma a percebermos melhor a evolução destas complicações orais a longo prazo, para se implementar estratégias eficientes que diminuam a sua incidência.

VI. Bibliografia

- Akbaba, S., Held, T., Lang, K., Forster, T., Federspil, P., Herfarth, K., Häfner, M., Plinkert, P., Rieken, S., Debus, J., & Adeberg, S. (2019). Bimodal Radiotherapy with Active Raster-Scanning Carbon Ion Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy in High-Risk Nasopharyngeal Carcinoma Results in Excellent Local Control. *Cancers*, *11*, 379. <https://doi.org/10.3390/cancers11030379>
- Almståhl, A., Finizia, C., Carlén, A., Fagerberg-Mohlin, B., & Alstad, T. (2018). Mucosal microflora in head and neck cancer patients. *International Journal of Dental Hygiene*, *16*(4), 459–466. <https://doi.org/10.1111/idh.12348>
- Arsham, H. (n.d.). Pooling Sampling Estimates. Consultado maio 15, 2020, de <https://home.ubalt.edu/ntsbarsh/business-stat/otherapplets/Pooled.htm>
- Beacher, N. G., & Sweeney, M. P. (2018). The dental management of a mouth cancer patient. *British Dental Journal*, *225*(9), 855–864. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.932>
- Blakaj, A., Bonomi, M., Gamez, M. E., & Blakaj, D. M. (2019). Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. In *Oral Oncology* (Vol. 95, pp. 29–34). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.05.013>
- Cho, H., & Kumar, N. (2019). Dental management of a patient with head and neck cancer: a case report. *British Dental Journal*, *227*(1), 25–29. <https://doi.org/10.1038/s41415-019-0464-7>
- Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). EPOC resources for review authors. (2017). Consultado maio 20, 2020, de <https://epoc.cochrane.org/resources/epoc-resources-review-authors>
- Cooper, J. S., Porter, K., Mallin, K., Hoffman, H. T., Weber, R. S., Ang, K. k., Greer Gay, E., & Langer, C. J. (2009). National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head and Neck*, *31*(6), 748–758. <https://doi.org/10.1002/hed.21022>
- Cox, J. D., Stetz, J., & Pajak, T. F. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, *31*(5), 1341–1346. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-c](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-c)
- Crowder, S. L., Douglas, K. G., Yanina Pepino, M., Sarma, K. P., & Arthur, A. E. (2018). Nutrition impact symptoms and associated outcomes in post-chemoradiotherapy head and neck cancer survivors: a systematic review. In *Journal of Cancer Survivorship* (Vol. 12, Issue 4, pp. 479–494). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0687-7>
- Curra, M., Soares Junior, L. A. V., Martins, M. D., & Santos, P. S. da S. (2018). Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, *16*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1590/s1679->

