

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA- UNB
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FONOAUDIOLOGIA

LARISSA MENDES DA ROCHA CAVALHERI

**FREQUÊNCIA DE DISFAGIA E DE ALTERAÇÕES VOCAIS EM
PACIENTES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, UTILIZANDO
OS PROTOCOLOS MDADI E QVV: Uma revisão sistemática**

BRASÍLIA

2018

LARISSA MENDES DA ROCHA CAVALHERI

**FREQUÊNCIA DE DISFAGIA E DE ALTERAÇÕES VOCAIS EM
PACIENTES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, UTILIZANDO
OS PROTOCOLOS MDADI E QVV: Uma revisão sistemática**

Projeto de pesquisa para conclusão de curso apresentado para o curso de graduação de fonoaudiologia para obtenção do título de bacharel em fonoaudiologia, sob orientação da professora Dra. Cristina Lemos Barbosa Furia e coorientação Doutoranda Isabella Porto de Toledo.

Brasília

2018



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
COORDENAÇÃO DE FONOAUDIOLOGIA

ATA DA DEFESA PÚBLICA DO TCC

Aos três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e dezoito, nas dependências da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (UnB), foi instalada a sessão pública para julgamento do TCC elaborado pelo estudante do curso de Fonoaudiologia Larissa Mendes da Rocha Cavalheri, Matrícula: 14/0145184, intitulado: **Frequência de disfagia e de alterações vocais em pacientes de câncer de cabeça e pescoço, utilizando os protocolos de MDADI e QVV: Uma revisão sistemática.** Após a abertura da sessão, a professora **Cristina Lemos Barbosa Furia**, orientadora e presidente da banca julgadora, deu seguimento aos trabalhos, apresentando o examinador, a professora **Denise Lica Yoshimura Mikami**.

Foi dada a palavra ao autor, que expôs seu trabalho e, em seguida, procedeu-se à arguição e resposta do estudante. Ao final, a banca, resolveu atribuir as notas:

	Presidente	Avaliador 1	Avaliador 2	Média Final
Artigo	(4,0) 3,8	(4,0) 3,0	(4,0) /	3,4
Apresentação	(4,0) 4,0	(4,0) 4,0	(4,0) /	4,0

O restante da nota (2,0) será atribuído pelo professor da disciplina de TCC2.

7,4 (8,0)

Nada mais havendo a tratar, foi encerrada a sessão e lavrada a presente ata que será assinada por quem de direito.

Ceilândia, 03 de dezembro de 2018.

Larissa M.R. Cavalheri
Estudante: Larissa Mendes da Rocha Cavalheri

Cristina Lemos Barbosa Furia
Profa. Dra. Cristina Lemos Barbosa Furia

Denise Lica Yoshimura Mikami
Denise Lica Yoshimura Mikami

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que iluminou meu caminho durante essa caminhada. Aos meus pais, namorado e toda minha família que de forma direta e indireta me ajudaram a vencer as etapas deste desafio. À orientadora e coorientadora, pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a finalização deste trabalho de conclusão de curso (TCC).

AGRADECIMENTO

Agradeço aos meus pais por toda dedicação e investimento na minha educação pessoal e acadêmica;

Agradeço ao meu namorado por todo apoio e compreensão nas horas de ausência;

Agradeço aos meus familiares e amigos, que sempre me motivaram a seguir os meus sonhos e compreenderam as minhas horas de ausência;

Agradeço a minha orientadora Cristina Furia, companheira de caminhada ao longo do curso, pela dedicação nas orientações e ensinamentos teóricos e práticos. Posso dizer que minha formação não teria sido a mesma sem sua pessoa;

Agradeço a minha coorientadora Isabela Porto por todos os ensinamentos, paciência e dedicação na orientação desse trabalho e também em outras atividades acadêmicas;

Agradeço a minha colega e segunda revisora do estudo Gabriela Alvez, pelo companheirismo e auxílio na produção do estudo;

Agradeço a todos os professores do curso de fonoaudiologia da Universidade de Brasília, que foram essenciais na minha formação acadêmica;

Agradeço a Universidade de Brasília (UNB), por me proporcionar a realização do curso de fonoaudiologia e a estrutura necessária para que essa formação fosse concluída.

“Deixe o mundo um pouco melhor do que encontrou”.

