

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

THAÍS ALVES AMARAL CARRILHO

AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS
UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA:
PROTOCOLO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Rio de Janeiro

2021

THAÍS ALVES AMARAL CARRILHO

**AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS
UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA:
PROTOCOLO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Curso
Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica
do Instituto Nacional de Infectologia para
obtenção do grau de mestre em pesquisa
clínica.

Orientadora: Prof. Dr^a Cláudia Maria Valete
Rosalino

Co- Orientadora: Prof. Dr^a Cristina Ortiz
Sobrinho Valete

Rio de Janeiro

2021

Alves Amaral Carrilho, Thaís.

AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA: PROTOCOLO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA / Thaís Alves Amaral Carrilho. - Rio de Janeiro, 2021.

132 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2021.

Orientadora: Cláudia Maria Valete Rosalino.

Co-orientadora: Cristina Ortiz Sobrinho Valete.

Bibliografia: f. 63-66

1. Protocolo de revisão sistemática. 2. Leishmaniose mucosa. 3. Eventos adversos. 4. Reações adversas. 5. Esquemas terapêuticos. I. Título.

THAÍS ALVES AMARAL CARRILHO

**AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS
UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA:
PROTOCOLO DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Curso
Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica
do Instituto Nacional de Infectologia para
obtenção do grau de mestre em pesquisa
clínica.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Armando de Oliveira Schubach (Presidente)

Doutor em Biologia Parasitária

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof^a. Dr^a. Maria Hermoso Cristóbal

Doutora em Biologia Humana

Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas da Fiocruz

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Doutor em Ciências

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

Prof^a. Dr^a. Ananda Dutra da Costa (Suplente)
Doutora em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Dedico esse trabalho à minha família, e, especialmente minhas filhas Maria, Sofia e Agnes que foram tão compreensivas com os momentos de minha ausência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Fiocruz e ao INI a oportunidade de concretizar esse sonho.

A minha orientadora, Cláudia, que foi fundamental para que eu não desistisse. E a minha co-orientadora, Cristina, tão paciente, e confiante nos passos que foram dados para a conclusão do trabalho. Vocês duas são muito especiais!

Ao Dr. Armando, pelas inúmeras leituras do trabalho e com contribuições importantes; e sempre muito rápido!

Ao Dr. Carlos que me “deu” o primeiro artigo sobre como fazer revisão sistemática, que foi o *start* para eu fazer cursos e investir na formação em revisão sistemática e meta-análise.

Ao grupo que vai trabalhar na revisão sistemática, Tati, Natália, Fátima; que disseram “sim” no primeiro convite. Vocês são demais!

A minha família que sempre me apoiou; em especial meu marido, meus pais e meus sogros que não mediram esforços para que eu conseguisse finalizar esse importante trabalho.

“O conhecimento nos faz responsáveis”.
(Che Guevara)

RESUMO

A leishmaniose mucosa (LM) é a forma mais incapacitante da leishmaniose tegumentar americana. Todos os esquemas terapêuticos disponíveis para tratar a LM apresentam algum grau de toxicidade, embora as evidências dos eventos adversos relacionados a estes esquemas sejam ainda escassas. Por isso, propomos uma revisão sistemática que tem por objetivo avaliar os eventos adversos relatados em decorrência dos tratamentos utilizados na LM. Antes de iniciar a revisão foi proposto um protocolo para a revisão sistemática que foi elaborado conforme as diretrizes do PRISMA-P, sendo este o resultado dessa dissertação. O protocolo da revisão sistemática cumpriu o *checklist* do PRISMA-P. As buscas serão feitas em bases de dados LILACS, EMBASE, Scopus, Science Direct, Scielo, MEDLINE, Web of Science e a base de ensaios clínicos da Cochrane. Também serão incluídas buscas por literatura cinzenta e nas plataformas de registro de ensaios clínicos. Serão incluídos estudos clínicos do tipo ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais (caso-controle e coorte), relatos de caso e série de casos; não haverá restrição para o período de busca e nem de idioma. As intervenções elegíveis são todos os tratamentos reconhecidos para a LM, e o comparador são todas as alternativas terapêuticas testadas para o tratamento da LM. Dois revisores independentes farão a seleção dos artigos após a aplicação dos critérios de elegibilidade e farão a extração dos dados também de forma independente. A qualidade dos artigos primários será avaliada por meio de ferramentas validadas. Está planejada a síntese qualitativa dos dados e caso seja identificada homogeneidade suficiente será conduzida metanálise. O protocolo cumpriu os 17 itens propostos pelo PRISMA-P e a revisão sistemática foi submetida para registro no PROSPERO.

Palavras Chaves: protocolo de revisão sistemática; leishmaniose mucosa; leishmaniose mucocutânea; eventos adversos; efeitos adversos; reações adversas; tratamentos; procedimentos terapêuticos.

ABSTRACT

Mucosal leishmaniasis (LM) is the most disabling form of American tegumentary leishmaniasis. All therapeutic regimens available to treat ML have some degree of toxicity, although evidence of adverse events related to these regimens is still scarce. Therefore, we propose a systematic review that aims to assess adverse events reported as a result of treatments used in LM. Before starting a review, a protocol for a systematic review was proposed, which was prepared in accordance with the PRISMA-P guidelines, which is the result of this work. The systematic review protocol complied with the PRISMA-P checklist. Searches will be made in LILACS, EMBASE, Scopus, Science Direct, Scielo, MEDLINE, Web of Science databases and a Cochrane clinical trials database. Searches for gray literature and trial registration platforms will also be included. Clinical studies of the type randomized clinical trials, non-randomized clinical trials, observational studies (case-control and cohort), case reports and case series will be included; there is no restriction on the search period or language. The treatment possibilities are all treatments for the treatment of ML, and the comparator is all the therapeutic alternatives tested for the treatment of ML. Two independent reviewers will select the articles after applying the eligibility criteria and will also extract the data independently. The quality of primary articles will be assessed using validated tools. The qualitative synthesis of data is planned and if sufficient homogeneity is identified, a meta-analysis will be conducted. The protocol fulfilled the 17 items proposed by PRISMA-P and a systematic review was submitted for registration in PROSPERO.

Key Words: systematic review protocol; mucosal leishmaniasis; mucocutaneous leishmaniasis; Adverse events; adverse effects; Adverse reactions; treatments; therapeutics.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EA – Evento Adverso

EAs – Eventos Adversos

EAG – Evento Adverso Grave

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HIV – vírus da imunodeficiência humana

ICH - *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

LC – Leishmaniose cutânea

LM – Leishmaniose mucosa

LT – Leishmaniose tegumentar

LTA – Leishmaniose tegumentar americana

LCM – Leishmaniose cutaneomucosa

LV – Leishmaniose Visceral

PRISMA - *Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*

PRISMA-P - *Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis protocols*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Panamericana de Saúde

PAHO – *Pan American Health Organization*

RS – Revisão Sistemática

WHO - *World Health Organization*

LISTA FIGURAS

Figura 1. Classificação dos Eventos Adversos

Figura 2. Fluxograma dos artigos selecionados para a Revisão Sistemática, baseado no fluxograma PRISMA.

LISTA SIMBOLOS

® - Marca registrada

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	10
1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVO	26
3.1 Objetivo Geral	26
4 METODOLOGIA	27
5 RESULTADOS	29
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXO 1 - PRISMA-P 2015 Checklist	67
PRISMA-P 2015 Checklist	67
ANEXO 2 – NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE	70
ANEXO 3 - RoB 2 tool	73
ANEXO 4 - JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series	83
ANEXO 5 - ROBINS-I - Risk of Bias In Non-randomized Studies	84
APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA	95
APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	116

1 INTRODUÇÃO

1.1 Leishmaniose mucosa

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa e não contagiosa que acomete pele e mucosa. É causada por parasitos do gênero *Leishmania* que infectam hospedeiros vertebrados (vários mamíferos e o ser humano secundariamente), por meio da picada de flebotomíneos pertencentes ao gênero *Lutzomyia*, popularmente conhecidos como mosquito-palha, tatuquira, birigui e outros (NEVES, 2016; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

A leishmaniose tegumentar caracteriza-se pelo comprometimento de pele e mucosas e no novo mundo a LT é chamada de leishmaniose tegumentar americana (LTA). As formas clínicas da LTA são a leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose mucosa (LM) (BUSTOS *et al.*, 2014). A forma cutânea é considerada a mais comum e a mucocutânea/mucosa a mais incapacitante (WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). O termo mais correto para definir a forma mucosa da doença é leishmaniose mucosa (LM), pois raramente a lesão cutânea e a lesão da mucosa ocorrem concomitantemente; porém o termo leishmaniose cutânea mucosa (LCM) ou mucocutânea é amplamente reconhecido (REDELEISH; CARVALHO; MACHADO, 2017). No âmbito desse estudo iremos tratar de forma agrupada LCM e LM como leishmaniose mucosa.

Segundo dados da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), de 2001 a 2019, 1.028.054 casos de LC e LM foram notificados por 17 dos 18 países endêmicos das Américas. No ano de 2019 foram notificados à OPAS 41.617 casos de LC e LM. O Brasil estava entre os primeiros países que mais registrou casos (15.484 casos), seguido pela Colômbia (5.907 casos) e Peru (5.349 casos). Do total de casos notificados no ano de 2019, 4,3% (1.781 casos) foram da forma mucosa/mucocutânea (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICADA DA SAÚDE, 2020).

A leishmaniose mucosa caracteriza-se por acometer a mucosa das vias áreas superiores; principalmente a mucosa nasal, porém também podem ser observadas lesões em orofaringe, palato, língua, laringe, traqueia e árvore respiratória superior. O acometimento de outras mucosas como a ocular e a genital são mais raras (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

O aparecimento de lesão mucosa comumente está associado a história pregressa de leishmaniose cutânea, sem tratamento ou com tratamento inadequado (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017). No entanto, a causa do desenvolvimento de lesão mucosa ainda não está bem elucidado. O estudo de Blum *et al* (2012) revisou os fatores de risco adicionais para desenvolver a LM, relatando os riscos associados a aspectos como: a infecção por espécies de *L. braziliensis* ou *L. panamensis*; o número, o tamanho da lesão (> 4-6 cm²); o tempo da lesão (> 4 meses); a localização da lesão (acima da cintura; cabeça); e doenças concomitantes, como imunossupressão foram fatores identificados. A LM é identificada com maior frequência em pacientes do sexo masculino e com idade mais avançada. Essa segunda característica talvez esteja associada à complicação mais tardia da LC. Por isso, em casos de LC é importante avaliar a mucosa, pois as lesões iniciais podem ser discretas e assintomáticas (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

O diagnóstico clínico da leishmaniose mucosa é feito por exame da mucosa e pode-se observar: eritema, infiltração, crostas, pontos de sangramento e ulceração; na lesão da mucosa nasal pode-se encontrar lesão em septo (perfuração e até destruição). Na lesão da mucosa oral pode haver perfuração do palato mole e em lesões crônicas, de evolução mais prolongada, podem ocorrer mutilações e deformidades. O paciente com lesão mucosa pode apresentar queixa de obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, rouquidão, disfagia e odinofagia, acompanhado ou não de história pregressa de LC ou cicatriz compatível com LC (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

O diagnóstico laboratorial da LM pode ser realizado por meio de teste sorológico, exame parasitológico que pode ser por exame direto (ex.: escarificação, “*imprint*” de biópsia) ou cultivo, por exame molecular através da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) que amplifica o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) do parasito e também por exame histopatológico (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017).

1.2 Esquemas terapêuticos da leishmaniose mucosa

A escolha do tratamento para a LTA deve levar em consideração a forma clínica da doença, o número e localização das lesões, a espécie de *Leishmania*, a disponibilidade local dos medicamentos e a disponibilidade de atendimento médico. O manual de tratamento da OPAS de 2018 recomenda para tratamento da leishmaniose mucosa as seguintes opções para o tratamento sistêmico: antimoniato pentavalente associado à pentoxifilina, antimoniato pentavalente, anfotericina B lipossomal, isetionato de pentamidina e desoxicolato de anfotericina B. Algumas particularidades devem ser avaliadas para a tomada de decisão sobre o tratamento como por exemplo, em pacientes imunossuprimidos e pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) a escolha recomendada é o uso de anfotericina B lipossomal ou desoxicolato de anfotericina B; pacientes com idade superior a 50 anos considerar alternativas terapêuticas dado o risco de eventos adversos graves com o uso de antimoniais (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2018).

No Brasil, o antimoniato de meglumina é a medicação de primeira escolha para o tratamento da LM, exceto para pacientes com idade superior a 50 anos, ou pacientes que tenham insuficiência renal, cardíaca ou hepática, os transplantados renais e as gestantes. Nesses casos a medicação de primeira escolha passa a ser a anfotericina B lipossomal. Os medicamentos de segunda escolha são o desoxicolato de anfotericina B, a anfotericina B lipossomal, o isetionato de pentamidina (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017). O Ministério da Saúde do Brasil incorporou no

Sistema Único de Saúde (SUS) em novembro de 2015 a pentoxifilina para o tratamento da LM, ficando recomendado o seu uso em associação ao antimoniato de meglumina (BRASIL, 2016). Em 1º de julho de 2020, a miltefosina também foi incorporada no SUS para o tratamento da leishmaniose tegumentar. Embora seu uso para o tratamento da leishmaniose mucosa necessite de estudos adicionais, o acesso à um medicamento via oral como recurso terapêutico menos invasivo e acessível poderia promover a adesão ao tratamento. Mas, é importante ressaltar que a miltefosina é um medicamento com efeito teratogênico; e por isso, seu uso é proibido em gestante e para pacientes em idade fértil é exigido um estreito monitoramento de contracepção (uso de métodos contraceptivos altamente efetivos por 30 dias antes de iniciar o tratamento, dosagem seriada de Beta-HCG, informação para o parceiro sexual sobre a importância da contracepção), a dispensação é controlada por farmacêutico e o paciente deve assinar um termo de responsabilidade e esclarecimento para o uso da medicação. (BRASIL, 2020).

Todos os medicamentos utilizados para o tratamento da leishmaniose mucosa apresentam algum grau de toxicidade. Os eventos adversos (EAs) relacionados ao uso dos antimoniais pentavalentes podem ser mais graves em pacientes com idade mais avançada. Os EAs mais frequentes são mialgia e artralgia, podendo também ocorrer cefaleia, anorexia, náusea, alteração de enzimas hepáticas (TGO e TGP), alteração nos níveis de amilase e lipase com ou sem pancreatite aguda e alterações eletrocardiográficas (aumento na amplitude da onda P, inversão da onda T, aumento segmento ST ou prolongamento do intervalo QT) e até mesmo a ocorrência de óbito. O desoxicolato de anfotericina B necessita ser administrado em regime hospitalar (internação ou em hospital dia) para o adequado monitoramento das condições do paciente. Os eventos adversos mais frequentes estão relacionados a infusão e incluem febre, calafrio e tromboflebite no acesso venoso. Também podemos observar nefrotoxicidade (aumento de ureia e creatinina), hipocalcemia, hepatite e miocardite. A terapia com anfotericina B lipossomal apresenta EAs semelhantes a anfotericina B desoxicolato, mas com toxicidade

significativamente menor. O isetionato de pentamidina é utilizado como primeira escolha para pacientes que estão em área onde há predomínio de *Leishmania guyanensis* e no tratamento de pacientes que não responderam às outras alternativas terapêuticas. Os eventos adversos mais frequentes com seu uso são dor e edema no local da aplicação, abscesso, febre, cefaleia, tontura, adinamia, náusea e dor articular. Em altas doses pode acarretar rabdomiólise. Se aplicado rapidamente pode levar à hipotensão aguda. Pode causar hipoglicemia durante o tratamento e diabetes *mellitus* tardio. O isetionato de pentamidina é um medicamento contraindicado para pacientes com insuficiência hepática, renal ou pancreática. A miltefosina, conforme citado anteriormente, é um medicamento de uso oral, porém potencialmente teratogênico; seus eventos adversos mais comuns são gastrointestinais, como náusea, vômito, diarreia e anorexia. E por último, a pentoxifilina, atualmente recomendada em uso combinado com antimoniato de N-metil glucamina para tratar a LM, apresenta como eventos adversos mais frequentes náuseas, artralgia, tontura, dor abdominal e diarreia (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2018).

1.3 Eventos adversos: definição e classificação

O Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano, em inglês *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), reúne autoridades regulatórias para discutir os aspectos científicos e técnicos dos produtos farmacêuticos e desenvolver diretrizes, como por exemplo: Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos; a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), da União Europeia; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), do Brasil; e a indústria farmacêutica. A missão do ICH é alcançar uma maior harmonização em todo o mundo para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos, registrados e mantidos em conformidade com os padrões mais elevados. Os membros do ICH devem ser aderentes às diretrizes (ICH, 2021). A Anvisa é membro do ICH desde 2019 e por isso as definições relacionadas aos eventos adversos citadas nesta dissertação seguem a sua referência.

O monitoramento de segurança do uso de medicamentos é feito pela farmacovigilância que segundo a Anvisa “*é a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos*” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020). A farmacovigilância monitora os eventos adversos relacionados aos medicamentos após o registro sanitário, afim de assegurar que os benefícios sejam superiores ao risco causado pelos medicamentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, [s. d.]).