45082018rw4007

- Driessen, C. M. L., de Boer, J. P., Gelderblom, H., Rasch, C. R. N., de Jong, M. A., Verbist, B. M., Melchers, W. J. G., Tesselaar, M. E. T., van der Graaf, W. T. A., Kaanders, J. H. A. M., & van Herpen, C. M. L. (2016). Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil followed by randomization to two cisplatin-based concomitant chemoradiotherapy schedules in patients with locally advanced head and neck cancer (CONDOR study) (Dutch Head and Neck Society 08-0. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 52, 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.024>
- Epstein, J. B., & Barasch, A. (2018). Oral and Dental Health in Head and Neck Cancer Patients. In *Cancer Treatment and Research* (Vol. 174, pp. 43–57). https://doi.org/10.1007/978-3-319-65421-8_4
- Falchook, A. D., Green, R., Knowles, M. E., Amdur, R. J., Mendenhall, W., Hayes, D. N., Grilley-Olson, J. E., Weiss, J., Reeve, B. B., Mitchell, S. A., Basch, E. M., & Chera, B. S. (2016). Comparison of patient- and practitioner-reported toxic effects associated with chemoradiotherapy for head and neck cancer. *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 142(6), 517–523. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.0656>
- Gamez, M. E., Halyard, M. Y., Hinni, M. L., Hayden, R. E., Nagel, T. H., Vargas, C. E., Wong, W. W., Curtis, K. K., Zarka, M. A., Ma, D., & Patel, S. H. (2017). Mucosal Sparing Radiation Therapy in Resected Oropharyngeal Cancer. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 126(3), 185–191. <https://doi.org/10.1177/0003489416681580>
- Ghosh-Laskar, S., Yathiraj, P. H., Dutta, D., Rangarajan, V., Purandare, N., Gupta, T., Budrukkar, A., Murthy, V., Kannan, S., & Agarwal, J. P. (2016). Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head and Neck*, 38(April), E1481–E1487. <https://doi.org/10.1002/hed.24263>
- Gunn, G. B., Blanchard, P., Garden, A. S., Zhu, X. R., Fuller, C. D., Mohamed, A. S., Morrison, W. H., Phan, J., Beadle, B. M., Skinner, H. D., Sturgis, E. M., Kies, M. S., Hutcheson, K. A., Rosenthal, D. I., Mohan, R., Gillin, M. T., & Frank, S. J. (2016). Clinical Outcomes and Patterns of Disease Recurrence After Intensity Modulated Proton Therapy for Oropharyngeal Squamous Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 95(1), 360–367. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.021>
- Gupta, A., Epstein, J. B., & Sroussi, H. (2006). Hyposalivation in elderly patients. *Journal of the Canadian Dental Association*, 72(9), 841–846.
- Hamauchi, S., Yokota, T., Mizumachi, T., Onozawa, Y., Ogawa, H., Onoe, T., Kamijo, T., Iida, Y., Nishimura, T., Onitsuka, T., Yasui, H., & Homma, A. (2019). Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin. *International Journal of Clinical Oncology*, 24(5), 468–475.

<https://doi.org/10.1007/s10147-018-01392-9>

- Hameed, M., Zafar, K., & Ghafoor, R. (2018). Management of Oral Complications in Irradiated Head and Neck Cancer Patients: Literature Review. *IJS Short Reports*, 3(1), 15. https://doi.org/10.4103/ijssr.ijssr_6_18
- Hoffmann, M., Saleh-Ebrahimi, L., Zwicker, F., Haering, P., Schwahofer, A., Debus, J., Huber, P. E., & Roeder, F. (2015). Long term results of postoperative Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the treatment of Squamous Cell Carcinoma (SCC) located in the oropharynx or oral cavity. *Radiation Oncology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0561-y>
- Howick, J., Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A., Moschetti, I., Phillips, B., & Thornton, H. (2011). *Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence (Background Document)*. 1–3. <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- Hoy, D., Brooks, P., Woolf, A., Blyth, F., March, L., Bain, C., Baker, P., Smith, E., & Buchbinder, R. (2012). Assessing risk of bias in prevalence studies: Modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *Journal of Clinical Epidemiology*, 65(9), 934–939. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.11.014>
- Hozo, S. P., Djulbegovic, B., & Hozo, I. (2005). Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Medical Research Methodology*, 5, 1–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
- Hsu, P. Y., Yang, S. H., Tsang, N. M., Fan, K. H., Hsieh, C. H., Lin, J. R., Hong, J. H., Lin, Y. C., Chen, H. Y., Yang, C. T., Yang, C. W., & Chen, J. L. (2016). Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Xerostomia and Quality of Life during Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Prospective Pilot Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8359251>
- Jacobson, R. G., & Flowers, F. P. (1996). Skin changes with aging and disease. *Wound Repair and Regeneration*, 4(3), 311–315. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.1996.40305.x>
- Kang, M. H., Kang, J. H., Song, H. N., Jeong, B. K., Chai, G. Y., Kang, K., Woo, S. H., Park, J. J., & Kim, J. P. (2015). Concurrent chemoradiation with low-dose weekly cisplatin in locally advanced stage IV head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Research and Treatment*, 47(3), 441–447. <https://doi.org/10.4143/crt.2013.219>
- Kataria, T., Gupta, D., Bisht, S. S., Goyal, S., Basu, T., Srivastava, A., Abhishek, A., Govardhan, H. B., Sharma, K., & Kumar, V. (2015). Chemoradiation in elderly patients with head and neck cancers: a single institution experience. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*, 36(2), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.07.015>
- Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., & Saito, T. (2020). Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. In *Japanese Dental Science Review* (Vol. 56, Issue 1, pp. 62–67). <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.02.001>