(Robert Baden-Powell)

APRESENTAÇÃO

Inicialmente o presente trabalho consistiu em um Projeto de Iniciação Científica (PIBIC), em que foi realizada uma revisão sistemática sobre alterações de deglutição e voz em pacientes com câncer de cabeça e pescoço utilizando protocolos de qualidade de vida. O intuito da pesquisa consistiu entender melhor o impacto dessas alterações fonoaudiológicas, causadas pela doença e tratamentos oncológicos, na qualidade de vida desse grupo de pacientes. A Revisão Sistemática foi finalizada e apresentada em 2017, no 23º Congresso de Iniciação Científica da UnB e do 14º Congresso de Iniciação Científica, sendo agraciado com Menção Honrosa. Para o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), a linha de pesquisa definida era voltada para disfagia em pacientes oncológicos, coincidindo com o tema do PIBIC, devido a isso a orientadora sugeriu a utilização da revisão sistemática já finalizada como trabalho de conclusão de curso para obtenção do título em bacharel de fonoaudiologia pela estudante Larissa Mendes da Rocha Cavalheri, cursando o 7º semestre do curso de fonoaudiologia da Universidade de Brasília (UNB). A revista definida consiste na Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL), que exige formatação das referências de acordo com normas da American Medical Association (AMA), o estudo está sendo entregue no formato de artigo com as exigências propostas por ela, e a descrição das suas regras está presente no anexo C. Visando uma apresentação escrita mais estruturada e organizada, foram acrescentados elementos pré-textuais e pós-textuais, como capa, contracapa e sumário de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), já que a AMA não apresenta exigências para esses elementos.

PÁGINA DE IDENTIFICAÇÃO

FREQUÊNCIA DE DISFAGIA E DE ALTERAÇÕES VOCAIS EM PACIENTES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, UTILIZANDO OS PROTOCOLOS MDADI E QVV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FREQUENCY OF DYSPHAGIA AND VOCAL CHANGES IN HEAD AND NECK CANCER PATIENTS USING THE MDADI AND VRQOL PROTOCOLS: A SYSTEMATIC REVIEW

Título resumido: Frequência de alterações fonoaudiológicas em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática

Larissa Mendes da Rocha Cavalheri ¹, Gabriela Moutinho Alves¹, Isabella Porto de Toledo², Cristina Lemos Barbosa Furia³

¹ Graduandas em Fonoaudiologia na Universidade de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.

² Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Doutoranda em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

³ Doutora em Ciências Oncologia pela Faculdade de Medicina USP. Professora adjunta do curso de Fonoaudiologia da Universidade de Brasília. Coordenadora Ensino, Extensão e Pesquisa Unacon HUB Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Estudo realizado no Curso de Fonoaudiologia da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília – FCE/UnB – Ceilândia (DF), Brasil

Endereço para correspondência:

Larissa Mendes da Rocha Cavalheri

Campus Universitário- Centro Metropolitano, Ceilândia Sul. Brasília- DF. CEP: 72220-275

E-mail: larimendes23.LM@gmail.com

Conflitos de interesse: não há.

Fonte financiadora: financiamento próprio.

Autoria:

1. Concepção e delineamento do estudo: autores CLBF e IPT.

2. Coleta, análise e interpretação dos dados: autores LMRC, GMA, IPT E CLBF.

3. Redação ou revisão do artigo de forma intelectualmente importante: LMRC, GMA, IPT e CRBF.

4. Aprovação final da versão a ser publicada: autora IPT e CLBF.

Carta de Submissão

Brasília, 23 de novembro de 2018.

Profa. Dra. Shirley Shizue Nagata Pignatari

Editora Elsevier

Revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL)

Ref.: Submissão de artigo original

Estamos submetendo o artigo original intitulado “FREQUÊNCIA DE DISFAGIA E DE ALTERAÇÕES VOCAIS EM PACIENTES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, UTILIZANDO OS PROTOCOLOS MDADI E QVV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA” para apreciação e possível publicação na revista **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL)**. Afirmamos que o artigo enviado não foi publicado anteriormente e nem está sendo considerado para publicação em outro periódico.

Atenciosamente,

Larissa Mendes da Rocha Cavalheri

Gabriela Moutinho Alves

Isabela Porto Toledo

Cristina Lemos Barbosa Furia.

Permissão para Reprodução de Material

Brasília, 23 de novembro de 2018.

Permissão para Reprodução de Material

Encaminhamos o artigo “FREQUÊNCIA DE DISFAGIA E DE ALTERAÇÕES VOCAIS EM PACIENTES DE CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO, UTILIZANDO OS PROTOCOLOS MDADI E QVV: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA”, de autoria de Larissa Mendes da Rocha Cavalheri, Gabriela Moutinho Alves, Isabela Porto Toledo e Cristina Lemos Barbosa Furia para análise do Corpo Editorial e possível publicação na Revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL). Declaramos que todos os autores participaram suficientemente do trabalho para tornar pública sua responsabilidade sobre o seu conteúdo e que não houve conflitos de interesse entre eles quanto à autorização para sua reprodução. O manuscrito representa um trabalho original, que não foi publicado e nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, impresso ou eletrônico, quer em parte ou na íntegra. Declaramos ainda que o artigo cumpre as normas para publicação, as quais foram lidas e acatadas por todos os autores. Em caso de aceitação do artigo para publicação na Revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL), concordamos que os direitos autorais a ele referentes serão de propriedade exclusiva da revista, sendo a nós vedada sua reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização dos editores da Revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL). Colocamo-nos à disposição para qualquer esclarecimento que seja necessário.