Os eventos adversos são definidos como “*qualquer ocorrência médica adversa em um paciente ou participante do ensaio clínico a quem um produto farmacêutico foi administrado e que não necessariamente tenha uma relação causal com o tratamento. Como resultado, um EA pode ser qualquer sinal, sintoma, ou doença desfavorável e não intencional (incluindo resultados fora da faixa de referência), associada com o uso de um produto sob investigação, quer seja relacionada a ele ou não*”. Os eventos adversos inesperados são os eventos não descritos como reação adversa na brochura do medicamento experimental ou na bula do medicamento registrado (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2016). Os eventos adversos podem ser graves ou não graves, figura 1.

O evento adverso grave (EAG) possui conceito bem definido e que não possui relação com a gradação de intensidade do evento. Ainda segundo a definição da ANVISA (2016), os EAG são definidos como “*aquele evento que resulte em qualquer experiência adversa com medicamentos, produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos:*

- a) óbito;
- b) ameaça à vida;
- c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;
- d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;

- e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;
- f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;
- g) evento clinicamente significativo.

O Manual da Anvisa para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos apresenta a gradação de intensidade dos eventos adversos proposto pela OMS (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2016), conforme abaixo:

- **Leve:** *um problema que está presente menos de 25% do tempo, com uma intensidade tolerável e que raramente aconteceu nos últimos 30 dias.*
- **Moderado:** *um problema que está presente menos de 50% do tempo, com uma intensidade que interfere no dia-a-dia de pessoas e que aconteceu ocasionalmente nos últimos 30 dias.*
- **Severo:** *um problema que está presente em mais de 50% do tempo, com uma intensidade que altera parcialmente o dia-a-dia de pessoas e que aconteceu frequentemente nos últimos 30 dias.*
- **Comprometimento completo:** *um problema que está presente em mais de 95% do tempo, com uma intensidade que altera completamente o dia-a-dia da pessoa e que ocorreu todos os dias nos últimos 30 dias.*
- **Não especificado:** *não há informação suficiente para especificar a intensidade.*
- **Não aplicável:** *quando é inapropriado utilizar uma gradação (ex. funções menstruais).*

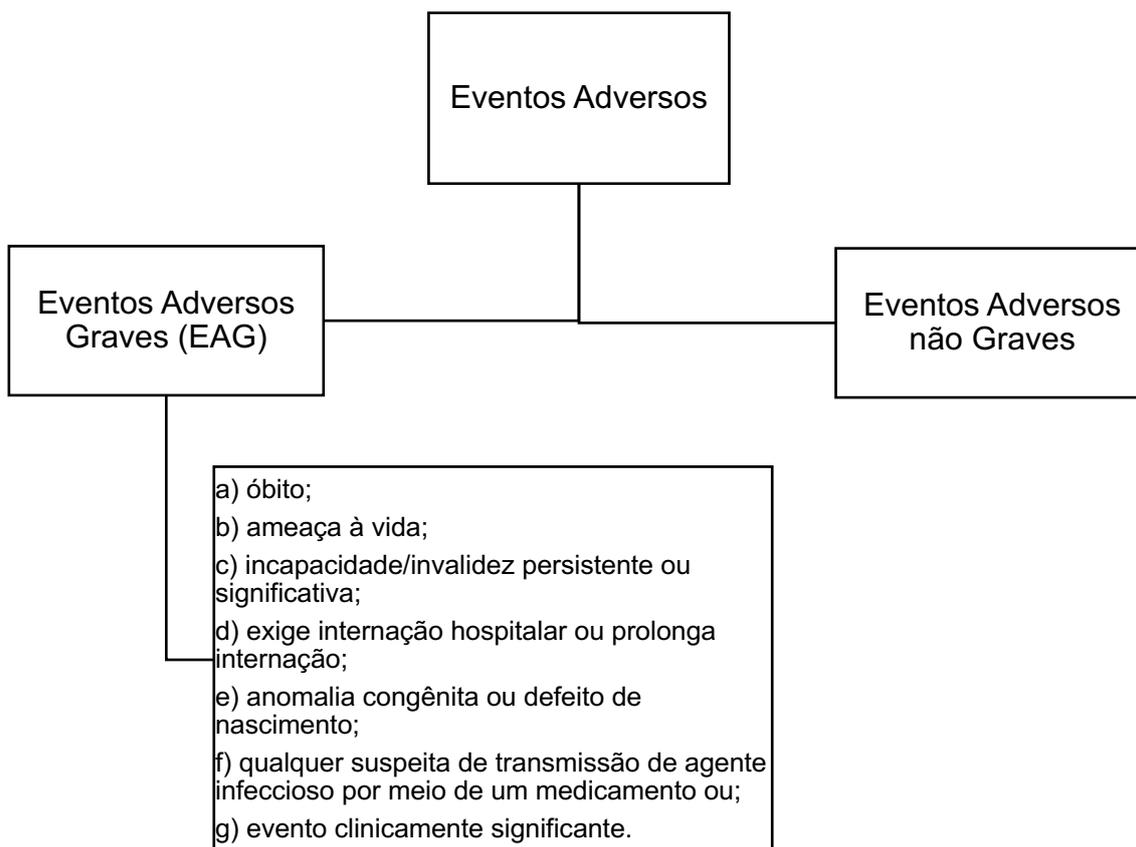


Figura 1. Classificação dos Eventos adversos

O capítulo 19 do Handbook da Cochrane aborda situações especiais sobre eventos adversos em revisões sistemáticas. Em relação a definição de EA é apontada a falta de padronização nos artigos em relação ao uso do termo efeitos adversos, que comumente são descritos como evento adverso, efeito adverso, evento adverso sério, evento adverso grave, reação adversa ao medicamento, efeito colateral, complicações e danos. Na definição proposta no Handbook Cochrane, “evento adverso é um resultado desfavorável ou prejudicial que ocorre durante ou após o uso de um medicamento ou outra intervenção, mas, não é necessariamente causado por ele e um efeito adverso (ou dano) é um evento que possui relação causal com a intervenção e tem pelo menos uma possibilidade razoável” (PERYER et al., 2021).

1.4 Protocolos de Revisões Sistemáticas

Um protocolo de revisão sistemática permite o adequado planejamento, documentação da metodologia e modificações nos métodos, planos de análise, e antecipação de problemas potenciais evitando mudanças arbitrárias durante a condução da revisão sistemática. Os protocolos de revisão sistemática quando disponibilizados publicamente reduzem a duplicação de pesquisas, podem estimular a colaboração, permitem identificar desvios dos métodos planejados nas revisões concluídas e se essas modificações alteraram a interpretação dos resultados e a conclusão da revisão (viés de relato seletivo). Um protocolo de revisão sistemática deve ser elaborado antes do início da revisão sistemática e publicado em alguma plataforma de registro de protocolos de revisão sistemática, como por exemplo o PROSPERO (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015).

O PROSPERO é uma plataforma online lançada em fevereiro de 2011 que registra revisões sistemáticas de estudos em humanos e estudos em animais. É um banco de dados internacional, que tem por objetivos sistematizar revisões conhecidas antes de serem realizadas, reduzindo a duplicação de revisões, e aumentar a transparência no processo de revisão uma vez que exige a documentação dos métodos (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; PROSPERO, [s. d.]).

O registro público da revisão é feito na plataforma do PROSPERO. Para o preparo dos protocolos de revisão sistemática e metanálises é recomendado o guia PRISMA-P - Preferred reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis protocols. O PRISMA-P possui uma lista de verificação com 17 itens considerados essenciais para a redação de protocolos de revisão sistemática. Os itens do PRISMA-P foram derivados em grande parte da lista de verificação do PRISMA e dos itens do registro do PROSPERO, a fim de facilitar o registro e a redação do relatório final da revisão sistemática conforme o PRISMA (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015).

A revisão sistemática (RS) é um método rigoroso para resumir de forma crítica a evidência científica sobre determinado assunto a partir de outros estudos (ROEVER, 2020). É um tipo de pesquisa secundária que por meio de uma pergunta bem estruturada, utiliza de métodos sistematizados para a busca, avaliação crítica e síntese das evidências relevantes disponíveis. É preconizado que os métodos de uma RS sejam divulgados na forma de um protocolo de RS para que outros pesquisadores possam replicar o estudo, conforme mencionado. A metodologia de uma revisão sistemática deve incluir as seguintes etapas: elaboração da pergunta de pesquisa, busca na literatura científica, seleção dos artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica da literatura revisada, síntese dos dados, avaliação da qualidade da evidência encontrada, redação e publicação dos resultados. A revisão sistemática fornece resultados confiáveis para a tomada de decisão, seja pela síntese qualitativa dos dados ou pela metanálise, que consiste na avaliação estatística dos seus resultados, reproduzida na forma de uma estimativa de efeito robusta (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Toda intervenção em saúde possui risco, em menor ou maior grau, de efeitos prejudiciais ou adversos. Revisões sistemáticas com foco em eventos adversos fornecem uma avaliação detalhada dos aspectos adversos de intervenções em saúde, sendo relevantes para influência na escolha de tratamentos e nas políticas de saúde (PERYER *et al.*, 2021).

Revisões sistemáticas com enfoque em eventos adversos podem ser planejadas a partir de três abordagens: abordagem confirmatória, abordagem exploratória e abordagem híbrida. A abordagem confirmatória parte de uma lista antecipada de eventos adversos ou resultados de interesse que já possuem associação reconhecida com a intervenção estudada. Uma limitação desse tipo de abordagem é o desafio de trabalhar com os eventos adversos imprevistos nos estudos selecionados. A abordagem exploratória coleta a informação de todos os eventos adversos encontrados nos estudos e com isso consegue identificar eventos adversos inesperados e eventos adversos raros. Esse tipo de abordagem pode gerar novos achados para serem adicionados aos perfis de

segurança das intervenções. Uma limitação da abordagem exploratória é o risco de identificar eventos adversos relatados seletivamente; uma longa lista de EA que impactam na seleção e síntese dos dados deve ser considerada nos protocolos de RS. E, por fim, a abordagem híbrida que combina elementos das duas abordagens citadas acima, podendo ser conduzida a partir de uma pequena lista de eventos adversos de interesse, enquanto permite a captura de informações disponíveis sobre eventos adversos nos artigos identificados (PERYER *et al.*, 2021).

O tratamento para leishmaniose mucosa pode ser realizado por diferentes esquemas terapêuticos e há uma lacuna a ser respondida sobre os eventos adversos dos tratamentos utilizados para LM. As revisões sistemáticas e metanálises sintetizam os dados de várias fontes e podem fornecer maiores informações sobre os eventos adversos decorrentes dessas intervenções. Neste estudo será elaborado primeiramente um protocolo da revisão sistemática e, posteriormente, serão apresentados os resultados da revisão.

2 JUSTIFICATIVA

Os esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da leishmaniose mucosa apresentam algum grau de toxicidade. Na literatura encontramos poucos ensaios clínicos randomizados em LM exclusivamente. Foi identificada uma revisão sistemática em 2007 sobre tratamento da leishmaniose mucosa na América Latina (AMATO *et al.*, 2007). Em consulta ao PROSPERO realizada em 03 de abril de 2021 identificou-se um protocolo de revisão sistemática em LM em andamento, que tem por objetivo avaliar a taxa de cura após tratamentos para LM, mas que não tem como objetivo primário responder questões sobre a segurança desses tratamentos (Número do registro PROSPERO 2019 CRD42019130708). Na Cochrane Library, em agosto de 2020, há publicada uma revisão sistemática sobre as intervenções para o tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea, no entanto nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados. Esta revisão concluiu que para LM são necessários estudos adicionais. Portanto, mesmo com uma RS atualizada em 2020, a escassez de ensaios clínicos randomizados em LM e as limitações impostas por este desenho de estudo apontam para a necessidade de uma abordagem por revisão sistemática que contemple a avaliação de artigos com desenhos menos restritos, como os estudos observacionais, e a inclusão da busca de artigos em literatura cinzenta.

A inclusão de outros desenhos de estudo é sugerida pelo manual da Cochrane na condução de RS com enfoque em eventos adversos, visto que alguns eventos podem não ser relatados em ensaios clínicos randomizados devido a critérios de elegibilidade restritos ou período limitado de acompanhamento. Desta forma, embora os estudos não randomizados possam ter a priori maior risco de viés, como estudos de caso-controle e coortes, são importantes para captura de dados de eventos adversos.

As revisões sistemáticas devem ser conduzidas a partir da elaboração de um protocolo que garanta o planejamento adequado e metodologia previamente definida. Um protocolo bem delineado garante a correta condução da revisão

sistemática por meio de documentação, reduz o viés de relato seletivo, permite a antecipação de problemas durante a condução da pesquisa, reduz duplicação de revisões, e possibilita a reprodutibilidade do método.

Sendo assim, esse trabalho propôs elaborar um protocolo de revisão sistemática conforme as diretrizes do PRISMA-P para investigar a prevalência e a natureza dos eventos adversos relatados com as intervenções terapêuticas utilizadas para o tratamento da leishmaniose mucosa.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Elaborar um protocolo de revisão sistemática para identificar os eventos adversos dos tratamentos empregados para tratamento da leishmaniose mucosa.

4 METODOLOGIA

Para o desenho da metodologia desse protocolo de revisão sistemática foi utilizado o *guideline* PRISMA-P (PRISMA-P GROUP *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015).

O Protocolo da revisão sistemática é um documento que apresenta explicitamente o racional, a metodologia e o plano de análises. O presente protocolo cumpriu a lista de verificação do PRISMA-P que possui 17 itens (ou 26, se incluídos os subitens); que estão divididos em três partes: informações administrativas; introdução e métodos.

Parte 1: Informações Administrativas

A seção 1 contempla informações sobre o título explicitando como protocolo, as informações sobre o registro em base de dados de revisão sistemática (exemplo: PRÓSPERO), as informações sobre os autores (nome, contatos, atuação na revisão sistemática), as emendas ao protocolo (informações sobre alterações) e por fim as informações sobre o financiamento da revisão sistemática.

Parte 2: Introdução

Na seção 2 são verificados os aspectos que descrevem sobre o racional da revisão, a definição da pergunta da revisão que deve conter as informações sobre os participantes (P = *Patient*), a intervenção ou exposição (I = *Intervention*), o comparador (C = *Comparison*) e o desfecho (O = *Outcome*), o anagrama PICO.

Parte 3: Métodos

Esta é a seção mais longa da verificação da adequação do protocolo às diretrizes do PRISMA-P. São documentados os critérios de elegibilidade para a revisão (exemplo: PICO, desenhos dos estudos incluídos, limite de prazos para as buscas das referências, idioma, etc). As informações sobre as bases de dados

que serão utilizadas para a busca dos artigos devem ser detalhadas bem como outras fontes de informação e deve ser informada a estratégia de busca planejada. A forma do gerenciamento dos artigos também deve ser informada, assim como os detalhes sobre o processo de seleção dos artigos, plano de coleta e análise dos dados, resultados esperados e o planejamento para análise de viés dos artigos primários. E por fim, o planejamento de como será feita a síntese dos dados.

O checklist PRISMA-P de 2015 disponível em: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/Protocols> ; encontra-se no ANEXO1.

5 RESULTADOS

O protocolo para a revisão sistemática: “Avaliação de eventos adversos de esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da leishmaniose mucosa: uma revisão sistemática da literatura”; cumpriu os critérios estabelecidos pelas diretrizes do PRISMA-P. No APENDICE 1 encontra-se o protocolo versão 1.0 proposto para essa revisão sistemática.

Para o desenho da metodologia da revisão sistemática que está sendo proposta foi utilizado o passo a passo de MUKA e colaboradores (MUKA *et al.*, 2020). A redação da revisão sistemática seguirá o preconizado no guideline PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) (LIBERATI *et al.*, 2009; PAGE *et al.*, 2021) .

Os resultados desse protocolo serão apresentados a partir da demonstração do cumprimento da lista de verificação proposta pelo PRISMA-P. Os resultados estão divididos em três partes: Parte 1: Informações administrativas, Parte 2: Introdução e Parte 3: Métodos. Após descrição narrativa de cada seção o trecho correspondente da lista de verificação do PRISMA-P segue verificado.

5.1 Parte 1 do PRISMA-P: Informações Administrativas

A parte 1 do Prisma-P, apresenta informações administrativas da revisão sistemática, compreende os itens de 1 a 5 no protocolo, e seguem apresentados abaixo.

5.1.1. Título: “Avaliação de eventos adversos de esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da leishmaniose mucosa: uma revisão sistemática da literatura”.

5.1.2. Registro da Revisão Sistemática: Essa revisão sistemática foi submetida no PROSPERO em 21 de julho de 2021; com e-mail de confirmação de aviso de recebimento PROSPERO [267142]. Recebemos um e-mail do PROSPERO informando que devido ao momento da pandemia há uma demanda muito alta de registro de revisões sistemáticas, e a aprovação de registros está demorando cerca de 10 dias úteis para inscrições no Reino Unido, e até 3 meses para as inscrições de fora do Reino Unido. No entanto, durante esse período de análise a equipe da RS pode continuar trabalhando no projeto. Enquanto o registro está sendo processado, o acesso para esse protocolo estará bloqueado. Site para acesso à Plataforma PROSPERO: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

5.1.3. Equipe da Revisão Sistemática, participação e contatos:

- Armando de Oliveira Schubach - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: aschubach@yahoo.com
País: Brasil
- Carlos Augusto Ferreira de Andrade - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: carlosandrade07@gmail.com
País: Brasil
- Cláudia Maria Valete Rosalino - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: cmvalete@gmail.com
País: Brasil
- Cristina Ortiz Sobrinho Valete - Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)
Email: cristina.ortiz@ufscar.br
País: Brasil
- Maria de Fátima M. Martins Corrêa - Vice Presidência de Ensino, Informação e Comunicação(VPEIC)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: maria.correa@fiocruz.br
País: Brasil

- Natália Pacheco de Moraes – Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológica (VPPCB) / Fundação Oswaldo Cruz.
Email: natalia.moraes@fiocruz.br
País: Brasil
- Thaís Alves Amaral Carrilho - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: amaralthais@gmail.com
País: Brasil
- Tatiana Camilo Ribeiro de Senna – Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológica (VPPCB) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: tatianacsenna@gmail.com
País: Brasil

O projeto de pesquisa conta com dois profissionais, Thaís Alves Amaral Carrilho (TAAC) e Tatiana Camilo Ribeiro de Senna (TCRS), com experiência prévia na condução de ensaios clínicos em leishmanioses. Esses dois profissionais também serão responsáveis pela seleção dos artigos (leitura de títulos e resumos), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, extração dos dados dos artigos e avaliação da qualidade dos artigos científicos.