- Kimura, K., Kodaira, T., Tomita, N., Tachibana, H., Makita, C., Yoshida, M., Nishikawa, D., Hirakawa, H., Suzuki, H., Hanai, N., & Hasegawa, Y. (2016). Clinical results of definitive intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer: Retrospective analysis of treatment efficacy and safety. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, *46*(1), 78–85. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv157>
- Kufta, K., Forman, M., Swisher-McClure, S., Sollecito, T. P., & Panchal, N. (2018). Pre-Radiation dental considerations and management for head and neck cancer patients. In *Oral Oncology* (Vol. 76, pp. 42–51). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.11.023>
- Lai, K. M., Lin, J. T., Lu, H. J., Liang, C. C., & Chen, M. K. (2018). Is definitive concurrent chemoradiotherapy effective for locally advanced head and neck cancer in the elderly aged ≥ 75 years: A single-institute, retrospective, cohort study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, *14*(3), 247–255. <https://doi.org/10.1111/ajco.12764>
- Lastrucci, L., Bertocci, S., Bini, V., Borghesi, S., De Majo, R., Rampini, A., Gennari, P. G., & Pernici, P. (2018). Xerostomia Quality of Life Scale (XeQoLS) questionnaire: validation of Italian version in head and neck cancer patients. *Radiologia Medica*, *123*(1), 44–47. <https://doi.org/10.1007/s11547-017-0798-7>
- Lawrence, M., Aleid, W., & McKechnie, A. (2013). Access to dental services for head and neck cancer patients. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *51*(5), 404–407. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2012.10.004>
- Lexomboon, D., Adolfsson, J., Ekbohm, A., Naimi-Akbar, A., Bahmanyar, S., Montgomery, S., & Sandborgh-Englund, G. (2017). Consumption and direct costs of dental care for patients with head and neck cancer: A 16-year cohort study. *PLoS ONE*, *12*(8), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182877>
- Liao, L. J., Hsu, W. L., Lo, W. C., Cheng, P. W., Shueng, P. W., & Hsieh, C. H. (2019). Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer*, *19*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5614-4>
- Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. In *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (Vol. 273, Issue 9, pp. 2285–2293). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
- Maria, O. M., Eliopoulos, N., & Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in Oncology*, *7*, 1–23. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>
- Mesía, R., Henke, M., Fortin, A., Minn, H., Yunes Ancona, A. C., Cmelak, A., Markowitz, A. B., Hotte, S. J., Singh, S., Chan, A. T. C., Merlano, M. C., Skladowski, K., Zhang, A., Oliner, K. S., VanderWalde, A., & Giralt, J. (2015). Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): A randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, *16*(2), 208–220. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71198-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71198-2)
- Miah, A. B., Schick, U., Bhide, S. A., Guerrero-Urbano, M. T., Clark, C. H., Bidmead,