Larissa Mendes da Rocha Cavalheri

Gabriela Moutinho Alvez

Isabela Porto Toledo

Cristina Lemos Barbosa Furia.

Sumário

Introdução.....	14
Método.....	16
Protocolo.....	16
Critérios de elegibilidade.....	16
Inclusão.....	16
Exclusão.....	16
Fontes de informações.....	16
Gerenciamento de referências.....	17
Seleção dos estudos.....	17
Processo de coleta de dados e itens de dados.....	17
Risco de viés.....	17
Síntese de medidas.....	18
Síntese dos resultados.....	18
Resultados.....	19
Seleção do estudo.....	19
Características do estudo.....	19
Resultados individuais dos estudos.....	20
Questionário MDADI.....	20
Questionário QVV (V-RQOL).....	21
Síntese dos resultados.....	22
Risco de viés.....	22
Discussão.....	24
Conclusão.....	27
Referências.....	28
Apêndice A- Busca nas bases de dados.....	30
Apêndice B- Tabela de artigos excluídos.....	32
Apêndice C- Tabela de artigos excluídos literatura cinzenta.....	34
Apêndice D- Tabela risco de viés.....	36
Apêndice E- Fluxograma.....	37
Anexo A- Questionário MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI).....	38
Anexo B- Questionário de Qualidade de vida em voz (QVV).....	40
Anexo C- Guia para autores 2015 da Revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL).....	42

Frequência de disfagia e de alterações vocais em pacientes de câncer de cabeça e pescoço, utilizando os protocolos de MDADI e QVV: Uma revisão sistemática

Frequency of dysphagia and vocal changes in head and neck cancer patients using the MDADI and VRQOL protocols: A systematic review

Resumo

Introdução: O tratamento oncológico para o câncer de cabeça e pescoço (CCP) pode comprometer certas regiões e acarretar sequelas afetando o desempenho das funções do sistema estomatognático, como a mastigação, deglutição e fonoarticulação. **Objetivo:** A partir da análise de estudos que utilizaram os questionários *MD Anderson Dysphagia Inventory* (MDADI) e o Protocolo de Qualidade de Vida e Voz (QVV), a revisão sistemática visa identificar alterações de deglutição e voz decorrentes do tratamento; suas consequências na qualidade de vida dos pacientes; e a frequência dessas alterações. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática seguindo o *checklist of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). A busca foi feita em 5 bases de dados e 3 bases de literatura cinzenta. Como critério de inclusão foram selecionados somente os estudos que apresentaram questionários MDADI e/ou QVV para avaliar a qualidade de vida de pacientes com CCP, idade acima dos 18 anos, pacientes que estejam ou já passaram pelo tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia; estudos de carácter observacional. Como critérios de exclusão estudos que não utilizem o MDADI e/ou QVV; publicações nas quais os questionários não avaliaram quantitativamente as complicações de deglutição e voz, e o impacto desta na qualidade de vida; estudos do tipo revisão, carta, capítulos de livro, relato/série de caso. **Resultados:** Observou-se nos 12 estudos incluídos, que as pontuações encontradas com o MDADI tiveram valores rebaixados, com média entre 60 a 85 pontos (normalidade=100). Nos estudos que utilizaram a avaliação de qualidade de vida e voz, com o QVV, foi observado resultado similar ao questionário de deglutição, com valores variando entre 60 e 75 (normalidade=100). **Conclusão:** Os resultados encontrados sugeriram que alterações de deglutição e voz trazem impacto negativo na qualidade de vida de pacientes com CCP, que passaram por algum tratamento oncológico.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço. Deglutição. Qualidade de vida em voz. MDADI. QVV.

Abstract

Introduction: Oncologic treatment for head and neck cancer (HNC) can compromise certain regions and cause sequel affecting the performance of stomatognathic system functions such as chewing, swallowing and phonoarticulatory. Objective: From the analysis of studies using the MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) and the Voice Related Quality of life (VR-QoL), the systematic review aims to identify changes in swallowing and voice arising from the treatment; their consequences on patient's quality of life; and the frequency of such changes. **Methodology:** A systematic review was performed following the checklist of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA). The search was done in 5 databases and 3 gray literature databases. As inclusion criterion, only those studies that presented MDADI and / or VR-QoL questionnaires were selected to evaluate the quality of life of patients with HNC, older than 18 years, patients who are or have undergone radiotherapy and / or chemotherapy treatment; observational studies. As exclusion criteria studies that do not use MDADI and / or VR-QoL; publications in which the questionnaires did not quantify the swallowing complications and voice, and their impact on quality of life; studies of type review, letter, book chapters, case report / case series. **Results:** It was observed in the 12 studies included, as scores found with MDADI had lowered values, with a mean between 60 and 85 points (normality = 100). In the studies that used a quality of life and voice evaluation with VR-QoL, a similar result was observed to the swallowing questionnaire, with values ranging from 60 to 75 (normality = 100). **Conclusion:** The results suggest that swallowing and voice changes have a negative impact on the quality of life of patients with HNC who undergo some cancer treatment.