A estratégia de busca foi elaborada por Maria de Fátima M. Martins Corrêa (MFMMC) e TAAC.

Na equipe está previsto um terceiro revisor independente que fará a avaliação em caso de divergências durante o processo de inclusão dos estudos e auxiliará em caso de dúvidas na avaliação dos artigos científicos. Essa terceira revisão será compartilhada entre Claudia Maria Valete Rosalino (CMVR) e Armando de Oliveira Schubach (AOS).

Cristina Ortiz Sobrinho Valete (COSV) e Carlos Augusto Ferreira de Andrade (CAFA) são especialistas em métodos de revisão sistemática e auxiliarão em todas as etapas da revisão sistemática.

Os formulários para extração dos dados no REDCap® foram elaborados por Natália Pacheco de Moraes (NPM) e revisados por TAAC, AOS, COSV, CMVR e CAFA.

As análises dos resultados serão feitas por TAAC, COSV e CAFA.

5.1.4. Emendas ao Protocolo (Versões).

O protocolo encontra-se na versão 1.0; não havendo emendas até o momento.

5.1.5. Informações sobre financiamento

Essa revisão sistemática não possui financiamento externo. Todos os recursos utilizados serão dos pesquisadores.

Nenhum pesquisador será remunerado adicionalmente para a participação neste projeto, a equipe é formada por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz.

Os softwares utilizados para organização das referências bibliográficas (Zotero) e para a extração dos dados (REDCap®) são soluções de código fonte aberto. E o Rayyan que será utilizada para aplicar critérios de inclusão e exclusão dos artigos também é de acesso aberto.

A tradução dos artigos será feita pelos revisores, não havendo custos adicionais com a tradução.

Primeiramente serão elencadas para publicação as revistas sem cobrança de taxa para processamento do artigo. Caso sejam atribuídos custos para a publicação, esses precisariam ser viabilizados institucionalmente, a partir de edital para solicitação de recursos de publicação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1 ^a	Identify the report as a protocol of a systematic review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
Authors					
Contact	3 ^a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Support					
Sources	5 ^a	Indicate sources of financial or other support for the review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Role of sponsor/funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5.2 Parte 2 do PRISMA-P: Introdução

A parte 2 do Prisma-P, que aborda os aspectos da introdução do protocolo, compreende os itens de 6 e 7 que seguem apresentados abaixo.

5.2.1. Justificativa da revisão

A leishmaniose mucosa é a forma mais incapacitante da leishmaniose tegumentar. Todos os esquemas terapêuticos disponíveis para tratar a leishmaniose mucosa apresenta algum grau de toxicidade.

Na literatura encontramos poucos ensaios clínicos randomizados em LM exclusivamente. Foi identificada uma revisão sistemática de 2007 sobre tratamento da leishmaniose mucosa na América Latina (AMATO et al). Em

consulta ao PROSPERO realizada em 03 de abril de 2021 identificou-se um protocolo de revisão sistemática em LM em andamento, que tem por objetivo avaliar a taxa de cura após tratamentos, mas, que não tem como objetivo primário buscar responder as informações sobre os eventos adversos apresentados durante o tratamento da LM (Número do registro PROSPERO 2019 CRD42019130708). Na Cochrane Library, em agosto de 2020, há publicada uma revisão sistemática sobre as intervenções para o tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea, no entanto nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, e concluiu que para LM são necessários estudos adicionais. Portanto, mesmo com uma RS atualizada em 2020, a escassez de ensaios clínicos randomizados em LM e as limitações impostas por este desenho de estudo, indica para a necessidade de uma abordagem de revisão sistemática que contemple a avaliação de artigos com desenhos menos restritos, como os estudos observacionais e a inclusão da busca de artigos em literatura cinzenta. A evidência dos eventos adversos relacionados aos tratamentos empregados na LM ainda é escassa, por isso está sendo proposta uma revisão sistemática focada apenas na avaliação dos eventos adversos relatados em decorrência dos tratamentos utilizados na LM.

5.2.2. Objetivos

5.2.2.1 Objetivo Geral

Identificar os eventos adversos decorrentes dos medicamentos empregados para tratamento da leishmaniose mucosa.

5.2.2.2 Objetivos específicos

- Identificar os medicamentos mais frequentemente utilizados para o tratamento da LM e doses administradas.
- Identificar os eventos adversos relacionados ao tratamento da LM, e estimar suas frequências e reversibilidade.
- Classificar os eventos adversos quanto à gravidade segundo a ANVISA.
- Especificar os eventos adversos quanto a intensidade segundo a classificação da OMS.

- Associar os eventos adversos aos medicamentos utilizados.

5.2.2.3 Estabelecendo a questão de Pesquisa

Para a definição da questão de pesquisa utilizaremos o anagrama PICO, que delimita a população do estudo (*P = Patient*), a intervenção ou exposição (*I = Intervention*), o comparador (*C = Comparison*) e o desfecho (*O = Outcome*).

Pergunta de Pesquisa: Quais os eventos adversos e suas frequências relatados no tratamento dos pacientes com leishmaniose mucosa?

P	Patient problem/Population	Homens e mulheres de todas as idades; com diagnóstico de leishmaniose mucosa (LM) - (todas as apresentações clínicas de LM, incluindo pacientes que apresentem a forma cutaneomucosa ou mucocutânea) Com diagnóstico definido a partir de critérios epidemiológicos e apresentação clínica. Com lesão em mucosa em vias aerodigestivas superiores (VADS) (ex.: nasal, orofaringe, palato, lábios, língua, laringe, traqueia, árvore respiratória superior e etc).
I	Intervention	Tratamentos para leishmaniose mucosa; por exemplo: Anfotericina B Lipossomal, Desoxicolato de anfotericina B, Isetionato de Pentamidina, Pentoxifilina, estibogluconato de sódio, Antimoniato de meglumina, Miltefosina e outros.
C	Comparison (if there is one)	Serão incluídas todas as alternativas terapêuticas testadas para o tratamento da LM
O	Outcome(s)	Quais são os eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM.

	<p>Frequência dos eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM.</p> <p>Frequência dos eventos adversos graves decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM.</p> <ul style="list-style-type: none">(a) óbito;b) ameaça à vida;c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;g) evento clinicamente significativo. <p>Intensidade dos eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM, conforme classificação proposta pela OMS (Leve, moderado, severo, comprometimento completo, não especificado, não aplicável).</p> <p>Reversibilidade (caracterizada pelo término do EA, ou a melhora do EA) e tempo de reversibilidade dos eventos adversos.</p>
--	--

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5.3 Parte 3 do PRISMA-P: Métodos

A parte 3 do Prisma-P compreende os itens de 8 a 17 do protocolo que seguem apresentados abaixo.

5.3.1. Critério de elegibilidade

Para a aplicação da avaliação dos critérios de inclusão e exclusão será utilizado a ferramenta Rayyan Systems Inc; que é uma ferramenta gratuita utilizada em revisões sistemáticas. Disponível em: <https://www.rayyan.ai>

5.3.2. Critérios de Inclusão:

5.3.2.1 Critérios de Inclusão:

- **Idioma de busca** - Não será feita restrição do idioma de busca. Caso algum artigo não seja em língua de domínio da equipe, providenciaremos a tradução. Isso será reconhecido em 'Agradecimentos'.
- **Período de busca** – Não será restringido o período (anos) de busca.
- **Tipos de desenhos de estudos** - Serão incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais (caso-controle e coorte), relatos de caso e série de casos.

Como estudo prevê a inclusão de literatura cinzenta serão incluídas teses e dissertações.

- **Exposições/Intervenção:** Todos os tratamentos medicamentosos reconhecidos para leishmaniose mucosa. A saber (mas, não limitando em): Anfotericina B Lipossomal, Desoxicolato de anfotericina B, Isetionato de Pentamidina, Pentoxifilina, Antimoniato de meglumina, Antimoniato pentavalente, estibugluconato de sódio e Miltefosina.
- **Domínio do estudo:** segurança terapêutica de pacientes com leishmaniose mucosa, avaliação de eventos adversos.
- **População de interesse** - Pacientes com leishmaniose mucosa submetidos ao tratamento medicamentoso; incluindo pacientes com leishmaniose cutaneomucosa.

5.3.2.2 Critérios de exclusão:

- Outras leishmanioses (cutânea, difusa, visceral)
- Estudos duplicados
- Resumos, comentários, estudos metodológicos, visões gerais, revisões narrativas, diretrizes.

5.3.3. Fontes de Informação:

5.3.3.1 Base de dados

Será feita uma pesquisa abrangente. As bases de dados que serão utilizadas para a busca dos artigos científicos são: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (Via BVS), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane, Scopus, Science Direct, Scielo, MEDLINE (via PubMed), Web of Science e a base de ensaios clínicos da Cochrane. Também serão incluídas buscas por literatura cinzenta no Google Scholar e IBICT. Buscas de registro de ensaios clínicos será feita no clinicaltrials.gov, e no Registro Brasileiro de Ensaios clínicos (ReBEC).

Período de busca: Nenhuma restrição de data de publicação foi definida para a busca. A busca variou do primeiro ano de inclusão em cada banco de dados e irá até 30/agosto 2021.

5.3.3.2 Outras Fontes:

Está prevista a busca de referências em outras fontes, que será feita a partir das listas de referências dos artigos primários que serão verificadas e estudos relevantes serão analisados para inclusão de referências adicionais.

5.3.4. Estratégia de Busca:

5.3.4.1 Palavras-chave

O quadro abaixo apresenta as palavras-chave que serão utilizadas para a busca em cada uma das bases de dados. As palavras-chave definidas serão combinadas em uma estratégia de pesquisa usando os operadores booleanos OR para sinônimos e AND entre elementos e NOT para a exclusão. No entanto, as bases de dados possuem suas especificidades para busca, sendo ajustada a estratégia de busca a cada base. A estratégia de busca será estabelecida a partir da pergunta de pesquisa e seguindo o anagrama PICO.

Para cada busca serão utilizados todos os descritores da Coluna 1 utilizando “OR” por serem consideradas no âmbito dessa pesquisa como sinônimos de eventos adversos/segurança, combinadas com cada uma das palavras chaves da coluna 2 que são os descritores para intervenção/tratamento e finalmente combinando com a coluna 3, que dará o limite para leishmaniose mucosa especificamente.

Coluna 1	Coluna 2	Coluna 3
<p>Descritores para desfecho (outcome) = “eventos adversos/ segurança”</p>	<p>Descritores para “tratamentos/intervenção” em leishmaniose</p>	<p>Descritores para “patient”</p>
<ul style="list-style-type: none"> • efeitos adversos (adverse effects) OR 	<p>AND Medicamento selecionados (Busca para cada um deles):</p>	<p>AND</p>

<ul style="list-style-type: none"> • adverse drug effect • reação adversa (adverse reaction) OR • reação adversa a medicamento (adverse drugreaction) • efeitos colaterais (side effects) OR • evento adverso grave (serious adverse event) OR • adverse outcome OR • efficacy OR • safety OR • tolerability OR • toxicity OR • risk assessment OR • effectiveness OR 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimônio (antimony) OR • Anfotericina B Lipossomal (Liposomal Amphotericin B) OR • Desoxicolato de anfotericina B (Amphotericin B deoxycholate) OR • Anfotericina B (amphotericin B) OR • Isetionato de Pentamidina (pentamidine isethionate) OR • Pentoxifilina (pentoxifylline) OR • Antimoniato de meglumina (meglumine antimoniate) OR • Miltefosina (miltefosine) OR • Sodium Stibugluconte OR • Anfochil OR • Anfotecina (amphotericin) OR • Fungizone OR <p>E as palavras: AND tratamento (treatment) AND terapia medicamentosa (drug therapy) AND terapia (therapy) AND therapeutic use*</p>	<p>MeSH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cutaneous, leishmaniasis OR • mucocutaneous leishmaniasis OR • mucosal leishmaniasis OR • american cutaneous leishmaniasis (ATL)
---	--	--

MeSH: (cutaneous, leishmaniasis OR mucocutaneous leishmaniasis OR mucosal leishmaniasis) AND (therapy OR drug therapy OR treatment OR amphotericin B e etc) AND (side effects OR adverse drug reaction OR adverse effects OR serious adverse event).

No dia 18 de junho de 2021 foi realizado o primeiro teste para a estratégia de busca a fim de verificar o volume de literatura disponível e avaliar a viabilidade da RS. Os resultados dessa primeira estratégia seguem abaixo:

Resultados da primeira estratégia de Busca Teste: Termos para teste

"cutaneous leishmaniasis" OR "mucocutaneous leishmaniasis" OR "mucosal leishmaniasis" OR "american cutaneous leishmaniasis"

AND

antimony OR "amphotericin b" OR "liposomal amphotericin b" OR "amphotericin b deoxycholate" OR pentamidine OR "pentamidine isethionate" OR pentoxifylline OR "meglumine antimoniate" OR miltefosine OR "amphotericin deoxycholate" OR "sodium stibogluconate" OR amphocil OR amphotericin OR fungizone

AND

"adverse effect" OR "adverse effects" OR "side effect" OR "side effects" OR "adverse reaction" OR "adverse reactions" OR "adverse outcome" OR "adverse drug reaction" OR "adverse drug reactions" OR "adverse event" OR "adverse events" OR "adverse drug effect" OR "adverse drug effects" OR efficacy OR safety OR tolerability OR toxicity OR "risk assessment" OR effectiveness

FONTE DE INFORMAÇÃO	EXPRESSÃO DE BUSCA	NÚMERO DE PUBLICAÇÕES	DATA DA PESQUISA
Scopus	(ALL ("cutaneous AND leishmaniasis" OR "mucocutaneous AND leishmaniasis" OR "mucosal AND leishmaniasis" OR "american AND cutaneous AND leishmaniasis") AND ALL (antimony OR "amphotericin AND b" OR "liposomal AND amphotericin AND b" OR "amphotericin AND b AND deoxycholate" OR pentamidine OR "pentamidine AND isethionate" OR pentoxifylline OR "meglumine AND antimoniate" OR miltefosine OR "amphotericin deoxycholate" OR "sodium stibogluconate" OR amphocil OR amphotericin OR fungizone) AND TITLE-ABS-KEY ("adverse AND effect" OR "adverse AND effects" OR "side AND effect" OR "side AND effects" OR "adverse AND reaction" OR "adverse AND	12	18/06/2021

	reactions” OR “adverse AND outcome” OR “adverse AND drug AND reaction” OR “adverse AND drug AND reactions” OR “adverse AND event” OR “adverse AND events” OR “adverse AND drug AND effect” OR “adverse AND drug AND effects” OR efficacy OR safety OR tolerability OR toxicity OR “risk AND assessment” OR effectiveness))		
Embase	('cutaneous leishmaniasis':ab,ti OR 'mucocutaneous leishmaniasis':ab,ti OR 'mucosal leishmaniasis':ab,ti OR 'american cutaneous leishmaniasis':ab,ti) AND (antimony:ab,ti OR 'amphotericin b':ab,ti OR 'liposomal amphotericin b':ab,ti OR 'amphotericin b deoxycholate':ab,ti OR pentamidine:ab,ti OR 'pentamidine isethionate':ab,ti OR pentoxifylline:ab,ti OR 'meglumine antimoniate':ab,ti OR miltefosine:ab,ti OR 'amphotericin deoxycholate':ab,ti OR 'sodium stibogluconate':ab,ti OR amphocil:ab,ti OR amphotericin:ab,ti OR fungizone:ab,ti) AND ('adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse outcome':ab,ti OR 'adverse drug reaction':ab,ti OR 'adverse drug reactions':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse drug effect':ab,ti OR 'adverse drug effects':ab,ti OR efficacy:ab,ti OR safety:ab,ti OR tolerability:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'risk assessment':ab,ti OR effectiveness:ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	323	18/06/2021
Web of Science (WOS)	TÓPICO: (“cutaneous leishmaniasis” OR “mucocutaneous leishmaniasis” OR “mucosal leishmaniasis” OR “american cutaneous leishmaniasis”) AND TÓPICO: (antimony OR “amphotericin b” OR “liposomal amphotericin b” OR “amphotericin b deoxycholate” OR pentamidine OR “pentamidine isethionate” OR pentoxifylline OR “meglumine antimoniate” OR miltefosine “amphotericin deoxycholate” OR “sodium stibogluconate” OR amphocil OR amphotericin OR fungizone) AND TÍTULO: (“adverse effect” OR “adverse effects” OR “side effect” OR “side effects” OR “adverse reaction” OR “adverse reactions” OR “adverse outcome” OR “adverse drug reaction” OR “adverse drug reactions” OR “adverse event” OR “adverse events” OR “adverse drug effect” OR “adverse drug effects” OR efficacy OR safety OR tolerability OR toxicity OR “risk assessment” OR effectiveness)	179	18/06/2021

	Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.		
PubMed	("leishmaniasis, cutaneous/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leishmaniasis, mucocutaneous/drug therapy"[MeSH Terms]) AND (((("cutaneous leishmaniasis"[Title/Abstract] OR "mucocutaneous leishmaniasis"[Title/Abstract] OR "mucosal leishmaniasis"[Title/Abstract] OR "american cutaneous leishmaniasis"[Title/Abstract]) AND (antimony[Title/Abstract] OR "amphotericin b"[Title/Abstract] OR "liposomal amphotericin b"[Title/Abstract] OR "amphotericin b deoxycholate"[Title/Abstract] OR pentamidine[Title/Abstract] OR "pentamidine isethionate"[Title/Abstract] OR pentoxifylline[Title/Abstract] OR "meglumine antimoniate"[Title/Abstract] OR miltefosine[Title/Abstract] OR "amphotericin deoxycholate" [Title/Abstract] OR "sodium stibogluconate"[Title/Abstract] OR amphocil[Title/Abstract] OR amphotericin OR fungizone[Title/Abstract])) AND ("adverse effect"[Title/Abstract] OR "adverse effects"[Title/Abstract] OR "side effect"[Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "adverse reaction"[Title/Abstract] OR "adverse reactions"[Title/Abstract] OR "adverse outcome"[Title/Abstract] OR "adverse drug reaction"[Title/Abstract] OR "adverse drug reactions"[Title/Abstract] OR "adverse event"[Title/Abstract] OR "adverse events"[Title/Abstract] OR "adverse drug effect"[Title/Abstract] OR "adverse drug effects"[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR tolerability[Title/Abstract] OR toxicity[Title/Abstract] OR "risk assessment"[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract]))	328	18/06/2021
TOTAL		842	

Total: 842 artigos – 392 artigos (duplicatas) = 450 publicações

5.3.5. Registros do Estudo

5.3.5.a Gerenciamento dos dados

Organização das referências e resumos

As referências encontradas serão organizadas utilizando o programa Zotero; este é um software de código fonte aberto, possibilitando que ambos os revisores tenham a mesma ferramenta de organização das referências.