- A. M., Bodla, S., Del Rosario, L., Thway, K., Wilson, P., Newbold, K. L., Harrington, K. J., & Nutting, C. M. (2015). A phase II trial of induction chemotherapy and chemo-IMRT for head and neck squamous cell cancers at risk of bilateral nodal spread: The application of a bilateral superficial lobe parotid-sparing IMRT technique and treatment outcomes. *British Journal of Cancer*, *112*(1), 32–38. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.553>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, *24*(2), 335–342. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742015000200017>
- Moncharmont, C., Vallard, A., Mengue Ndong, S., Guy, J.-B., Saget, C., Mery, B., Langrand-Escure, J., de Laroche, G., Goyet, D., Prades, J.-M., Fournel, P., & Magne, N. (2016). Real-life assessment of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) treatment. *Acta Oto-Laryngologica*, *136*(2), 181–188. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1101783>
- Munn, Z., Moola, S., Riitano, D., & Lisy, K. (2014). The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *International Journal of Health Policy and Management*, *3*(3), 123–128. <https://doi.org/10.15171/ijhpm.2014.71>
- Murdoch-Kinch, C. A., & Zwetchkenbaum, S. (2011). Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *The Journal of the Michigan Dental Association*, *93*(7), 28–37.
- Nik Nabil, W. N., Lim, R. J., Chan, S. Y., Lai, N. M., & Liew, A. . (2018). A systematic review on Chinese herbal treatment for radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. In *Complementary Therapies in Clinical Practice* (Vol. 30, pp. 60–13). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2017.10.004>
- Ouanounou, A. (2016). Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment. *Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995)*, *37*(5), 306–311.
- Owosho, A. A., Thor, M., Oh, J. H., Riaz, N., Tsai, C. J., Rosenberg, H., Varthis, S., Yom, S. H. K., Huryn, J. M., Lee, N. Y., Deasy, J. O., & Estilo, C. L. (2017). The role of parotid gland irradiation in the development of severe hyposalivation (xerostomia) after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: Temporal patterns, risk factors, and testing the QUANTEC guidelines. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *45*(4), 595–600. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.020>
- Polverini, P. J., & Lingen, M. W. (2019). A History of Innovations in the Diagnosis and Treatment of Oral and Head and Neck Cancer. *Journal of Dental Research*, *98*(5), 489–497. <https://doi.org/10.1177/0022034519833645>
- Porock, D. (2002). Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: Development of a conceptual framework. *European Journal of Cancer Care*, *11*(1), 33–43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2002.00287.x>

- Protocol Development | (CTEP). (n.d.). Consultado abril 27, 2020, de https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
- Rahbari, R. M., Winkley, L., Hill, J., Tahir, A. R. M., McKay, M., Last, A., Shakespeare, T. P., & Dwyer, P. (2016). Definitive intensity-modulated radiotherapy concurrent with systemic therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Outcomes from an integrated regional Australian cancer centre. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 60(3), 414–419. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12432>
- Samim, F., Epstein, J. B., Zumsteg, Z. S., Ho, A. S., & Barasch, A. (2016). Oral and dental health in head and neck cancer survivors. *Cancers of the Head & Neck*, 1(1). <https://doi.org/10.1186/s41199-016-0015-8>
- Santos, R. C. S., Dias, R. S., Giordani, A. J., Segreto, R. A., & Segreto, H. R. C. (2011). Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Revista Da Escola de Enfermagem*, 45(6), 1338–1344. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000600009>
- Scher, E. D., Romesser, P. B., Chen, C., Ho, F., Wu, Y., Sherman, E. J., Fury, M. G., Wong, R. J., McBride, S., Lee, N. Y., & Riaz, N. (2015). Definitive chemoradiation for primary oral cavity carcinoma: A single institution experience. *Oral Oncology*, 51(7), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.04.007>
- Sim, C., Soong, Y., Pang, E., Lim, C., Walker, G., Manton, D., Reynolds, E., & Wee, J. (2018). Xerostomia, salivary characteristics and gland volumes following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a two-year follow up. *Australian Dental Journal*, 63(2), 217–223. <https://doi.org/10.1111/adj.12608>
- Soutome, S., Funahara, M., Hayashida, S., Nakamura, K., & Umeda, M. (2017). Risk factors for radiation-induced dental caries in patients with head and neck cancer. *Oral Health and Care*, 2(3), 1–4. <https://doi.org/10.15761/ohc.1000121>
- Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R.-J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
- Strojan, P., Hutcheson, K. A., Eisbruch, A., Beitler, J. J., Langendijk, J. A., Lee, A. W. M., Corry, J., Mendenhall, W. M., Smee, R., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2017). Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 59, 79–92. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.003>
- Stuani, V. T., Santos, P. S. S., Damante, C. A., Zangrando, M. S. R., Gregghi, S. L. A., Rezende, M. L. R., & Sant’Ana, A. C. P. (2018). Oral health impact profile of head and neck cancer patients after or before oncologic treatment: an observational analytic case-control study. *Supportive Care in Cancer*, 26(7), 2185–2189. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4066-8>
- Tahara, M., Kiyota, N., Mizusawa, J., Nakamura, K., Hayashi, R., Akimoto, T., Hasegawa, Y., Iwae, S., Monden, N., Matsuura, K., Fujii, H., Onozawa, Y., Homma,