Key words: Head and neck cancer. Swallowing. Quality of life in voice. MDADI. VR-QoL.

Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil 5 % dos diagnósticos de câncer são em região de cabeça e pescoço, sendo em laringe o segundo tipo mais frequente nos homens brasileiros, perdendo apenas para o câncer de próstata. Para o Brasil, estimam-se 6.390 casos novos de câncer de laringe em homens e 1.280 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019, sendo um risco estimado de 6,17 casos a cada 100 mil homens, e 1,20 casos a cada 100 mil mulheres. Já para o câncer de cavidade oral é estimado para esse mesmo período 11.200 casos em homens e 3.500 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens; e 3,28 para cada 100 mil mulheres, sendo o 12º mais frequente entre todos os cânceres¹.

O tratamento de câncer de cabeça e pescoço (CCP) é realizado por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia dependendo da localização, tamanho, ressecabilidade do tumor ou viabilidade de abordagens que visem a preservação de órgãos. De forma geral, há três abordagens principais ao tratamento inicial da doença localmente avançada: quimiorradioterapia utilizando a platina associada à cirurgia para doença residual; cirurgia com esvaziamento cervical e reconstrução, seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante dependendo da presença de fatores de risco adversos; ou ainda quimioterapia de indução seguida de quimiorradioterapia definitiva e/ou cirurgia².

A principal opção de tratamento para doença primária, secundária e recorrente é a cirurgia, porém em algumas situações não é possível já que envolve estruturas vitais, diminuindo a sobrevida do paciente. Contudo, a obtenção de margens negativas pode levar a importantes disfunções em áreas como mastigação, deglutição e fala, afetando adversamente a qualidade de vida do paciente. Assim, radioterapia e quimioterapia surgem como alternativas para os pacientes com carcinomas avançados de cabeça e pescoço². As estruturas que constituem a cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe são fundamentais para o desempenho de funções básicas da mastigação, deglutição e fonarticulação. As cirurgias que comprometem estas regiões podem acarretar sequelas temporárias e/ou permanentes, em maior ou menor grau, principalmente em relação à alimentação por via oral, voz e inteligibilidade de fala, sendo considerada pelos pacientes uma das sequelas mais importantes do ponto de vista funcional, estético e social^{3,4}.

As dificuldades de deglutição e as alterações de voz têm um forte impacto na qualidade de vida (QV) relacionada à saúde do indivíduo. A QV engloba a saúde física,

estado psicológico, nível de independência, relacionamento social e as relações com característica do meio em que indivíduo está inserido. Ela pode ser gravemente afetada pelo CCP e seu tratamento, uma vez que as interações sociais e emocionais estão intimamente ligadas à integridade estrutural e funcional dos órgãos envolvidos. Dor/ desconforto, ansiedade e depressão são relatadas frequentemente por pacientes recém-diagnosticados para CCP⁵.

A utilização de questionários específicos para avaliar a QV de pacientes tratados do CCP é considerada eficaz na avaliação do impacto da doença nos indivíduos afetados. Estudos prévios têm mostrado que a avaliação do ponto de vista do próprio paciente pode complementar, ou até mesmo diferir, dos achados de exames objetivos, e contribuir para um melhor entendimento do impacto da doença e de seu tratamento na vida dos indivíduos⁶.

Os questionários específicos sobre a qualidade de vida na deglutição mais utilizados são MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI), o Quality of life in Swallowing Disorders – SWAL-QOL e SWAL care.⁷. E para avaliar o impacto da disfonia na qualidade de vida dos indivíduos foram validados para o português os questionários Voice-Related Quality of Life - Qualidade de Vida em Voz (QVV), o Voice Activity and Participation Profile- Perfil de Participação e Atividades Vocais (PPAV) e o Voice Handicap Index - Índice de Desvantagem Vocal (IDV)⁸.

O questionário de disfagia M.D. Anderson é composto por 20 questões, divididas em domínio global(1), domínio físico (8), domínio emocional(6) e funcional (6). Sua pontuação varia de 0 a 100. Quanto menor a pontuação mais comprometida está a QV do indivíduo⁹. O questionário de Qualidade de Vida em Voz (QVV) é o mais utilizado para avaliar alterações vocais. Contém 10 questões com 2 domínios, sócio emocional e funcionamento físico, com escore máximo de 100, quanto maior o valor melhor a QV¹⁰.