Os registros duplicados serão eliminados.

5.3.5.b Etapa de seleção: Revisão de Títulos e resumos

A revisão dos títulos e resumos será conduzida da seguinte forma:

- Dois revisores avaliarão títulos e resumos de forma independente (TAAC e TCRS).
- As referências que não possuem resumo deverão ser incluídas para a próxima etapa (busca do artigo completo), evitando o erro de exclusão prematura.
- Será feita a comparação das referências selecionadas pelos dois revisores, para que haja consenso na seleção.
- Um terceiro revisor poderá ser solicitado para solucionar divergências porventura identificadas na etapa de triagem de títulos e resumos.
- Será feita reunião para decisão final por consenso dos artigos que serão buscados na íntegra.
- Caso sejam necessárias informações adicionais, os autores dos artigos poderão ser contatados a fim de resolver questões relacionadas a elegibilidade dos artigos.

- A fim de limitar os esforços para as buscas de informações adicionais com os autores dos artigos, será estabelecido o contato por e-mail, em pelo menos três tentativas de contato com estes.
- Serão aplicados os critérios de inclusão e exclusão
- Os estudos incluídos serão identificados. Os estudos excluídos deverão ter documentada a justificativa da exclusão.
- O processo da seleção dos artigos deverá cumprir o fluxograma PRISMA.

Fluxograma PRISMA

Será elaborado um fluxograma das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e os artigos incluídos na revisão sistemática, conforme preconizado no *guideline* PRISMA (Figura 2).

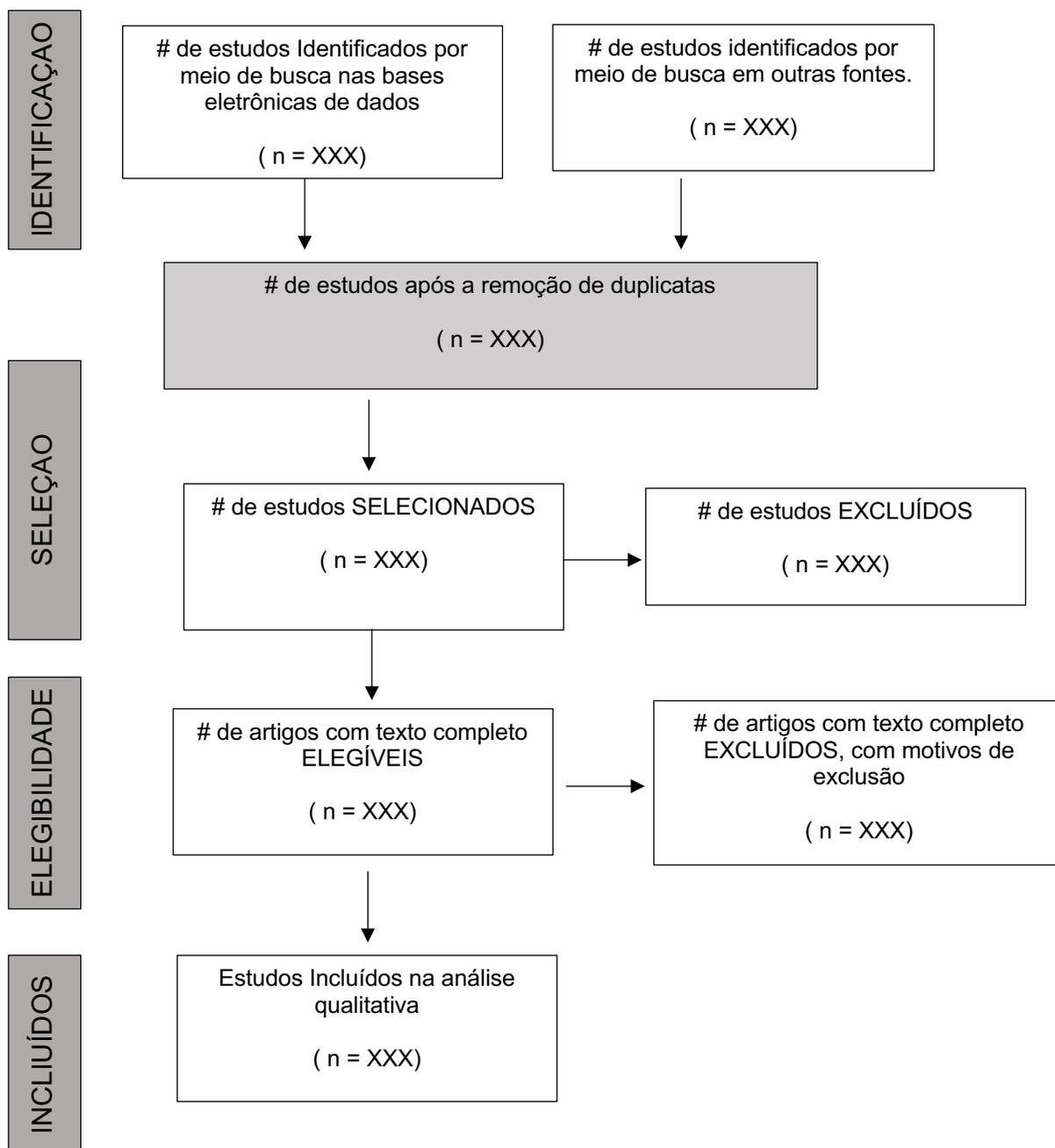


Figura 2. Fluxograma dos artigos selecionados para a Revisão Sistemática, baseado no fluxograma PRISMA.

5.3.5.c Processo de coleta dos dados: Gerenciamento e Extração dos dados

Os dados serão coletados e inseridos no formulário que será elaborado no REDCap®. O REDCap® está instalado na Plataforma de Pesquisa Clínica da Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas (Plataforma/VPPCB), que está hospedado no servidores da Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologia de Informação (Cogetic) – Fiocruz.

Os revisores TAAC e TCRS terão acessos criados no REDCap® e a entrada de dados será feita de forma independente, não sendo possível que um revisor verifique a entrada do outro. A consistência da extração dos dados será verificada, e inconsistências serão discutidas com o grupo de revisores. Os autores dos artigos primários poderão ser contatados caso seja necessário o esclarecimento de dúvidas sobre os dados.

Para avaliar viés de publicação, os artigos selecionados serão avaliados através do gráfico de funil (STERNE, J. A. C. *et al.*, 2011).

5.3.6. Dados: definição das variáveis.

Abaixo segue uma lista dos parâmetros que serão extraídos dos artigos primários e irão compor o formulário. No APÊNDICE 2 encontra-se o formulário completo em versão Word.

a) Características gerais do estudo: resumo, desenho, número de participantes, critérios de elegibilidade.
b) Informações completas sobre o artigo: título, autor, ano do estudo, fonte de financiamento
c) Localidade do relato
d) Forma de busca do artigo: base eletrônica, referência cruzada, contato com autor.

e) Características da população do estudo (idade, gênero)
f) Classificação leishmaniose Mucosa (mucosa ou muco-cutânea)
g) Local da Lesão Mucosa, informações sobre o diagnóstico da LM, incluindo a informação do acometimento laríngeo.
h) Exposição ou intervenção (medicamento utilizado, posologia, via de administração, dias de tratamento)
i) Informações sobre os eventos adversos ocorridos: lista estruturada a partir de EA conhecido e campo aberto para novos achados; frequência relatada; classificação de gravidade conforme definição ANVISA, classificação intensidade, do EA conforme classificação OMS, informações sobre a reversibilidade do EA.
j) Instrumento para avaliação de qualidade do artigo primário
k) Resultados encontrados

5.3.7. Resultados

O resultado primário esperado dessa revisão sistemática é a identificação da prevalência de eventos adversos relatados com o uso de medicamentos para tratamento da leishmaniose mucosa.

Medidas de efeito

Os efeitos serão expressos por médias, desvios-padrão, medianas e intervalos interquartis para variáveis numéricas e frequência, *odds ratio* ou risco relativo para variáveis qualitativas.

Resultado (s) adicional (is)

- Identificar os tratamentos e doses mais frequentemente utilizados para o tratamento da LM.
- Identificar quais são os eventos adversos relatados com o uso destes medicamentos.
- Identificar a frequência dos eventos adversos relacionados ao tratamento da LM.
- Verificar a frequência dos seguintes eventos adversos graves associados ao tratamento da leishmaniose mucosa:
 - óbito
 - ameaça à vida
 - incapacidade/invalidez persistente ou significativa
 - internação hospitalar ou prolongada
 - anomalia congênita ou defeito de nascimento
 - qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento
 - evento clinicamente significativo
- Investigar a intensidade dos eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM, conforme classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS).
- Aferir a reversibilidade dos eventos adversos.

5.3.8. Riscos de Viés – Avaliação da qualidade dos artigos individuais

A qualidade metodológica dos estudos primários incluídos e possíveis vieses que possam ter comprometido a validade interna dos estudos será analisada de forma independente, com auxílio dos seguintes instrumentos:

- Newcastle-Ottawa para estudos observacionais (coorte e caso-controle. ANEXO 2 (WELLS *et al.*, [s. d.]

- Cochrane ROB-2 para estudos do tipo ensaios clínicos randomizados. ANEXO 3 (STERNE, Jonathan A C *et al.*, 2019).
- Briggs para estudos do tipo séries de casos. ANEXO 4 (MOOLA *et al.*, 2017).
- Cochrane ROBINS-I para estudos não randomizados. ANEXO 5 (STERNE, Jonathan AC *et al.*, 2016)

Dois revisores (TAAC e TCRS) avaliarão independentemente a qualidade metodológica das revisões incluídas usando as ferramentas supracitadas. Em caso de desacordo, os dois primeiros revisores resolverão por meio de discussão ou o terceiro revisor estará envolvido.

5.3.9. Síntese

5.3.9. a Critérios para a Síntese quantitativa dos dados

Os regimes de tratamento para LM possuem doses e duração distintos. Os estudos que incluiremos na revisão sistemática possuem desenhos distintos e mesmo para os ensaios clínicos espera-se que tenham diferentes critérios de inclusão e exclusão. Portanto, espera-se que haja uma heterogeneidade alta entre os estudos.

A princípio está prevista a síntese qualitativa dos dados em relação aos estudos, população estudada e desfechos relatados. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho e medicação utilizada. As medidas de efeito são número de pacientes com eventos adversos em relação ao número de pacientes tratados com a medicação e classificação dos EAs.

O banco de dados será analisado utilizando o programa estatístico Stata versão 13.0. Será feita a síntese dos dados. As medidas sumárias das variáveis categóricas serão apresentadas na forma de proporções e intervalos de confiança de 95% e das variáveis numéricas serão apresentadas na forma de médias e desvios-padrão.

***Dados ausentes:** não serão imputados dados ausentes. A equipe envolvida na RS entrará em contato com os investigadores e patrocinadores dos estudos a fim de obter dados porventura ausentes.

5.3.9. b Racional se confirmada viabilidade de síntese

Caso seja identificada homogeneidade metodológica suficiente, será conduzida metanálise para a síntese quantitativa, dos estudos com baixo risco de viés.

Para a síntese quantitativa dos dados serão calculados os odds ratios (OR) ou risco relativo (RR) sumários com seus respectivos IC 95% para cada desfecho de interesse. Considerando a provável variabilidade entre os estudos, será aplicado o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade será avaliada pelo teste qui-quadrado de Cochran e pelos valores de I^2 com ponto de corte em 50%. Será feita análise global e por grupos de medicamentos utilizados, desfechos e desenhos dos estudos. Para todas as análises será utilizado o programa estatístico Stata versão 13.0. Para a metanálise será utilizado o comando “metan”.

Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

5.3.9. c Análises adicionais: Análise de subgrupos ou subconjuntos.

Será realizada uma análise de subgrupo considerando a influência da idade e tipo de comparadores utilizados.

5.3.9. d Descrição do racional caso síntese quantitativa não seja apropriada

Será realizada síntese qualitativa dos resultados em relação a população estudada e aos desfechos relatados. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho e medicação utilizada. As medidas de efeito são número de pacientes com EA

em relação ao número de pacientes tratados com a medicação e classificação dos EAs.

Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

5.3.10. Meta-Vieses (Viés de publicação, relatos seletivos)

Não se aplica

5.3.11. Avaliação Força de evidência - GRADE

Será avaliada a possibilidade de qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde pelo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
STUDY RECORDS					
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DATA					
Synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2 , Kendall's tau)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
		across studies, selective reporting within studies)			
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

6 DISCUSSÃO

O protocolo de uma revisão sistemática é o seu registro prospectivo que documenta o racional, a metodologia e o plano de análise previstos. O título deve refletir a informação como sendo um protocolo ou um protocolo de atualização. Os títulos também devem informar adequadamente a abordagem e objetivos da RS e refletir o anagrama PICO. Títulos adequados auxiliam os leitores durante a busca e indexação em bases de dados de forma mais adequada (SHAMSEER *et al.*, 2015).

As revisões sistemáticas com enfoque em avaliar os eventos adversos representam um grande desafio uma vez que existe uma diversidade de eventos adversos (número e tipo), definições variadas para o termo e formas diversificadas de captura da informação. Adicionalmente, os dados sobre eventos adversos em estudos primários costumam ser tratados com menos rigor, e conseqüentemente os revisores ao realizarem as sínteses dos dados devem reconhecer a possibilidade de má definição do EA, monitoramento inadequado e relatos incompletos. Uma revisão sistemática com enfoque em eventos adversos pode ter abordagem confirmatória (focada em EA de interesse), exploratória (captura oportuna de qualquer EA que porventura seja relatado), ou híbrida (que é a combinação de ambos). Conforme a abordagem definida para RS será necessário um processo de pesquisa mais amplo (PERYER *et al.*, 2021).

A estratégia de busca pretendida na RS deve ser contemplada no protocolo de revisão sistemática, apresentando no mínimo um rascunho da estratégia testada em pelo menos uma base de dados principal, por exemplo a base MEDLINE. A lógica da construção da estratégia de busca deve ser relatada no texto do protocolo e disponibilizar detalhes do seu planejamento, que permitam a avaliação por parte dos leitores, evitando duplicação e aprimorando o desenvolvimento de novas buscas (SHAMSEER *et al.*, 2015). Golder et al (2006) realizaram um estudo para avaliar o desempenho das estratégias de busca para identificar artigos de eventos adversos. A pesquisa utilizou

uma revisão sistemática de eficácia e eventos adversos de sete novos medicamentos antiepiléticos. Para avaliar o desempenho das estratégias de busca foram comparadas 5 (cinco) abordagens de busca no EMBASE e MEDLINE. As abordagens foram: utilização de termos de eventos adversos específicos, uso de subtítulos ligados a droga, palavras sinônimas de efeitos adversos e termos relacionados, termos de indexação para efeitos adversos e por fim, estratégia que incluía o desenho do estudo (ensaios clínicos, relatos de caso, coorte, caso controle). Os resultados desse estudo demonstraram que uma boa sensibilidade para identificar os artigos é alcançada quando há a combinação de abordagens (97% no MEDLINE e 98,6% no EMBASE), no entanto a precisão da busca ainda é muito baixa para ambas (2,8%). A partir dos resultados desse estudo concluiu-se que a utilização de filtro genérico para a busca de artigos relacionados a eventos adversos ainda não é viável, e para alcançar resultados satisfatórios em uma estratégia de busca com o termo de forma genérica será necessário melhorar o relato e a indexação de eventos adversos nas bases de dados. Ressaltamos que a estratégia de busca da presente RS visa a maior sensibilidade, para que possamos de fato reportar resultados válidos.