- A., Kubota, A., Fukuda, H., & Fujii, M. (2015). Phase II trial of chemoradiotherapy with S-1 plus cisplatin for unresectable locally advanced head and neck cancer (JCOG0706). *Cancer Science*, *106*(6), 726–733. <https://doi.org/10.1111/cas.12657>
- Takayama, K., Nakamura, T., Takada, A., Makita, C., Suzuki, M., Azami, Y., Kato, T., Hayashi, Y., Ono, T., Toyomasu, Y., Hareyama, M., Kikuchi, Y., Daimon, T., Mitsudo, K., Tohnai, I., & Fuwa, N. (2016). Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III-IVB tongue cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *142*(3), 659–667. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2069-0>
- Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. (2016). Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *25*(1), 199–206. <https://doi.org/10.17219/acem/29375>
- Vainshtein, J. M., Samuels, S., Tao, Y., Lyden, T., Haxer, M., Spector, M., Schipper, M., & Eisbruch, A. (2016). Impact of xerostomia on dysphagia after chemotherapy-intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer: Prospective longitudinal study. *Head and Neck*, *38*(S1), E1605–E1612. <https://doi.org/10.1002/hed.24286>
- Van Der Laan, B. F. A. M., Van Der Laan, H. P., Bijl, H. P., Steenbakkens, R. J. H. M., Van Der Schaaf, A., Chouvalova, O., Vemer-Van Den Hoek, J. G. M., Gawryszuk, A., Oosting, S. F., Roodenburg, J. L. N., Wopken, K., & Langendijk, J. A. (2015). Acute symptoms during the course of head and neck radiotherapy or chemoradiation are strong predictors of late dysphagia. *Radiotherapy and Oncology*, *115*(1), 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.019>
- Villa, A., & Sonis, S. T. (2015). Mucositis: Pathobiology and management. In *Current Opinion in Oncology* (Vol. 27, Issue 3, pp. 159–164). <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000180>
- Wang, X., & Eisbruch, A. (2016). IMRT for head and neck cancer: Reducing xerostomia and dysphagia. *Journal of Radiation Research*, *57*, i69–i75. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrw047>
- Zhang, S., Huang, X., Zhou, L., & Lin, S. (2018). Efficacy of concurrent chemoradiotherapy combined with nimotuzumab for low-risk T4 stage nasopharyngeal carcinoma A pilot study. *Medicine (United States)*, *97*(38). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012503>
- Zhu, X. X., Yang, X. J., Chao, Y. L., Zheng, H. M., Sheng, H. F., Liu, H. Y., He, Y., & Zhou, H. W. (2017). The Potential Effect of Oral Microbiota in the Prediction of Mucositis During Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *EBioMedicine*, *18*, 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.02.002>

ANEXOS

Tabela A1 – Tabela da *checklist* dos vários itens a serem incluídos na revisão sistemática ou meta-análise [Adaptada de (Moher et al., 2015)]. Siglas/Abreviaturas: ND – não disponível.