O objetivo do estudo é responder a seguinte pergunta “Qual é a frequência de disfagia e alterações vocais em pacientes de câncer de cabeça e pescoço tratados por cirurgia, radioterapia e/ou quimioterapia, utilizando os protocolos “qualidade de vida e disfagia (MDADI) e/ou “qualidade de vida e voz (QVV)”?

Método

Protocolo.

A revisão sistemática foi elaborada seguindo o “*checklist of Preferred Reporting items for Systematic Reviews and Meta-analysis*” (PRISMA)¹¹.

Critérios de elegibilidade.

Inclusão. Como critério de inclusão foram selecionados estudos que apresentam os questionários MDADI ou QVV ou ambos, avaliando qualidade de vida em complicações de voz e deglutição de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. A faixa etária alvo foi acima dos 18 anos, e que estejam realizando ou já passaram pelo tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia; e estudos de carácter observacional. Não foi limitado na busca o período de publicação ou a língua.

Exclusão. Os critérios de exclusão utilizados foram os seguintes: (1) Estudos que não utilizaram os protocolos MDADI ou QVV; (2) Estudos que não relataram dados de qualidade de vida em pacientes com CCP; (3) Estudos que não apresentaram resultados para alteração vocal ou disfagia; (4) Estudos que apresentaram outras alterações diferentes das vocais ou de disfagia; (5) Estudos que não apresentem dados quantitativos dos resultados dos questionários; (6) Revisões, cartas, resumos de congresso, opiniões pessoais, relatos de caso, e estudos experimentais.

Fontes de informações. Foram selecionados e adaptadas combinações de cruzamentos de palavras adequadas para as 5 bases de dados utilizadas: PubMed, SCOPUS, Web of Science, LILACS, SpeechBITE. Adicionalmente, foi realizada uma busca na literatura cinzenta utilizando as seguintes bases: Google Acadêmico, OpenGrey e ProQuest. Foi utilizado variações dos unitermos: “Head and Neck Neoplasms”, “oral neoplasms”, “swallowing quality of life”, “dysphagia inventory”, “voice-related quality of life nos bancos de dados”. A estratégia de busca completa para todas as bases de dados encontra-se no Apêndice 1. A pesquisa no banco de dados foi realizada em 24 de abril de 2017, sendo atualizada no dia 12 de fevereiro de 2018 utilizando as mesmas combinações de cruzamentos de palavras adequadas para as 5 bases de dados usadas.

Gerenciamento de referências. As referências foram gerenciadas e as duplicatas removidas usando o software do gerenciador de referências (EndNote® X7 Thomson Reuters, Philadelphia, PA). A leitura de títulos e resumos foi realizada através do software Rayyan (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar)¹².

Seleção dos estudos. A seleção dos estudos finais ocorreu através de um processo de 2 fases. Na fase 1, 2 revisores (L.M.R.C., G.M.A) avaliaram de forma independente os títulos e resumos de todas as citações encontradas nos bancos de dados. Foram descartados quaisquer estudos que não aderissem aos critérios de inclusão. Na fase 2, foi avaliado de forma independente o texto completo dos estudos selecionados após a fase 1. Nessa fase foram aplicados os mesmos critérios de seleção dos artigos para confirmar sua elegibilidade. Conflitos de escolha foram resolvidos em qualquer fase por meio de discussão e acordo mútuo. O terceiro revisor (I.P.T.) esteve envolvido quando necessário para tomar uma decisão final.

Processo de coleta de dados e itens de dados. O processo de coleta de dados foi realizado pelo primeiro revisor (L.M.R.C) sendo verificada todas as informações para confirmar a integridade dos dados encontrados pelo segundo e terceiro revisores (G.M.A, I.P.T.). De todos os estudos incluídos foram gravados o autor, ano de publicação, país, revista que publicou o estudo, tamanho da amostra, gênero, média de idade do grupo de estudo, topografia, estadiamento, tipo de tratamento e resultados dos escores dos protocolos de qualidade de vida MDADI e QVV.

Risco de viés. Risco de Viés dos estudos incluídos foi (n=12) avaliado através da ferramenta “Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) critical appraisal tools”¹³. O risco de viés foi caracterizado como alto quando os estudos tiveram pontuação igual ou menor a 49% para respostas “Yes” (Sim); Moderado quando a pontuação ficou entre 50% a 69% de respostas “Yes”; e baixo quando a pontuação foi igual ou maior a 70% de respostas “Yes”. A 3ª (I.P.T) e 4ª (C.L.B.F) revisoras foram as responsáveis pela definição final do risco de viés dos estudos selecionados para a revisão.

Síntese de medidas. Foi considerado como resultado principal dos estudos a partir da aplicação dos questionários MDADI e QVV, medidas do tipo contínua, média com desvio padrão (DS).