Uma revisão sistemática que avalie eventos adversos deve considerar realizar a busca de artigos em diferentes fontes, não sendo recomendada a limitação apenas ao MEDLINE e nem mesmo a combinação limitada de bases de dados. É importante que os autores da revisão sistemática avaliem quais são as fontes importantes para a questão de pesquisa e considerem buscar fontes não publicadas que estejam fora de periódicos. Essa fontes incluem: relatórios de estudos clínicos, registros de ensaios clínicos (ex. Clinical Trials), sites de agências reguladoras (ex.; FDA, EMA) (PERYER *et al.*, 2021). Uma revisão sistemática feita por Golder et al (2016) avaliou 28 estudos de fontes publicadas e 11 de fontes não publicadas; compararam o número de eventos adversos em documentos correspondentes publicados e não publicados, e concluíram que se a análise de eventos adversos fosse baseada apenas em artigos publicados

teriam sido perdidos entre 43% e 100% das informações dos EAs (mediana de 64%). Nos 11 estudos selecionados, foram realizadas 24 comparações de eventos adversos definidos (como morte, suicídio ou eventos adversos respiratórios) e em 18 comparações, o número de eventos adversos referidos foi maior em documentos não publicados do que publicados. Assim, torna-se fundamental a investigação de viés de publicação em estudos relacionados a eventos adversos, uma vez que resultados considerados “desfavoráveis” tendem a não serem publicados.

Adicionalmente, uma revisão sistemática que aborde eventos adversos deve considerar a inclusão de diferentes desenhos de estudos além dos ensaios clínicos randomizados; pois, alguns eventos adversos podem não ser relatados em ensaios clínicos randomizados por diversos motivos; como por exemplo devido aos critérios restritos de elegibilidade, que podem excluir os participantes com maior risco (ex.: comorbidades, idosos e etc.), devido ao período limitado de acompanhamento, e conseqüentemente não captando os eventos adversos com repercussão no longo prazo. Nesse sentido, embora estudos não randomizados tendem a ter maior risco de viés, estudos caso controle e coortes podem ser melhores para fornecer dados de eventos adversos. Um exemplo da relevância da inclusão de estudos não randomizados em RS, é a detecção de eventos adversos raros e desconhecidos que são reportados em relatos de caso e série de casos. Porém, para revisões Cochrane os relatos e séries de casos são considerados desenhos que dificultam análise quantitativas (taxas e risco) sendo sugerida a utilização desses estudos apenas para fins de definição de escopo e auxílio na elaboração do protocolo (PERYER *et al.*, 2021).

Na condução de uma revisão sistemática os vieses devem ser minimizados. Segundo a definição da Cochrane, Grupo Cochrane Bias Methods, (2021), o viés é um erro sistemático ou um desvio do resultado verdadeiro, que pode levar a sub ou superestimação da avaliação de efeito de uma intervenção. Os vieses podem ser oriundos dos estudos primários que foram incluídos na RS e podem ocorrer também no

resultado da meta-análise (ou síntese), por exemplo, quando há ausência de resultados de estudos que deveriam ser incluídos na RS. O viés de “não relato” é também conhecido como viés de publicação ou viés de relato seletivo.

As revisões Cochrane sugerem que a avaliação dos riscos de viés deve ser conduzida por pelo menos dois revisores independentes, para minimizar erros de avaliação e julgamento influenciado por um único revisor e a forma de resolução das divergências deve ser definida antecipadamente (BOUTRON *et al.*, 2021).

Uma pesquisa para avaliar o uso das ferramentas de avaliação do risco de viés mais utilizadas para estudos clínicos randomizados (RCT, em inglês *randomized controlled trials*) e estudos não randomizados (NRS – do inglês, *non randomized studies*) em revisões sistemáticas de intervenção em saúde foi conduzida por FARRAH *et al* (2019). Esse estudo fez a pesquisa a partir dos dados de protocolo registrados no PROSPERO. Primeiro foi feita uma análise transversal para identificar as ferramentas de risco de viés (do inglês, *risk of bias – RoB*) mais citadas no ano de 2018. E em seguida, com o objetivo de avaliar a tendência do uso da ferramenta RoB foram avaliadas as ferramentas RoB mais citadas nos protocolos no período de 2011 a 2018. As revisões Cochrane foram excluídas porque presumiu-se que foram usadas a metodologia Cochrane e as ferramentas RoB. Na avaliação transversal dos registros PROSPERO de 2018 foram selecionados 471 protocolos, desses 63% planejavam incluir NRS e apenas 37% limitaram a inclusão apenas em RCT ou quase-RCT. Os resultados dessa etapa identificaram que para os RCT o uso da ferramenta Cochrane RoB Tool foi a ferramenta mais relatada (85,2%) nos protocolos registrados no PROSPERO e para NRS as ferramentas utilizadas foram mais heterogêneas, sendo a escala Newcastle-Ottawa (39%) e ROBINS-I (33%) as mais frequentemente listadas nas revisões. Nos resultados da etapa longitudinal, que fez a análise de tendência do uso de ferramentas comumente listadas, a Escala Newcastle-Ottawa foi a ferramenta de avaliação de NRS dominante a cada ano, de 2011 a 2018. No entanto, a ferramenta ROBINS-I (anteriormente

ACROBAT-NRSI) parece estar crescendo o seu uso nos últimos anos. O estudo concluiu que a ferramenta RoB para RTC foi mais consistente, sendo a Cochrane RoB Tool a ferramenta mais relatada, e para a avaliação do risco de viés em NRS há uma ampla variação do uso de ferramentas, sugerindo a necessidade de educação e conscientização sobre o uso adequado de ferramentas RoB para NRS. Dada a heterogeneidade dos protocolos de RS que incluíram NRS, podem ser necessárias várias ferramentas RoB adequadas a projetos específicos (FARRAH *et al.*, 2019).

Quigley *et al* (2019) realizaram uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de identificar quais são as ferramentas de avaliação de risco de viés mais utilizadas nos estudos não randomizados (NRS). A pesquisa buscou nas bases MEDLINE e EMBASE por revisões sistemáticas de intervenções médicas que incluíram NRS (o período de busca foi de janeiro de 2013 a março de 2017); também revisaram a recomendação feita por grupos de especialistas em RS. Foram identificadas 686 revisões sistemáticas que incluíram NRS e um total de 48 diferentes ferramentas de avaliação de risco de viés. Os resultados desta pesquisa evidenciaram que a ferramenta de avaliação do risco de viés mais comumente usada para NRS foi a New Castle-Ottawa Scale (NOS) para estudos observacionais, relatada em 142 de 686 (21%). As ferramentas MINORS, ferramentas personalizadas, GRADE, ACROBAT-NRSI (desde 2015, chamado ROBINS-I) e ferramentas Joanna Briggs Institute Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (JBI-MAStARI) também foram usadas por vários estudos: 68 (10%), 39 (6%), 24 (3%), 18 (3%) e 17 (2%), respectivamente. O estudo concluiu que há pouco consenso em torno da ferramenta de avaliação de risco de viés mais apropriada a ser usada para NRS. Na recomendação por grupos de especialistas, nem o Cochrane Handbook nem o Center for Reviews and Dissemination recomendam um instrumento específico para a avaliação do risco de viés em NRS, embora a Cochrane tenha desenvolvido recentemente sua própria ferramenta de avaliação crítica de NRS. Entre os órgãos de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), apenas a Agência Canadense de

Medicamentos e Tecnologias em Saúde recomenda o uso de uma ferramenta de avaliação crítica específica - SIGN 50 (para estudos de coorte ou caso-controle). Os autores acreditam que, embora não exista uma ferramenta única que possa ser usada para avaliar o risco de viés em todos os projetos de estudo, um consenso sobre um pequeno conjunto de ferramentas que poderia ser usado para NRS, depende dos estudos incluídos na revisão, e os pesquisadores envolvidos na RS devem selecionar a ferramenta mais adequada para a revisão com base no desenho do estudo.

E por fim, após definir como será realizada a avaliação da qualidade das evidenciais e dos riscos de viés, a RS evoluiu para a síntese e interpretação dos dados dos eventos adversos. Será fundamental avaliar a consistência e semelhança dos resultados antes de comparar e sintetizar os dados de eventos adversos dos estudos. Uma importante fonte de heterogeneidade para eventos adversos é a variação na definição e medição do resultado (PERYER *et al.*, 2021).

7 CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS

O resultado desta pesquisa é um protocolo de revisão sistemática que foi elaborado de forma prospectiva. O planejamento e a metodologia bem delineados são pontos fortes dessa revisão sistemática que está sendo proposta, trazendo mais robustez para os resultados e conclusões futuras. Será possível minimizar vieses de relato seletivo e a possibilidade de comparar resultados planejados no protocolo frente as conclusões ao final da revisão.

Atualmente há um incentivo em publicar em revistas os protocolos de revisão sistemática como produtos da revisão, como exemplo o BioMed Central's Systematic Reviews. Esse incentivo endossa o uso do PRISMA-P, aumenta a transparência das revisões, aumenta a qualidade metodológica e a confiabilidade dos resultados das revisões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, p. 64, 29 jul. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>. Acesso em: 20 jun. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Manual para notificação de eventos adversos e monitoramento de segurança em ensaios clínicos**. 1ª edição. Brasília: Editora Anvisa, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/pesquisa-clinica/manuais-e-guias/manual-para-notificacao-de-eventos-adversos-e-monitoramento-de-seguranca-em-ensaios-clinicos-1a-edicao.pdf>.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, B. Farmacovigilância. [s. d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia>. Acesso em: 20 jun. 2020.

AMATO, V. S. *et al.* Treatment of mucosal leishmaniasis in Latin America: systematic review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S. l.], v. 77, n. 2, p. 266–274, ago. 2007.

BLUM, J. *et al.* Local or systemic treatment for New World cutaneous leishmaniasis? Re-evaluating the evidence for the risk of mucosal leishmaniasis. **International Health**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 153–163, set. 2012.

BOUTRON, I. *et al.* **Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)**. [S. l.]: Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 29 jul. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Informativa Nº 5, de 2016/CGDT/DEVIT/SVS/MS. Informa sobre a incorporação do fármaco pentoxifilina para o tratamento adjuvante de pacientes com leishmaniose tegumentar da forma mucosa no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**: 12 fev. 2016. Disponível em: <https://infectologiaemgeral.files.wordpress.com/2016/03/nota-informativa-nc2ba-5-de-2016-cgdt-devit-svs-ms.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Informativa N° 13/2020-CGZV/DEIDT/SVS/MS. Orientações sobre o uso da miltefosina para o tratamento da Leishmaniose Tegumentar no âmbito do Sistema Único de Saúde. 1 jul. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/17/nota-informativa-miltefosina.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico]**. Edição eletrônica da 2ª edição do livro. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf.

BUSTOS, M. F. G. *et al.* Miltefosina versus antimonio de meglumina en el tratamiento de la leishmaniasis mucosa. [S. l.], v. 74, n. 5, p. 371–377, out. 2014.

FARRAH, K. *et al.* Risk of bias tools in systematic reviews of health interventions: an analysis of PROSPERO-registered protocols. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 280, dez. 2019.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 183–184, mar. 2014.

GOLDER, S. *et al.* Developing efficient search strategies to identify reports of adverse effects in medline and embase. **Health Information and Libraries Journal**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 3–12, mar. 2006.

GOLDER, S. *et al.* Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. **PLOS Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 9, p. e1002127, 20 set. 2016.

ICH, I. C. for H. of T. R. for P. for H. U. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). 2021. Disponível em: <https://www.ich.org>. Acesso em: 26 jul. 2021.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, [S. l.], v. 339, n. jul21 1, p. b2700–b2700, 4 dez. 2009.

MOOLA, S. *et al.* The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017. **The Joanna Briggs Institute**. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf. Acesso em: 29 jul. 2021.

MUKA, T. *et al.* A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. **European Journal of Epidemiology**, [S. l.], v. 35, n. 1, p. 49–60, jan. 2020.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 13ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2016. p. 41–65.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas. **Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas**, [S. l.], v. Número 9, dez. 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091>. Acesso em: 13 jun. 2021.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [S. l.], , p. n71, 29 mar. 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendations**. Washington, D.C.: PAHO, 2018. Disponível em: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdrmore&cid=6123&Itemid=40754&lang=en. Acesso em: 20 jun. 2021.

PERYER, G. *et al.* **Chapter 19: Adverse effects**. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)**. [S. l.]: Cochrane, 2021. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 26 jul. 2021.

PRISMA-P GROUP *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic Reviews**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 1, dez. 2015.

PROSPERO, U. of Y. Y. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews. [s. d.]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>. Acesso em: 27 jul. 2021.

QUIGLEY, J. M. *et al.* Critical appraisal of nonrandomized studies-A review of recommended and commonly used tools. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 44–52, fev. 2019.

REDELEISH; CARVALHO, E.; MACHADO, P. Infoleish - Boletim Informativo da REDELeish. **A importância de buscar soluções terapêuticas para a leishmaniose mucocsc nc América lAtinA**, [S. l.], ed. 2a Edição, p. 12, maio 2017.

ROEVER, L. **Guia Prático de Revisão Sistemática e Metanálise**. 1a Edição. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2020.

SHAMSEER, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ**, [S. l.], v. 349, n. jan02 1, p. g7647–g7647, 2 jan. 2015.

STERNE, J. A. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, [S. l.], , p. i4919, 12 out. 2016.

STERNE, J. A. C. *et al.* Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **BMJ**, [S. l.], v. 343, n. jul22 1, p. d4002–d4002, 22 jul. 2011.

STERNE, Jonathan A C *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, [S. l.], , p. l4898, 28 ago. 2019.

WELLS, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [s. d.]. **The Ottawa Hospital**. Disponível em: http://www.ohri.ca/Programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 29 jul. 2021.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis. 13 jun. 2021. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1. Acesso em: 13 jun. 2021.

ANEXO 1 - PRISMA-P 2015 Checklist

PRISMA-P 2015 Checklist

This checklist has been adapted for use with protocol submissions to Systematic Reviews from Table 3 in Moher D et al: Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic Reviews 2015 4:1

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
ADMINISTRATIVE INFORMATION					
Title					
Identification	1 ^a	Identify the report as a protocol of a systematic review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Update	1 ^b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number in the Abstract	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Authors					
Contact	3 ^a	Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Contributions	3 ^b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Support					
Sources	5 ^a	Indicate sources of financial or other support for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sponsor	5 ^b	Provide name for the review funder and/or sponsor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Role of sponsor/funder	5 ^c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
INTRODUCTION					
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
METHODS					
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Information sources	9	Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
STUDY RECORDS					
Data management	11 ^a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Selection process	11 ^b	State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data collection process	11 ^c	Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Section/topic	#	Checklist item	Information reported		Line number(s)
			Yes	No	
		main and additional outcomes, with rationale			
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
DATA					
Synthesis	15 ^a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2 , Kendall's tau)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15c	Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ANEXO 2 – NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
 - b) structured interview where blind to case/control status
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
- a) yes
 - b) no
- 3) Non-Response rate
- a) same rate for both groups
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ %
(select an _____ adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

ANEXO 3 - RoB 2 tool

Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) TEMPLATE FOR COMPLETION

Edited by Julian PT Higgins, Jelena Savović, Matthew J Page, Jonathan AC Sterne
on behalf of the RoB2 Development Group
Version of 22 August 2019

The development of the RoB 2 tool was supported by the MRC Network of Hubs for Trials Methodology Research (MR/L004933/2- N61), with the support of the host MRC ConDuCT-II Hub (Collaboration and innovation for Difficult and Complex randomised controlled Trials In Invasive procedures - MR/K025643/1), by MRC research grant MR/M025209/1, and by a grant from The Cochrane Collaboration.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Study details

Reference

--	--

Study design

X Individually-randomized parallel-group trial

- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Comparator:

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial

- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of adhering to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.3. [If applicable:] If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
2.6. If <u>N/PN/NI</u> to 2.3, or <u>Y/PY/NI</u> to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		<u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		Low / High / Some concerns
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		NA / Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

ANEXO 4 - JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series

Reviewer _____

Date _____

Author _____ Year _____

Record

Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
• Were there clear criteria for inclusion in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have consecutive inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Did the case series have complete inclusion of participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of clinical information of the participants?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Was statistical analysis appropriate?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion) _____

ANEXO 5 - ROBINS-I - Risk of Bias In Non-randomized Studies

The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool
(version for cohort-type studies)

Version 19 September 2016



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage
Specify the review question

Participants
Experimental intervention
Comparator
Outcomes

List the confounding domains relevant to all or most studies

--

List co-interventions that could be different between intervention groups and that could impact on outcomes

--

ROBINS-I tool (Stage II): For each study

Specify a target randomized trial specific to the study

Design	Individually randomized / Cluster randomized / Matched (e.g. cross-over)
Participants	
Experimental intervention	
Comparator	

Is your aim for this study...?