Seção/tópico	N. Item do checklist	Relatado na página n°
TÍTULO		
Título	1 Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.	-
RESUMO		
Resumo estruturado	2 Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	1
INTRODUÇÃO		
Racional	3 Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	15-17
Objetivos	4 Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e delineamento dos estudos (PICOS).	ND
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5 Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	ND
Crterios de elegibilidade	6 Especifique características do estudo (ex.: PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, a situação da publicação) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	19
Fontes de informação	7 Descreva todas as fontes de informação na busca (ex.: base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	20
Busca	8 Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	20
Seleção dos estudos	9 Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, rastreados, elegíveis, incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, incluídos na meta-análise).	20-21
Processo de coleta de dados	10 Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex.: formulários piloto, de forma independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.	21
Lista dos dados	11 Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex.: PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.	21-23
Risco de viés em cada estudo	12 Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito no nível dos estudos ou dos resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.	26-27
Medidas de sumarização	13 Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex.: risco relativo, diferença média).	27
Síntese dos resultados	14 Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.	27
Risco de viés entre estudos	15 Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex.: viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	26
Análises adicionais	16 Descreva métodos de análise adicional (ex.: análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	27-28
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17 Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.	30-31
Características dos estudos	18 Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex.: tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	33-43
Risco de viés em cada estudo	19 Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	44-45
Resultados de estudos individuais	20 Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	48-76
Síntese dos resultados	21 Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	46-79
Risco de viés entre estudos	22 Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	44-45
Análises adicionais	23 Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex.: análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	46-79
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24 Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex.: profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).	81-87
Limitações	25 Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex.: risco de viés) e no nível da revisão (ex.: obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	87
Conclusões	26 Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	89-90
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27 Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex.: suprimento de dados); papel dos financiadores na revisão sistemática.	NA

Tabela A2 – Tabela da *checklist* de avaliação da qualidade para estudos de rácio de incidência [Adaptada de (Hoy et al., 2012; Munn et al., 2014)].

Nome do Autor (res):			
Ano de publicação:			
Título do estudo:			
	Risco de itens com viés	Risco de níveis com viés	Pontuação
1.	A população-alvo do estudo foi uma representação próxima da população nacional, em termos da dimensão da amostra?	Sim (baixo risco): A população-alvo do estudo foi uma representação próxima da população nacional.	0
		Não (alto risco): A população-alvo do estudo NÃO foi uma representação da população nacional.	1
2.	A amostra, em termos de rácio masculino/feminino, foi uma representação verdadeira ou próxima da população-alvo?	Sim (baixo risco): A amostra foi uma representação verdadeira ou próxima da população-alvo.	0
		Não (alto risco): A amostra NÃO foi uma representação verdadeira ou próxima da população-alvo.	1
3.	Foi utilizada alguma forma de seleção aleatória para selecionar a amostra, OU, foi realizado um censo?	Sim (baixo risco): Foi realizado um censo, OU, alguma forma de seleção aleatória foi usada para selecionar a amostra.	0
		Não (alto risco): NÃO foi realizado um censo, OU, alguma forma de seleção aleatória NÃO foi usada para selecionar a amostra.	1
4.	A amostra de estudo foi identificada usando critérios objetivos?	Sim (baixo risco): A amostra de estudo foi identificada usando critérios objetivos.	0
		Não (alto risco): A amostra de estudo NÃO foi identificada usando critérios objetivos.	1
5.	Todos os fatores/subgrupos/diferenças importantes são identificadas e contabilizadas?	Sim (baixo risco): Todos os fatores/subgrupos/diferenças importantes são identificados e contabilizados.	0
		Não (alto risco): Todos os fatores/subgrupos/diferenças importantes NÃO são identificados e contabilizados.	1
6.	Foi utilizada uma definição de caso aceitável no estudo direta/indiretamente?	Sim (baixo risco): Uma definição de caso aceitável foi usada.	0
		Não (alto risco): Uma definição de caso aceitável NÃO foi usada.	1
7.	Houve uma análise estatística apropriada?	Sim (baixo risco): Houve uma análise estatística apropriada.	0
		Não (alto risco): NÃO houve uma análise estatística apropriada.	1
8.	O mesmo método de recolha de dados foi utilizado para todos os sujeitos?	Sim (baixo risco): O mesmo método de recolha de dados foi utilizado para todos os sujeitos.	0
		Não (alto risco): O mesmo método de recolha de dados NÃO foi utilizado para todos os sujeitos.	1
9.	O(s) numerador(es) e denominador(es) para o parâmetro de interesse foram apropriados?	Sim (baixo risco): O artigo apresentou numerador(es) e denominador(es) apropriado(s) para o parâmetro de interesse.	0
		Não (alto risco): O artigo apresentou numerador(es) e denominador(es) para o parâmetro de interesse, mas um ou mais deles foram inadequados.	1
10.	Resultado do LOE (<i>Levels of evidence</i>).	Sim (baixo risco): O artigo apresentou nível 1-3 de evidência baseado na medicina.	0
		Não (alto risco): O artigo apresentou nível 4-5 de evidência baseado na medicina.	1
11.	Resumo sobre o risco geral de viés de estudo	Baixo Risco	0-4
		Risco Moderado	5-7
		Alto Risco	8-10