Síntese dos resultados. Uma meta-análise foi planejada entre os estudos que apresentassem dados de média e DS para os resultados dos questionários MDADI e QVV na população alvo e controle. O cálculo da Meta-análise será realizado com o auxílio do software *MedCalc Statistical Software version 14.8.1* (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Resultados

Seleção do estudo. Foram identificados 881 artigos em todos os 5 bancos de dados utilizados. As duplicatas foram removidas e 590 referências foram obtidas. Além disso, foram identificados 58 estudos no Proquest, 17 no Google Acadêmico e 2 no OpenGrey. Após a leitura do título e resumo foram adquiridos 94 estudos de potencial para a fase 2. Posteriormente foram excluídos 82 estudos por vários motivos, e ao final foram incluídos apenas 12 artigos na síntese qualitativa. A busca foi atualizada no dia 12 de fevereiro de 2018 identificando 31 artigos nos mesmos bancos de dados utilizados anteriormente, sendo limitada a data da busca para o período após a realização da primeira pesquisa. Nenhum dos estudos encontrados na nova busca foi incluindo na revisão. Todos os estudos foram inicialmente identificados por busca eletrônica.

Características do estudo. Entre os 12 estudos selecionados, a idade dos participantes variou de 50 a 70 anos¹⁴⁻¹⁶. O tamanho das amostras variou de 20 a 230 participantes^{16,17}. Os 12 estudos apresentaram predominância do sexo masculino nos grupos avaliados, com 779 homens e 222 mulheres sendo que as topografias mais presentes nos artigos foram cavidade oral e orofaringe, seguidas de laringe e hipofaringe, e todos os artigos apresentaram os estadiamentos T1-T2 e T3-T4. Os critérios utilizados para classificação do estudo foi conter os questionários de qualidade de vida e deglutição MDADI e/ou qualidade de vida e voz QVV. Dos estudos selecionados, 8 apresentaram resultados indicando redução da qualidade de vida do paciente com CCP por alterações de deglutição, e 5 estudos mostraram piora da qualidade de vida por conta de alterações vocais. Dos estudos incluídos, 7 avaliaram a qualidade de vida em deglutição do paciente com CCP, utilizando o questionário MDADI^{9,17-22}. Foram 4 estudos que analisaram a qualidade de vida em voz, utilizando o questionário QVV^{5,14-16}. Apenas 1 estudo englobou a análise da qualidade de vida em voz e em deglutição, com a utilização dos dois questionários MDADI e QVV²³.

Resultados individuais dos estudos.

Questionário MDADI O questionário MD Anderson Dysphagia Inventory foi desenvolvido e validado na língua inglesa em 2001 por Chen¹⁹ et al. Nos últimos anos o MDADI foi validado para outras línguas, como para o português brasileiro em 2012, por Guedes⁹ et al; para a versão sueca por Carlsson¹⁷ et al (2011), e para a versão dinamarquesa por Hajdú²¹ et al (2017).

O estudo de Chen¹⁹ et al (2001) para o desenvolvimento e validação do questionário de qualidade de vida de deglutição, apresentou resultados consideravelmente baixos, com o domínio global, 69,20, emocional 73,70, funcional 74,40 e físico 68,60. O estudo de Carlsson¹⁷ et al (2011), para validação do questionário MDADI sueco, avaliou a QV de pacientes com CCP e distúrbios neurológicos, comparando com grupo controle. Os indivíduos com CCP tiveram escore rebaixado, entretanto um pouco melhor que os pacientes com disfagia neurológica. Os domínios global e físico apresentando resultados mais baixos. O escore para o domínio global foi de 63,50, domínio físico 59,80, emocional 74,00, funcional 70,20 e o escore total 66,90.

O estudo de Wilson²² et al (2011), avaliou a perspectiva do paciente quanto ao tempo e gravidade da disfagia após o tratamento de CCP. Obteve escores do MDADI significativamente menores após 3 meses com valores de escore total 65,00, seis meses após o tratamento 67,10, e doze meses depois do tratamento 68,2. Foi possível observar o ajuste da disfagia em um período maior que 12 meses para a maioria dos pacientes. Indivíduos tratados apenas com radioterapia de 50Gy relataram significativamente menos quadros de disfagia, quando comparados aos indivíduos que receberam uma dose maior, ou quimiorradiação associada. O estudo de Guedes⁹ et al (2012) para validação do questionário M.D. Anderson dysphagia inventory para pacientes tratados de CCP no Brasil, dividiu os pacientes de acordo com estadiamento. O grupo T1-T2 apresentou desempenho um pouco melhor que o grupo T3-T4. O escore dos pacientes com T1-T2 foi de 83,00 no domínio global, 77,14 no físico, 88,45 emocional, 90,40 funcional e escore total 84,85. O grupo T3-T4 expressaram pontuação para o domínio global de 75,62, domínio físico 72,84, emocional 85,62 e funcional 86,56 e pontuação total de 80,97. Diferente do artigo de Florie²⁰ et al (2015), que consiste em um estudo observacional transversal, que apresentou um escore médio total de 61,00 do MDADI, sendo que durante a realização do exame de endoscopia por fibra óptica apenas 22 pacientes, dos 60 que responderam o MDADI, conseguiram engolir as 3 consistências. O estudo de Shuman²³ et al (2016) avaliou a qualidade de vida em relação a