- to assess the effect of *assignment to* intervention
- to assess the effect of *starting and adhering to* intervention

Specify the outcome

Specify which outcome is being assessed for risk of bias (typically from among those earmarked for the Summary of Findings table). Specify whether this is a proposed benefit or harm of intervention.

Specify the numerical result being assessed

In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

Preliminary consideration of confounders

Complete a row for each important confounding domain (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as potentially important.

“Important” confounding domains are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention. “Validity” refers to whether the confounding variable or variables fully measure the domain, while “reliability” refers to the precision of the measurement (more measurement error means less reliability).

(i) Confounding domains listed in the review protocol				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

(ii) Additional confounding domains relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important				
Confounding domain	Measured variable(s)	Is there evidence that controlling for this variable was unnecessary?*	Is the confounding domain measured validly and reliably by this variable (or these variables)?	OPTIONAL: Is failure to adjust for this variable (alone) expected to favour the experimental intervention or the comparator?
			Yes / No / No information	Favour experimental / Favour comparator / No information

* In the context of a particular study, variables can be demonstrated not to be confounders and so not included in the analysis: (a) if they are not predictive of the outcome; (b) if they are not predictive of intervention; or (c) because adjustment makes no or minimal difference to the estimated effect of the primary parameter. Note that “no statistically significant association” is not the same as “not predictive”.

Preliminary consideration of co-interventions

Complete a row for each important co-intervention (i) listed in the review protocol; and (ii) relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important.

“Important” co-interventions are those for which, in the context of this study, adjustment is expected to lead to a clinically important change in the estimated effect of the intervention.

(i) Co-interventions listed in the review protocol		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information
(ii) Additional co-interventions relevant to the setting of this particular study, or which the study authors identified as important		
Co-intervention	Is there evidence that controlling for this co-intervention was unnecessary (e.g. because it was not administered)?	Is presence of this co-intervention likely to favour outcomes in the experimental intervention or the comparator
		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

		Favour experimental / Favour comparator / No information
		Favour experimental / Favour comparator / No information

Risk of bias assessment

Responses underlined in green are potential markers for low risk of bias, and responses in **red** are potential markers for a risk of bias. Where questions relate only to sign posts to other questions, no formatting is used.

Signalling questions	Description	Response options
Bias due to confounding		
1.1 Is there potential for confounding of the effect of intervention in this study? If <u>N/PN</u> to 1.1: the study can be considered to be at low risk of bias due to confounding and no further signalling questions need be considered If Y/PY to 1.1: determine whether there is a need to assess time-varying confounding:		Y / PY / <u>PN / N</u>
1.2. Was the analysis based on splitting participants' follow up time according to intervention received? If N/PN , answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY , go to question 1.3.		NA / Y / PY / PN / N / NI

<p>1.3. Were intervention discontinuations or switches likely to be related to factors that are prognostic for the outcome? If N/PN, answer questions relating to baseline confounding (1.4 to 1.6) If Y/PY, answer questions relating to both baseline and time-varying confounding (1.7 and 1.8)</p>		NA / Y / PY / PN / N / NI
Questions relating to baseline confounding only		
1.4. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.5. If <u>Y/PY</u> to 1.4: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.6. Did the authors control for any post-intervention variables that could have been affected by the intervention?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Questions relating to baseline and time-varying confounding		
1.7. Did the authors use an appropriate analysis method that controlled for all the important confounding domains and for time-varying confounding?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
1.8. If <u>Y/PY</u> to 1.7: Were confounding domains that were controlled for measured validly and reliably by the variables available in this study?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to confounding?		Favours experimental / Favours comparator / Unpredictable

Bias in selection of participants into the study		
2.1. Was selection of participants into the study (or into the analysis) based on participant characteristics observed after the start of intervention? If <u>N/PN</u> to 2.1: go to 2.4		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.2. If <u>Y/PY</u> to 2.1: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be associated with intervention?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.3 If <u>Y/PY</u> to 2.2: Were the post-intervention variables that influenced selection likely to be influenced by the outcome or a cause of the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN / N</u> / NI
2.4. Do start of follow-up and start of intervention coincide for most participants?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
2.5. If <u>Y/PY</u> to 2.2 and 2.3, or <u>N/PN</u> to 2.4: Were adjustment techniques used that are likely to correct for the presence of selection biases?		NA / <u>Y / PY</u> / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of participants into the study?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in classification of interventions		
3.1 Were intervention groups clearly defined?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
3.2 Was the information used to define intervention groups recorded at the start of the intervention?		<u>Y / PY</u> / PN / N / NI
3.3 Could classification of intervention status have been affected by knowledge of the outcome or risk of the outcome?		Y / PY / <u>PN / N</u> / NI

Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to classification of interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to deviations from intended interventions		
If your aim for this study is to assess the effect of assignment to intervention, answer questions 4.1 and 4.2		
4.1. Were there deviations from the intended intervention beyond what would be expected in usual practice?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
4.2. If Y/PY to 4.1: Were these deviations from intended intervention unbalanced between groups <i>and</i> likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
If your aim for this study is to assess the effect of starting and adhering to intervention, answer questions 4.3 to 4.6		
4.3. Were important co-interventions balanced across intervention groups?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.4. Was the intervention implemented successfully for most participants?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.5. Did study participants adhere to the assigned intervention regimen?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
4.6. If N/PN to 4.3, 4.4 or 4.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of starting and adhering to the intervention?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from the intended interventions?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias due to missing data		
5.1 Were outcome data available for all, or nearly all, participants?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
5.2 Were participants excluded due to missing data on intervention status?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.3 Were participants excluded due to missing data on other variables needed for the analysis?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
5.4 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Are the proportion of participants and reasons for missing data similar across interventions?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
5.5 If PN/N to 5.1, or Y/PY to 5.2 or 5.3: Is there evidence that results were robust to the presence of missing data?		NA / <u>Y</u> / PY / PN / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing data?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Bias in measurement of outcomes		
6.1 Could the outcome measure have been influenced by knowledge of the intervention received?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
6.2 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
6.3 Were the methods of outcome assessment comparable across intervention groups?		<u>Y</u> / PY / PN / N / NI
6.4 Were any systematic errors in measurement of the outcome related to intervention received?		Y / PY / <u>PN</u> / N / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI

Optional: What is the predicted direction of bias due to measurement of outcomes?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable
---	--	---

Bias in selection of the reported result		
Is the reported effect estimate likely to be selected, on the basis of the results, from...		
7.1. ... multiple outcome <i>measurements</i> within the outcome domain?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
7.2 ... multiple <i>analyses</i> of the intervention-outcome relationship?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
7.3 ... different <i>subgroups</i> ?		Y / PY / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable

Overall bias		
Risk of bias judgement		Low / Moderate / Serious / Critical / NI
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?		Favours experimental / Favours comparator / Towards null / Away from null / Unpredictable



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DA REVISÃO SISTEMÁTICA

PROTOCOLO REVISÃO SISTEMÁTICA

1. Título: “Avaliação de eventos adversos de esquemas terapêuticos utilizados para o tratamento da leishmaniose mucosa: uma revisão sistemática da literatura”.

2. Registro da Revisão Sistemática: Essa revisão sistemática foi submetida no PROSPERO em 21 de julho de 2021; com e-mail de confirmação de aviso de recebimento PROSPERO [267142]. Recebemos um e-mail do PROSPERO informando que devido ao momento da pandemia há uma demanda muito alta de registro de revisões sistemáticas, e a aprovação de registros está demorando cerca de 10 dias úteis para inscrições no Reino Unido, e até 3 meses para as inscrições de fora do Reino Unido. No entanto, durante esse período de análise a equipe da RS pode continuar trabalhando no projeto. Enquanto o registro está sendo processado, o acesso para esse protocolo estará bloqueado. Site para acesso à Plataforma PROSPERO: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

3. Equipe da Revisão Sistemática, participação e contatos:

- Armando de Oliveira Schubach - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: aschubach@yahoo.com
País: Brasil
- Carlos Augusto Ferreira de Andrade - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: carlosandrade07@gmail.com
País: Brasil
- Cláudia Maria Valete Rosalino - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: cmvalete@gmail.com

País: Brasil

- Cristina Ortiz Sobrinho Valete - Universidade Federal de São Carlos (UFSCar)
Email: cristina.ortiz@ufscar.br
País: Brasil
- Maria de Fátima M. Martins Corrêa - Vice Presidência de Ensino, Informação e Comunicação(VPEIC)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: maria.correa@fiocruz.br
País: Brasil
- Natália Pacheco de Moraes – Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológica (VPPCB) / Fundação Oswaldo Cruz.
Email: natalia.moraes@fiocruz.br
País: Brasil
- Thaís Alves Amaral Carrilho - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: amaralthais@gmail.com
País: Brasil
- Tatiana Camilo Ribeiro de Senna – Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológica (VPPCB) / Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
Email: tatianacsenna@gmail.com
País: Brasil

O projeto de pesquisa conta com dois profissionais, Thaís Alves Amaral Carrilho (TAAC) e Tatiana Camilo Ribeiro de Senna (TCRS), com experiência prévia na condução de ensaios clínicos em leishmanioses. Esses dois profissionais também serão responsáveis pela seleção dos artigos (leitura de títulos e resumos), aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, extração dos dados dos artigos e avaliação da qualidade dos artigos científicos.

A estratégia de busca foi elaborada por Maria de Fátima M. Martins Corrêa (MFMMC) e TAAC.

Na equipe está previsto um terceiro revisor independente que fará a avaliação em caso de divergências durante o processo de inclusão dos estudos e auxiliará em caso de dúvidas na avaliação dos artigos científicos. Essa terceira revisão será compartilhada entre Claudia Maria Valete Rosalino (CMVR) e Armando de Oliveira Schubach (AOS).

Cristina Ortiz Sobrinho Valete (COSV) e Carlos Augusto Ferreira de Andrade (CAFA) são especialistas em métodos de revisão sistemática e auxiliarão em todas as etapas da revisão sistemática.

Os formulários para extração dos dados no REDCap® foram elaborados por Natália Pacheco de Moraes (NPM) e revisados por TAAC, AOS, COSV, CMVR e CAFA.

As análises dos resultados serão feitas por TAAC, COSV e CAFA.

4. Emendas ao Protocolo (Versões).

O protocolo encontra-se na versão 1.0; não havendo emendas até o momento.

5. Informações sobre financiamento

Essa revisão sistemática não possui financiamento externo. Todos os recursos utilizados serão dos pesquisadores.

Nenhum pesquisador será remunerado adicionalmente para a participação neste projeto, a equipe é formada por pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz.

Os softwares utilizados para organização das referências bibliográficas (Zotero) e para a extração dos dados (REDCap®) são soluções de código fonte aberto. E o Rayyan que será utilizada para aplicar critérios de inclusão e exclusão dos artigos também é de acesso aberto.

A tradução dos artigos será feita pelos revisores, não havendo custos adicionais com a tradução.

Primeiramente serão elencadas para publicação as revistas sem cobrança de taxa para processamento do artigo. Caso sejam atribuídos custos para a publicação, esses precisariam ser viabilizados institucionalmente, a partir de edital para solicitação de recursos de publicação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica.

6. Justificativa da revisão

A leishmaniose mucosa é a forma mais incapacitante da leishmaniose tegumentar. Todos os esquemas terapêuticos disponíveis para tratar a leishmaniose mucosa apresenta algum grau de toxicidade.

Na literatura encontramos poucos ensaios clínicos randomizados em LM exclusivamente. Foi identificada uma revisão sistemática de 2007 sobre tratamento da leishmaniose mucosa na América Latina (AMATO et al). Em consulta ao PROSPERO realizada em 03 de abril de 2021 identificou-se um protocolo de revisão sistemática em LM em andamento, que tem por objetivo avaliar a taxa de cura após tratamentos, mas, que não tem como objetivo primário buscar responder as informações sobre os eventos adversos apresentados durante o tratamento da LM (Número do registro PROSPERO 2019 CRD42019130708). Na Cochrane Library, em agosto de 2020, há publicada uma revisão sistemática sobre as intervenções para o tratamento da leishmaniose cutânea e mucocutânea, no entanto nesta revisão sistemática foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados, e concluiu que para LM são necessários estudos adicionais. Portanto, mesmo com uma RS atualizada em 2020, a escassez de ensaios clínicos randomizados em LM e as limitações impostas por este desenho de estudo, indica para a necessidade de uma abordagem de revisão sistemática que contemple a avaliação de artigos com desenhos menos restritos, como os estudos observacionais e a inclusão da busca de artigos em literatura cinzenta. A evidência dos eventos adversos relacionados aos tratamentos empregados na LM ainda é escassa, por isso está sendo proposta uma revisão sistemática focada apenas na avaliação dos eventos adversos relatados em decorrência dos tratamentos utilizados na LM.

7. Objetivos

7.1 Objetivo Geral

Identificar os eventos adversos decorrentes dos medicamentos empregados para tratamento da leishmaniose mucosa.

7.2 Objetivos específicos

- Identificar os medicamentos mais frequentemente utilizados para o tratamento da LM e doses administradas.
- Identificar os eventos adversos relacionados ao tratamento da LM, e estimar suas frequências e reversibilidade.
- Classificar os eventos adversos quanto à gravidade segundo a ANVISA.
- Especificar os eventos adversos quanto a intensidade segundo a classificação da OMS.
- Associar os eventos adversos aos medicamentos utilizados.

7.3 Estabelecendo a questão de Pesquisa

Para a definição da questão de pesquisa utilizaremos o anagrama PICO, que delimita a população do estudo (*P = Patient*), a intervenção ou exposição (*I = Intervention*), o comparador (*C = Comparison*) e o desfecho (*O = Outcome*).

Pergunta de Pesquisa: Quais os eventos adversos e suas frequências relatados no tratamento dos pacientes com leishmaniose mucosa?

P	Patient problem/Population	Homens e mulheres de todas as idades; com diagnóstico de leishmaniose mucosa (LM) - (todas as apresentações clínicas de LM, incluindo pacientes que apresentem a forma cutaneomucosa ou mucocutânea) Com diagnóstico definido a partir de critérios epidemiológicos e apresentação clínica. Com lesão em mucosa em vias aerodigestivas superiores (VADS) (ex.: nasal, orofaringe, palato, lábios, língua, laringe, traqueia, árvore respiratória superior e etc).
I	Intervention	Tratamentos para leishmaniose mucosa; por exemplo: Anfotericina B Lipossomal, Desoxicolato de anfotericina B, Isetionato de Pentamidina, Pentoxifilina,

		estibogluconato de sódio, Antimoniato de meglumina, Miltefosina e outros.
C	Comparison (if there is one)	Serão incluídas todas as alternativas terapêuticas testadas para o tratamento da LM
O	Outcome(s)	<p>Quais são os eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM.</p> <p>Frequência dos eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM.</p> <p>Frequência dos eventos adversos graves decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM.</p> <p>(a) óbito;</p> <p>b) ameaça à vida;</p> <p>c) incapacidade/invalidez persistente ou significativa;</p> <p>d) exige internação hospitalar ou prolonga internação;</p> <p>e) anomalia congênita ou defeito de nascimento;</p> <p>f) qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento ou;</p> <p>g) evento clinicamente significativo.</p> <p>Intensidade dos eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM, conforme classificação proposta pela OMS (Leve, moderado, severo, comprometimento completo, não especificado, não aplicável).</p>

	Reversibilidade (caracterizada pelo término do EA, ou a melhora do EA) e tempo de reversibilidade dos eventos adversos.
--	---

8. Critério de elegibilidade

Para a aplicação da avaliação dos critérios de inclusão e exclusão será utilizado a ferramenta Rayyan Systems Inc; que é uma ferramenta gratuita utilizada em revisões sistemáticas. **Disponível em:** <https://www.rayyan.ai>

8.1. Critérios de Inclusão:

Critérios de Inclusão:

- **Idioma de busca** - Não será feita restrição do idioma de busca. Caso algum artigo não seja em língua de domínio da equipe, providenciaremos a tradução. Isso será reconhecido em 'Agradecimentos'.
- **Período de busca** – Não será restringido o período (anos) de busca.
- **Tipos de desenhos de estudos** - Serão incluídos ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais (caso-controle e coorte), relatos de caso e série de casos. Como estudo prevê a inclusão de literatura cinzenta serão incluídas teses e dissertações.
- **Exposições/Intervenção:** Todos os tratamentos medicamentosos reconhecidos para leishmaniose mucosa. A saber (mas, não limitando em): Anfotericina B Lipossomal, Desoxicolato de anfotericina B, Isetionato de Pentamidina, Pentoxifilina, Antimoniato de meglumina, Antimoniato pentavalente, estibugluconato de sódio e Miltefosina.
- **Domínio do estudo:** segurança terapêutica de pacientes com leishmaniose mucosa, avaliação de eventos adversos.

- **População de interesse** - Pacientes com leishmaniose mucosa submetidos ao tratamento medicamentoso; incluindo pacientes com leishmaniose cutaneomucosa.

8.2 Critérios de exclusão:

- Outras leishmanioses (cutânea, difusa, visceral)
- Estudos duplicados
- Resumos, comentários, estudos metodológicos, visões gerais, revisões narrativas, diretrizes.

9. Fontes de Informação:

9.1 Base de dados

Será feita uma pesquisa abrangente. As bases de dados que serão utilizadas para a busca dos artigos científicos são: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (Via BVS), Excerpta Medica Database (EMBASE), Cochrane, Scopus, Science Direct, Scielo, MEDLINE (via PubMed), Web of Science e a base de ensaios clínicos da Cochrane. Também serão incluídas buscas por literatura cinzenta no Google Scholar e IBICT. Buscas de registro de ensaios clínicos será feita no clinicaltrials.gov, e no Registro Brasileiro de Ensaios clínicos (ReBEC).