Tabela A3 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica da taxa de incidência de MO.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Ásia e América do Norte	0.140816	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Ásia e Europa	0.0119319	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Europa	0.814914	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A4 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 1 da taxa de incidência de MO.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
América do Norte e Europa	0.534854	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Ásia	0.282172	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e Ásia	0.0212506	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A5 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 2 da taxa de incidência de MO.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
América do Norte e Europa	0.994242	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Ásia	0.969213	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e Ásia	0.909212	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A6 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 3 da taxa de incidência de MO.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
América do Norte e Europa	0.0118529	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Ásia	0.00155531	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e Ásia	0.0987972	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A7 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa dos graus da taxa de incidência de MO.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Grau 1 e Grau 2	0.139168	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Grau 1 e Grau 3	0.492472	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Grau 2 e Grau 3	0.530068	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A8 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica da taxa de incidência de xerostomia.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Europa e Ásia	0.00736683	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e América do Norte	0.146283	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e Oceânia	1.000000	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Ásia e América do Norte	0.0601747	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Ásia e Oceânia	1.25089e-7	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Oceânia	0.0239503	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A9 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa do tipo de estudo da taxa de incidência de xerostomia.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Não randomizados e Randomizados	0.709592	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A10 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 1 da taxa de incidência de xerostomia.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Europa e Ásia	0.274742	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e América do Norte	0.923976	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Ásia e América do Norte	0.377486	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
-------------------------	----------	--	---

Tabela A11 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 2 da taxa de incidência de xerostomia.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Europa e Ásia	0.846755	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e América do Norte	0.903312	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Ásia e América do Norte	0.980778	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A12 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa da região geográfica do grau 3 da taxa de incidência de xerostomia.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Ásia e América do Norte	0.597086	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Ásia e Europa	0.462166	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Ásia e Oceânia	0.597752	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Europa	0.649851	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
América do Norte e Oceânia	0.199568	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Europa e Oceânia	0.120431	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.

Tabela A13 – Testes z da meta-análise de subgrupo representativa dos graus da taxa de incidência de xerostomia.

Subgrupos	Valor de p	Hipótese nula	Resultado
Grau 1 e Grau 2	0.389002	Como o valor de $p > 0.05$, a hipótese nula é aceite.	Não existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Grau 1 e Grau 3	1.99840e-15	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.
Grau 2 e Grau 3	1.76450e-10	Como o valor de $p < 0.05$, a hipótese nula é rejeitada.	Existem diferenças estatisticamente suportadas entre os dois subgrupos.