deglutição e voz comparando com as modalidades de tratamento. Os resultados expressados pelo estudo descreve que a QV foi afetada de qualquer forma com escore 68,90 no domínio global, 78,0 para emocional, 94,30 funcional e 62,20 físico, porém com resultado pior na modalidade cirúrgica, envolvendo a retirada de estruturas. O estudo de Andrade¹⁸ et al (2016), analisou a associação entre os resultados do questionário MDADI com os resultados da avaliação videofluoroscópica da deglutição (estase, penetração e aspiração) em pacientes submetidos ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço, apresentando um escore total de 63,36. Já a tradução e validação do MDADI para dinamarquês, de Hajdú²¹ et al (2017) contou com uma amostra final de teste-reteste de 48 pacientes, com idade média de 67 anos. A média do escore do domínio global foi 74,55, domínio físico 76,30, emocional 80,42, funcional 83,04 e escore total 79,42. A amostra de reteste teve um valor melhor, com escore total de 80,56.

Questionário QVV (V-RQOL). O questionário V-RQOL foi desenvolvido e validado em 1999 por Hogikyan²⁴ et al para a língua inglesa. Com o passar do tempo o QVV foi validado para o português brasileiro por Gasparini¹⁰ et al, com o nome ficando questionário de qualidade de vida em voz (QVV). Em 2008, Deshpande¹⁴ et al validaram a versão indiana do protocolo, traduzindo-o para as línguas locais hindi e marathi.

O estudo de Fung¹⁵ et al (2005), observou a qualidade vocal e a deglutição de pacientes com câncer de laringe avançado, e obteve resultado total de 75,30, com o domínio físico 72,4, e o sócio emocional 79,60. Um terceiro estudo por Deshpande¹⁴ et al (2008), testou a validade e confiabilidade do questionário VR-QOL em pacientes indianos submetidos à laringectomia total e punção traqueoesofágica primária. A pesquisa apresentou em 2 domínios do protocolo (QVV) escores mais baixos que o artigo anterior comparando com os pacientes com prótese traqueoesofágica, em que os valores consistiram em 81,25 para o domínio sócio emocional, 75,00 no físico funcional e 76,25 QVV-total=76,25. Entretanto, no estudo de Rossi⁵ et al (2014), que avaliou a qualidade de voz e vida de pacientes tratados de câncer avançado de laringe e correlacionou com as modalidades de tratamento utilizadas. A pesquisa observou que os pacientes com prótese traqueoesofágica apresentam melhor QV e voz que os pacientes laringectomizados totais, que foi expressado pelos escores do QVV. Os resultados dos pacientes sem voz, laringectomizados totais sem prótese, apresentou escore de 41,63 no domínio sócio emocional, 48,13 no físico funcional e 43,45 no escore total QVV, sendo que o resultado dos pacientes com prótese traqueoesofágica consistiu em 73,73 para o

domínio sócio emocional, 84,38 no físico funcional e 78,0 no valor total do QVV. Estudo de Miyoshi¹⁶ et al(2015), avaliou 20 pacientes do sexo masculino com prótese traque esofágica, após realização de laringectomia total. Esses indivíduos foram submetidos a um teste de função fonatória com 3 questionários, entre eles estava o QVV, que apresentou escores com resultados mais baixos, com o valor da média total 62,25, o domínios sócio emocional com 62,84 de escore, e o físico funcional 61,06. O estudo de Shuman²³ et al (2016), avaliou qual modalidade de tratamento impacta mais a QV em voz e deglutição do paciente com CCP.

Os resultados expressado pelo estudo no escore total foi 70,00, com o domínio físico 66,9 e o social 74,70.