Período de busca: Nenhuma restrição de data de publicação foi definida para a busca. A busca variou do primeiro ano de inclusão em cada banco de dados e irá até 30/agosto 2021.

9.2 Outras Fontes:

Está prevista a busca de referências em outras fontes, que será feita a partir das listas de referências dos artigos primários que serão verificadas e estudos relevantes serão analisados para inclusão de referências adicionais.

10. Estratégia de Busca:

10.1 Palavras-chave

O quadro abaixo apresenta as palavras-chave que serão utilizadas para a busca em cada uma das bases de dados. As palavras-chave definidas serão combinadas em uma estratégia de pesquisa usando os operadores booleanos OR para sinônimos e AND entre elementos e NOT para a exclusão. No entanto, as bases de dados possuem suas especificidades para busca, sendo ajustada a estratégia de busca a cada base. A estratégia de busca será estabelecida a partir da pergunta de pesquisa e seguindo o anagrama PICO.

Para cada busca serão utilizados todos os descritores da Coluna 1 utilizando “OR” por serem consideradas no âmbito dessa pesquisa como sinônimos de eventos adversos/segurança, combinadas com cada uma das palavras chaves da coluna 2 que são os descritores para intervenção/tratamento e finalmente combinando com a coluna 3, que dará o limite para leishmaniose mucosa especificamente.

Coluna 1 Descritores para desfecho (outcome) = “eventos adversos/segurança”	Coluna 2 Descritores para “tratamentos/intervenção” em leishmaniose	Coluna 3 Descritores para “patient”
<ul style="list-style-type: none"> • efeitos adversos (adverse effects) OR • adverse drug effect • reação adversa (adverse reaction) OR • reação adversa a medicamento (adverse drugreaction) • efeitos colaterais (side effects) OR • evento adverso grave (serious adverse event) OR • adverse outcome OR • efficacy OR • safety OR 	<p>AND Medicamento selecionados (Busca para cada um deles):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antimônio (antimony) OR • Anfotericina B Lipossomal (Liposomal Amphotericin B) OR • Desoxicolato de anfotericina B (Amphotericin B deoxycholate) OR • Anfotericina B (amphotericin B) OR 	<p>AND</p> <p>MeSH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cutaneous, leishmaniasis OR • mucocutaneous leishmaniasis OR • mucosal leishmaniasis OR • american cutaneous

<ul style="list-style-type: none"> • tolerability OR • toxicity OR • risk assessment OR • effectiveness OR 	<ul style="list-style-type: none"> • Isetionato de Pentamidina (pentamidine isethionate) OR • Pentoxifilina (pentoxifylline) OR • Antimoniato de meglumina (meglumine antimoniate) OR • Miltefosina (miltefosine) OR • Sodium Stibugluconate OR • Anfochil OR • Anfotecina (amphotericin) OR • Fungizone OR <p>E as palavras: AND tratamento (treatment) AND terapia medicamentosa (drug therapy) AND terapia (therapy) AND therapeutic use*</p>	leishmaniasis (ATL)
--	--	---------------------

MeSH: (cutaneous, leishmaniasis OR mucocutaneous leishmaniasis OR mucosal leishmaniasis) AND (therapy OR drug therapy OR treatment OR amphotericin B e etc) AND (side effects OR adverse drug reaction OR adverse effects OR serious adverse event).

No dia 18 de junho de 2021 foi realizado o primeiro teste para a estratégia de busca a fim de verificar o volume de literatura disponível e avaliar a viabilidade da RS. Os resultados dessa primeira estratégia seguem abaixo:

Resultados da primeira estratégia de Busca Teste: Termos para teste

“cutaneous leishmaniasis” OR “mucocutaneous leishmaniasis” OR “mucosal leishmaniasis” OR “american cutaneous leishmaniasis”

AND

antimony OR “amphotericin b” OR “liposomal amphotericin b” OR “amphotericin b deoxycholate” OR pentamidine OR “pentamidine isethionate” OR pentoxifylline OR “meglumine antimoniate” OR miltefosine OR “amphotericin deoxycholate” OR “sodium stibogluconate” OR amphotericin OR fungizone

AND

“adverse effect” OR “adverse effects” OR “side effect” OR “side effects” OR “adverse reaction” OR “adverse reactions” OR “adverse outcome” OR “adverse drug reaction” OR “adverse drug reactions” OR “adverse event” OR “adverse events” OR “adverse drug effect” OR “adverse drug effects” OR efficacy OR safety OR tolerability OR toxicity OR “risk assessment” OR effectiveness

FONTE DE INFORMAÇÃO	EXPRESSÃO DE BUSCA	NÚMERO DE PUBLICAÇÕES	DATA DA PESQUISA
Scopus	(ALL (“cutaneous AND leishmaniasis” OR “mucocutaneous AND leishmaniasis” OR “mucosal AND leishmaniasis” OR “american AND cutaneous AND leishmaniasis”) AND ALL (antimony OR “amphotericin AND b” OR “liposomal AND amphotericin AND b” OR “amphotericin AND b AND deoxycholate” OR pentamidine OR “pentamidine AND isethionate” OR pentoxifylline OR “meglumine AND antimoniate” OR miltefosine OR "amphotericin deoxycholate" OR "sodium stibogluconate" OR amphotericin OR fungizone) AND TITLE-ABS-KEY (“adverse AND effect” OR “adverse AND effects” OR	12	18/06/2021

	“side AND effect” OR “side AND effects” OR “adverse AND reaction” OR “adverse AND reactions” OR “adverse AND outcome” OR “adverse AND drug AND reaction” OR “adverse AND drug AND reactions” OR “adverse AND event” OR “adverse AND events” OR “adverse AND drug AND effect” OR “adverse AND drug AND effects” OR efficacy OR safety OR tolerability OR toxicity OR “risk AND assessment” OR effectiveness))		
Embase	('cutaneous leishmaniasis':ab,ti OR 'mucocutaneous leishmaniasis':ab,ti OR 'mucosal leishmaniasis':ab,ti OR 'american cutaneous leishmaniasis':ab,ti) AND (antimony:ab,ti OR 'amphotericin b':ab,ti OR 'liposomal amphotericin b':ab,ti OR 'amphotericin b deoxycholate':ab,ti OR pentamidine:ab,ti OR 'pentamidine isethionate':ab,ti OR pentoxifylline:ab,ti OR 'meglumine antimoniate':ab,ti OR miltefosine:ab,ti OR 'amphotericin deoxycholate':ab,ti OR 'sodium stibogluconate':ab,ti OR amphocil:ab,ti OR amphotericin:ab,ti OR fungizone:ab,ti) AND ('adverse effect':ab,ti OR 'adverse effects':ab,ti OR 'side effect':ab,ti OR 'side effects':ab,ti OR 'adverse reaction':ab,ti OR 'adverse reactions':ab,ti OR 'adverse outcome':ab,ti OR 'adverse drug reaction':ab,ti OR 'adverse drug reactions':ab,ti OR 'adverse event':ab,ti OR 'adverse events':ab,ti OR 'adverse drug effect':ab,ti OR 'adverse drug effects':ab,ti OR efficacy:ab,ti OR safety:ab,ti OR tolerability:ab,ti OR toxicity:ab,ti OR 'risk assessment':ab,ti OR effectiveness:ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	323	18/06/2021
Web of Science (WOS)	TÓPICO: (“cutaneous leishmaniasis” OR “mucocutaneous leishmaniasis” OR “mucosal leishmaniasis” OR “american cutaneous leishmaniasis”) AND TÓPICO: (antimony OR “amphotericin b” OR “liposomal amphotericin b” OR “amphotericin b deoxycholate” OR pentamidine OR “pentamidine isethionate” OR pentoxifylline OR “meglumine antimoniate” OR miltefosine “amphotericin deoxycholate” OR “sodium stibogluconate” OR amphocil OR amphotericin OR fungizone) AND TÍTULO: (“adverse effect” OR “adverse effects” OR “side effect” OR “side effects” OR “adverse reaction” OR “adverse reactions” OR “adverse outcome” OR “adverse drug reaction” OR “adverse drug reactions” OR “adverse event” OR	179	18/06/2021

	“adverse events” OR “adverse drug effect” OR “adverse drug effects” OR efficacy OR safety OR tolerability OR toxicity OR “risk assessment” OR effectiveness) Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.		
PubMed	("leishmaniasis, cutaneous/drug therapy"[MeSH Terms] OR "leishmaniasis, mucocutaneous/drug therapy"[MeSH Terms]) AND (((("cutaneous leishmaniasis"[Title/Abstract] OR "mucocutaneous leishmaniasis"[Title/Abstract] OR "mucosal leishmaniasis"[Title/Abstract] OR "american cutaneous leishmaniasis"[Title/Abstract]) AND (antimony[Title/Abstract] OR "amphotericin b"[Title/Abstract] OR "liposomal amphotericin b"[Title/Abstract] OR "amphotericin b deoxycholate"[Title/Abstract] OR pentamidine[Title/Abstract] OR "pentamidine isethionate"[Title/Abstract] OR pentoxifylline[Title/Abstract] OR "meglumine antimoniate"[Title/Abstract] OR miltefosine[Title/Abstract] OR “amphotericin deoxycholate” [Title/Abstract] OR “sodium stibogluconate”[Title/Abstract] OR amphocil[Title/Abstract] OR amphotericin OR fungizone[Title/Abstract])) AND ("adverse effect"[Title/Abstract] OR "adverse effects"[Title/Abstract] OR "side effect"[Title/Abstract] OR "side effects"[Title/Abstract] OR "adverse reaction"[Title/Abstract] OR "adverse reactions"[Title/Abstract] OR "adverse outcome"[Title/Abstract] OR "adverse drug reaction"[Title/Abstract] OR "adverse drug reactions"[Title/Abstract] OR "adverse event"[Title/Abstract] OR "adverse events"[Title/Abstract] OR "adverse drug effect"[Title/Abstract] OR "adverse drug effects"[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR safety[Title/Abstract] OR tolerability[Title/Abstract] OR toxicity[Title/Abstract] OR "risk assessment"[Title/Abstract] OR effectiveness[Title/Abstract]))	328	18/06/2021
TOTAL		842	

Total: 842 artigos – 392 artigos (duplicatas)= 450 publicações

11. Registros do Estudo

11.a Gerenciamento dos dados

Organização das referências e resumos

As referências encontradas serão organizadas utilizando o programa Zotero; este é um software de código fonte aberto, possibilitando que ambos os revisores tenham a mesma ferramenta de organização das referências.

Os registros duplicados serão eliminados.

11.b Etapa de seleção: Revisão de Títulos e resumos

A revisão dos títulos e resumos será conduzida da seguinte forma:

- Dois revisores avaliarão títulos e resumos de forma independente (TAAC e TCRS).
- As referências que não possuem resumo deverão ser incluídas para a próxima etapa (busca do artigo completo), evitando o erro de exclusão prematura.
- Será feita a comparação das referências selecionadas pelos dois revisores, para que haja consenso na seleção.
- Um terceiro revisor poderá ser solicitado para solucionar divergências porventura identificadas na etapa de triagem de títulos e resumos.
- Será feita reunião para decisão final por consenso dos artigos que serão buscados na íntegra.
- A fim de limitar os esforços para as buscas de informações adicionais com autores dos artigos, será estabelecido o contato por e-mail, em pelo menos três tentativas de contato com esses autores.
- Caso sejam necessárias informações adicionais, os autores dos artigos poderão ser contatados a fim de resolver questões relacionadas a elegibilidade dos artigos.
- Serão aplicados os critérios de inclusão e exclusão

- Os estudos incluídos serão identificados. Os estudos excluídos deverão ter documentada a justificativa da exclusão.
- O processo da seleção dos artigos deverá cumprir o fluxograma PRISMA.

Fluxograma PRISMA

Será elaborado um fluxograma das etapas de identificação, seleção, elegibilidade e os artigos incluídos na revisão sistemática, conforme preconizado no guideline PRISMA (Figura 1).

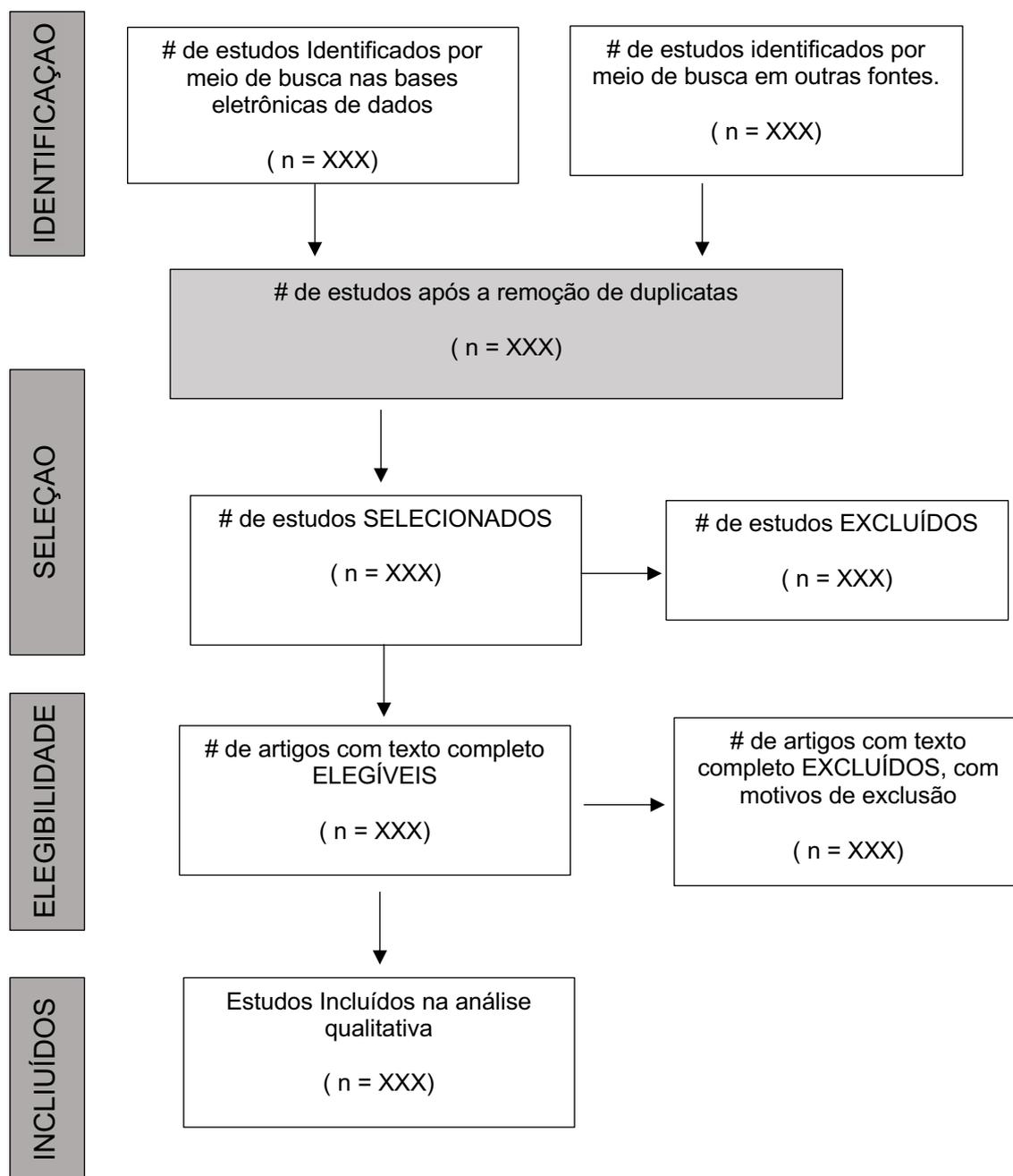


Figura 2. Fluxograma dos artigos selecionados para a Revisão Sistemática, baseado no fluxograma PRISMA.

11.c Processo de coleta dos dados: Gerenciamento e Extração dos dados

Os dados serão coletados e inseridos no formulário que será elaborado no REDCap®. O REDCap® está instalado na Plataforma de Pesquisa Clínica da

Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas (Plataforma/VPPCB), que está hospedado no servidos da Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologia de Informação (Cogetic) – Fiocruz.

Os revisores TAAC e TCRS terão acessos criados no REDCap® e a entrada de dados será feita de forma independente, não sendo possível que um revisor verifique a entrada do outro. A consistência da extração dos dados será verificada, e inconsistências serão discutidas com o grupo de revisores. Os autores dos artigos primários poderão ser contatados caso seja necessário o esclarecimento de dúvidas sobre os dados.

Para avaliar viés de publicação, os artigos selecionados serão avaliados através do gráfico de funil (STERNE, J. A. C. *et al.*, 2011).

12. Dados: definição das variáveis.

Abaixo segue uma lista dos parâmetros que serão extraídos dos artigos primários e irão compor o formulário. No APÊNDICE 2 encontra-se o formulário completo em versão Word.

l) Características gerais do estudo: resumo, desenho, número de participantes, critérios de elegibilidade.
m) Informações completas sobre o artigo: título, autor, ano do estudo, fonte de financiamento
n) Localidade do relato
o) Forma de busca do artigo: base eletrônica, referência cruzada, contato com autor.
p) Características da população do estudo (idade, gênero)
q) Classificação leishmaniose Mucosa (mucosa ou muco-cutânea)
r) Local da Lesão Mucosa, informações sobre o diagnóstico da LM, incluindo a informação do acometimento laríngeo.
s) Exposição ou intervenção (medicamento utilizado, posologia, via de administração, dias de tratamento)
t) Informações sobre os eventos adversos ocorridos: lista estruturada a partir de EA conhecido e campo aberto para novos achados;

frequência relatada; classificação de gravidade conforme definição ANVISA, classificação intensidade, do EA conforme classificação OMS, informações sobre a reversibilidade do EA.
u) Instrumento para avaliação de qualidade do artigo primário
v) Resultados encontrados

13. Resultados

O resultado primário esperado dessa revisão sistemática é a identificação da prevalência de eventos adversos relatados com o uso de medicamentos para tratamento da leishmaniose mucosa.

Medidas de efeito

Os efeitos serão expressos por médias, desvios-padrão, medianas e intervalos interquartis para variáveis numéricas e frequência, odds ratio ou risco relativo para variáveis qualitativas.

Resultado (s) adicional (is)

- Identificar os tratamentos e doses mais frequentemente utilizados para o tratamento da LM.
- Identificar quais são os eventos adversos relatados com o uso destes medicamentos.
- Identificar a frequência dos eventos adversos relacionados ao tratamento da LM.
- Verificar a frequência dos seguintes eventos adversos graves associados ao tratamento da leishmaniose mucosa:
 - óbito
 - ameaça à vida
 - incapacidade/invalides persistente ou significativa
 - internação hospitalar ou prolongada
 - anomalia congênita ou defeito de nascimento

- qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento
 - evento clinicamente significativo
- Investigar a intensidade dos eventos adversos decorrentes das terapias utilizadas para o tratamento da LM, conforme classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS).
- Aferir a reversibilidade dos eventos adversos.

14. Riscos de Viés – Avaliação da qualidade dos artigos individuais

A qualidade metodológica dos estudos primários incluídos e possíveis vieses que possam ter comprometido a validade interna dos estudos será analisada de forma independente, com auxílio dos seguintes instrumentos:

- Newcastle-Ottawa para estudos observacionais (coorte e caso-controle. ANEXO 2 (WELLS *et al.*, [s. d.]
- Cochrane ROB-2 para estudos do tipo ensaios clínicos randomizados. ANEXO 3 (STERNE, Jonathan A C *et al.*, 2019).
- Briggs para estudos do tipo séries de casos. ANEXO 4 (MOOLA *et al.*, 2017).
- Cochrane ROBINS-I para estudos não randomizados. ANEXO 5 (STERNE, Jonathan AC *et al.*, 2016)

Dois revisores (TAAC e TCRS) avaliarão independentemente a qualidade metodológica das revisões incluídas usando as ferramentas supracitadas. Em caso de desacordo, os dois primeiros revisores resolverão por meio de discussão ou o terceiro revisor estará envolvido.

15. Síntese

15. a Critérios para a Síntese quantitativa dos dados

Os regimes de tratamento para LM possuem doses e duração distintos. Os estudos que incluiremos na revisão sistemática possuem desenhos distintos e

mesmo para os ensaios clínicos espera-se que tenham diferentes critérios de inclusão e exclusão. Portanto, espera-se que haja uma heterogeneidade alta entre os estudos.

A princípio está prevista a síntese qualitativa dos dados em relação aos estudos, população estudada e desfechos relatados. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho e medicação utilizada. As medidas de efeito são número de pacientes com eventos adversos em relação ao número de pacientes tratados com a medicação e classificação dos EAs.

O banco de dados será analisado utilizando o programa estatístico Stata versão 13.0. Será feita a síntese dos dados. As medidas sumárias das variáveis categóricas serão apresentadas na forma de proporções e intervalos de confiança de 95% e das variáveis numéricas serão apresentadas na forma de médias e desvios-padrão.

***Dados ausentes:** não serão imputados dados ausentes. A equipe envolvida na RS entrará em contato com os investigadores e patrocinadores dos estudos a fim de obter dados porventura ausentes.

15. b Racional se confirmada viabilidade de síntese

Caso seja identificada homogeneidade metodológica suficiente, será conduzida metanálise para a síntese quantitativa, dos estudos com baixo risco de viés.

Para a síntese quantitativa dos dados serão calculados os odds ratios (OR) ou risco relativo (RR) sumários com seus respectivos IC 95% para cada desfecho de interesse. Considerando a provável variabilidade entre os estudos, será aplicado o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade será avaliada pelo teste qui-quadrado de Cochran e pelos valores de I^2 com ponto de corte em 50%. Será feita análise global e por grupos de medicamentos utilizados, desfechos e desenhos dos estudos. Para todas as análises será utilizado o programa estatístico Stata versão 13.0. Para a metanálise será utilizado o comando “metan”.

Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

15. c Análises adicionais: Análise de subgrupos ou subconjuntos.

Será realizada uma análise de subgrupo considerando a influência da idade e tipo de comparadores utilizados.

15. d Descrição do racional caso síntese quantitativa não seja apropriada

Será realizada síntese qualitativa dos resultados em relação a população estudada e aos desfechos relatados. Os estudos serão agrupados de acordo com o desenho e medicação utilizada. As medidas de efeito são número de pacientes com EA em relação ao número de pacientes tratados com a medicação e classificação dos EAs. Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e gráficos.

16. Meta-Vieses (Viés de publicação, relatos seletivos)

Não se aplica

17. Avaliação Força de evidência - GRADE

Será avaliada a possibilidade de qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde pelo GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

APÊNDICE 2 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

FORMULÁRIO EXTRAÇÃO DE DADOS

TÍTULO DA PESQUISA: AVALIAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS DE ESQUEMAS TERAPÊUTICOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE MUCOSA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

AVALIADOR: _____

DATA DA AVALIAÇÃO: ____ / ____ / ____

PARECER:

- Aprovado
- Reprovado. Porquê: _____
- Necessita contactar o autor para obter mais dados. Quais:

1. FORMA DE “RECUPERAÇÃO” DO ARTIGO:

() busca eletrônica. () referência cruzada. () Contato com o autor

2. DATA DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO: DD/MM/AAAA

3. TÍTULO DO ARTIGO: _____

4. AUTOR (ES): _____

5. DOI: _____ (campo alfa-numérico)

6. REFERÊNCIA COMPLETA: _____

7. RESUMO:

8. OBJETIVO DO ESTUDO:

9. TIPO DE ESTUDO:

- Relato de caso
- Série de casos
- Caso controle
- Ensaio clínico randomizado
- Ensaio clínico NÃO randomizado
- Coorte.
- Outro. Qual? _____

10. TIPO DE PUBLICAÇÃO:

- Artigo na íntegra
- Resumo de congresso
- Dissertação
- Tese
- Clinical Trials
- ReBEC
- Outros. Quais: _____

11. LOCALIZAÇÃO (CIDADE/ HOSPITAL): _____

12. LOCALIDADE (País): (Fonte:

<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-leish-informe-epi-das-americas.pdf>)

- | | | | |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
| <input type="checkbox"/> | Brasil | <input type="checkbox"/> | Argentina |
| <input type="checkbox"/> | Suriname | <input type="checkbox"/> | Colômbia |
| <input type="checkbox"/> | Paraguai | <input type="checkbox"/> | Equador |
| <input type="checkbox"/> | Honduras | <input type="checkbox"/> | El Salvador |
| <input type="checkbox"/> | Costa Rica | <input type="checkbox"/> | Nicarágua |
| <input type="checkbox"/> | Guiana Francesa | <input type="checkbox"/> | Guatemala |
| <input type="checkbox"/> | Guiana | <input type="checkbox"/> | Belize |
| <input type="checkbox"/> | Bolívia | <input type="checkbox"/> | Panamá |
| <input type="checkbox"/> | Chile | <input type="checkbox"/> | Peru |
| <input type="checkbox"/> | Venezuela | <input type="checkbox"/> | México |
| | | <input type="checkbox"/> | Outro |

13. PERÍODO DO ESTUDO: DD/MM/AAAA ATÉ DD/MM/AAAA

14. NÚMERO TOTAL DE PARTICIPANTES INCLUÍDOS: _____

15. INFORMAÇÃO SOBRE OS PARTICIPANTES:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO _____
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO _____

16. IDADE – FAIXA ETÁRIA

- (.) Não especificado
- (.) < 5 anos
- (.) = ou > 5 anos e < 10 anos
- (.) = ou > 10 anos e < 20 anos
- (.) = ou > 20 anos e < 30 anos
- (.) = ou > 30 anos e < 40 anos
- (.) = ou > 40 anos e < 50 anos
- (.) = ou > 50 anos e < 60 anos
- (.) = ou > 60 anos e < 70 anos
- (.) > 70 anos

17. IDADE MÉDIA: _____ anos

18. MEDIANA DAS IDADES ESTÁ DISPONÍVEL?

(.) SIM (.) NÃO

Se sim, informar: _____ em anos

19. GÊNERO: [.] masc. % [.] feminino %

20. FORMA DA LEISHMANIOSE:

- (.) Mucosa
- (.) Cutâneo-Mucosa

21. NÚMERO DE SÍTIOS ACOMETIDOS: _____

22. LOCAL DA LESÃO MUCOSA (Poderá marcar mais de uma opção):

- Nasal.
- Orofaringe
- Palato
- Lábio
- Língua
- Laringe
- Faringe
- Traqueia
- Árvore respiratória superior
- Outro. Especifique: _____

23. HOVE ACOMETIMENTO DE LARINGE? (.) SIM. (.) NÃO**24. SE COMPROMETIMENTO DE LARINGE. FEZ USO PROFILÁTICO DE CORTICOIDE? (.) SIM. (.) NÃO****25. DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE MUCOSA**

(Pode marcar mais de uma opção)

- Critério Clínico e epidemiológico
- Exame Sorológico
- Exame Intradermorreação de Montenegro = teste cutâneo com Leishmanina.
- Exame molecular (PCR)
- Exame Anatomo-patológico

26. DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE MUCOSA FOI FEITO POR MEDICO OTORRINO?

- SIM (.) NÃO

27. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA LEISHMANIOSE MUCOSA FOI FEITO COM O AUXÍLIO DE QUAIS EXAMES?

NASOFIBROSCOPIA	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
OROFARINGOSCOPIA	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
LARINGOSCOPIA	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
VIDEO-LARINGOSCOPIA	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
RINOSCOPIA ANTERIOR	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO
OROSCOPIA	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO

28. NÚMERO DE INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS ESTUDADAS:

29. NOME DAS INTERVENÇÕES: (PODE MARCAR MAIS QUE UMA)

- Antimoniato de Meglimina (Glucantime®)
- Stibogluconato de Sódio (Pentosam®)
- Stibogluconato de Sódio
- pentoxifilina + Antimoniato de meglumina
- Isetionato de Pentamidina
- Anfotericina B lipossomal (Ambisome®)
- Amphocil (ABCD, **anfotericina B** complexo de sulfato de colesteryl,
- Abelcet (ABLC, complexo lipídico de **anfotericina B**)
- Desoxicolato de anfotericina B (Fungizone®)
- Miltefosina
- Outro _____

30. NOME DA INTERVENÇÃO:

Intervenção 1: _____

Intervenção 2: _____

Intervenção 3: _____

Intervenção 4: _____

**31. INFORMAÇÃO DETALHADA SOBRE A INTERVENÇÃO (REPETIR
31.1 INTERVENÇÃO PARA QUANTAS INTERVENÇÕES FOREM)**

31.1 INTERVENÇÃO 1: _____

Número de participantes por braço de intervenção - [.]
participantes

Via de administração:

- (.) Intramuscular
- (.) endovenoso
- (.) via oral
- (.) Tópica
- (.) Intralesional
- (.) local

Dosagem: _____

Duração do tratamento [.] em dias.

Total dose [.]

Algum participante interrompeu tto por EA? (.) Sim ou (.) Não

Quantos Participantes Interromperam tto devido EA, e mudaram o esquema terapêutico: _____

Quantos Participantes Interromperam tto devido EA, e concluíram o tto após interrupção temporária: _____

Quantos participantes abandonaram o tto? _____

32. DESFECHOS AVALIADOS: (DESCRIÇÃO)

33. EVENTOS ADVERSOS RELATADOS:**INTERVENÇÃO 1 : (REPETIR PARA QUANTAS INTERVENÇÕES HOUVER)****33.1 NOME DA INTERVENÇÃO: _____****33.2 HOUVE EVENTO ADVERSO GRAVE (EAG)? (.) SIM. (.) NÃO****33.2.1 SE SIM, PREENCHER TABELA EAG ABAIXO**

NOME DO EA	Porque é EAG? 1. óbito 2. ameaça à vida 3. incapacidade/invalidez persistente ou significativa; 4. exige internação hospitalar ou prolonga internação; 5. anomalia congênita ou defeito de nascimento; 6. qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento 7. evento clinicamente significante. Deixar campo para desconhecido	QUAL A FREQUENCIA FOI RELATADA (%) Usar XX . XX% Usar 00 para desconhecido	CONDUTA 1. Suspensão temporaria da medicação 2. Suspensão definitiva 3. Informação ausente	O EA RESOLVEU? 1. Sim 2. Não 3. Sim, com sequela 4. Informação ausente	Tempo para regredir ou finalizar o EA (em dias) Usar 00 para desconhecido

33.3 HOUVE EVENTO ADVERSO NÃO GRAVES? (.) SIM. (.) NÃO

33.4 SE SIM, PENCHER TABELA ABAIXO

<u>Alterações clínicas</u>	QUAL FREQUENCIA RELATADA (%) Usar XX . XX% Usar 00 para desconhecido	A FOI	Grau tabela de toxicidade OMS 1. (leve 2. moderado, 3. severo, 4. comprometimento completo 5. não especificado 6. não alicável) Deixar campo para desconhecido	CONDUTA 1. Suspensao definitiva 2. Suspenão temporaria da medicação 3. Informação ausente	O EA RESOLVEU? 1. Sim 2. Não 3. Sim, com sequela 4. informação ausente	Tempo para regredir ou finalizar o EA (em dias) Usar 00 para desconhecido
() Dor de cabeça						
() Nausea						
() Mialgia						
() Artralgia						
() Febre						
() Anorexia						
() Tontura						
() Eritema - urticária						

() Eritema - tipo farmacodermia local					
() Eritema - reação tipo farmacodermia generalizada					
() Eritema - formação de abscesso no local da injeção					
() Hipotermia					
() Dor abdominal					
() Rubor facial					
() plenitude gástrica					
() alteração do paladar					
() Vômito					
() Diarreia					
() tremor					
() Calafrio					
() epigastria					
() fraqueza					

() palpitação					
() insônia					
() nervosismo					
() Insuficiência renal aguda					
() edema no local da injeção					
() Edema laríngeo (24 a 72h pós tratamento)					
() Cianose					
() hipotensão					
() óbito					
() reação no local da (dor, endureção, abscesso)					
() hipoglicemia					
() hiperglicemia					
() diabetes mellitus					
() Choque anafilático					

() outro Qual? _____					
() outro Qual? _____					
() outro Qual? _____					

<u>Alterações laboratoriais</u>	QUAL FREQUENCIA FOI RELATADA (%) Usar XX.XX% Usar 00 para desconhecido	Grau tabela de toxicidade OMS 7. (leve 8. moderado, 9. severo, 10. comprometimento completo 11. não especificado 12. não alicável) Deixar campo para desconhecido	CONDUTA 4. Suspensão definitiva 5. Suspensão temporária da medicação Informação ausente	O EA RESOLVEU? 5. Sim 6. Não 7. Sim, com sequela informação ausente	Tempo para regredir ou finalizar o EA (em dias) Usar 00 para desconhecido
(.) Elevação de ALT					
(.) Elevação de AST					
() Elevação de Amilase					
(.) Elevação de Lipase					
(.) anemia					
(.) Hipomagnesemia					
(.) Hipocalemia					
() Hipoglicemia					
() Hiperglicemia					
(.) Elevação de ureia					
(.) Elevação de bilirrubina					

(.) Elevação de GGT					
(.) Elevação de fosfatase alcalina					
(.) Elevação de Creatinina					
(.) leucopenia					
(.) trombocitopenia					
(.) Alteração ECG - Especifique _____ (Arritmia, alargamento QT, inversão onda T, aumento amplitude onda P)					
outro Qual? _____					
outro Qual? _____					

outro Qual? _____					
outro Qual? _____					

34. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

- DIFERENÇA DE MÉDIA
- FEZ ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR (*INTENTION TO TREAT*)
- FEZ ANÁLISE POR PROTOCOLO (*PER PROTOCOL*)
- OUTROS. QUAIS:

35. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DO ARTIGO:

Qual instrumento será utilizado para analisar a qualidade metodológica desse estudo?

- Newcastle-Ottawa para estudos observacionais (coorte e caso-controle)
- Cochrane ROB-2 para estudos do tipo ensaios clínicos randomizados.
- Briggs para estudos do tipo séries de casos.

36. CONFLITOS DE INTERESSE:

- SIM
- NÃO
- NÃO FOI ESPECIFICADO, NEM DECLARADO

37. CONCLUSÃO DO ARTIGO:

38. OUTRAS OBSERVAÇÕES:

39. CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:**CONCLUSÃO DO CONSENSO:**

a. DATA DA REUNIÃO ENTRE AVALIADORES: DD/MM/AAAA

b. HOVE CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:

SIM

NÃO FONTES DE DISCORDÂNCIA