Síntese dos resultados. No decorrer da revisão, foi realizado um levantamento da frequência de disfagia e alterações vocais em pacientes de câncer de cabeça e pescoço, decorrentes do tratamento cirúrgico, radioterápico e/ ou quimioterápico, que tem consequências na qualidade de vida, utilizando os protocolos MDADI e QVV. Observou-se nos 12 estudos incluídos, que 7 apresentaram resultados do questionário MDADI, com pontuações rebaixada, apresentando média entre 60 a 85 pontos (normalidade=100), com o domínio global apresentando as menores pontuações. Avaliação de qualidade de vida e voz, com o QVV, foi observado em 5 estudos, com resultados também rebaixados, variando entre 60 e 75 (normalidade=100), sendo que pacientes laringectomizados tiveram valores mais baixos que os pacientes que passaram apenas por tratamento clínico. Os estudos analisados confirmaram a alta possibilidade da presença de alterações vocais e disfagia em pacientes de CCP, ocasionados pela doença e seus tratamentos. Os questionários específicos de qualidade de vida utilizados, possibilitaram uma melhor visão do impacto dessas alterações na QV desses indivíduos, constatando a eficácia desses protocolos, que complementam e diferenciam os exames objetivos, possibilitando melhor acompanhamento e uma abordagem mais clara no tratamento para reverter e/ou amenizar essas sequelas que interferem no cotidiano desses indivíduos

Risco de viés. Dos 12 artigos analisados 9 apresentaram baixo risco de viés, que ficaram com os escores entre 70% a 90%^{5,9,14-20}. Os outros 3 estudos, tiveram um risco moderado de viés, com escores de 60% e 65%^{5, 21-23}. A questão 3 (“Os fatores de confundimento foram identificados e as estratégias para lidar com eles expostas?”) foi a que mais apresentou a resposta N, sendo que os doze estudos analisados apresentaram resultado negativo. Isso é um risco de viés importante pois os artigos não consideraram fatores de confundimento que

podem influenciar nos resultados finais, como pacientes com histórico depressivo entre outros. A questão 6 (“Ocorreu acompanhamento (follow-up) da amostra por tempo suficiente?”) expressou 9 resultados negativos, pois poucos estudos realizaram follow-up com tempo considerado adequado. Foi considerado tempo adequado 6 meses, no mínimo, para reaplicação do questionário, sendo que estudos com follow-up antes desse tempo apresentaram resposta N. A maioria dos estudos incluídos foram respondidos não se aplica para as questões 1 (“O estudo foi baseado numa amostra randomizada ou pseudo-randomizada”) e 7 (“Os resultados de participantes que foram excluídos ou que saíram da pesquisa descritos e incluídos na análise?”).

Discussão

Nessa revisão sistemática foi investigado a redução da qualidade de vida (QV) do paciente com câncer de cabeça e pescoço (CCP), que passou por algum dos tratamentos para a doença, que podem acarretar problemas de deglutição e alterações vocais, sendo utilizado os questionários específicos de qualidade de vida MDAnderson Dysphagia Inventory (MDADI) e/ou Qualidade de Vida em Voz (QVV). Foi analisado em cada estudo selecionado os resultados apresentados pelos questionários de QV, que possibilitaram observar o impacto dos tratamentos de CCP na vida desses pacientes oncológicos. Observou-se que quanto mais avançado o estágio da doença, mais intenso tende a ser o tratamento, aumentando significativamente o risco de ocorrência de sequelas que interferem na QV do paciente².

Muitos estudos associam a ocorrência de disfagia com o declínio da QV durante o tratamento oncológico. Ela é responsável por causar limitações funcionais e sociais, deficiências nutricionais, distúrbios do humor e piora da QV. O processo de alimentação do indivíduo é substancialmente afetado, com redução da abertura de boca, também da força e amplitude dos movimentos de língua, aumento do tempo de transito oral, permanência de resíduo em região de vestíbulo e/ou orofaringe, riscos de penetração e aspiração que podem culminar em engasgos constantes de difícil recuperação⁹. A QV do paciente oncológico também é afetada por alterações vocais, afinal a voz é o principal veículo de comunicação, sendo um indicador de saúde ou doença. Os tratamentos de CCP, principalmente o câncer de laringe, geram alterações na qualidade vocal do paciente, mas o tratamento de radioterapia e quimioterapia impactam menos a QV do indivíduo que o tratamento cirúrgico. O tratamento clínico tende a gerar quadros disfônicos, com a voz rugosa, áspera e soprosa. Já a laringectomia total, remove a laringe, separa a via aérea da boca, nariz e esôfago, e impossibilita a produção da fala de forma convencional, pois as pregas vocais foram removidas, e assim o paciente tem seus hábitos, convívio e comunicação com familiares e amigos afetados, reduzindo a QV^{18,5}.

O fonoaudiólogo pode avaliar se o paciente apresenta disfagia ou alterações vocais, através do exame clínico, uma avaliação subjetiva, que o profissional examina o indivíduo, testa consistências alimentares, realiza testes vocais, e busca averiguar os sinais e sintomas descritos pelo paciente. Outra forma é a avaliação objetiva, que consiste em exames de imagem, como a videofluroscopia e videolaringoscopia, que complementam a avaliação clínica, e ajudam no fechamento de casos inconclusivos. A utilização de questionários autoaplicáveis é outro meio de avaliar o paciente captando a sua própria visão da situação.

Possibilitam uma melhor percepção do impacto dessas alterações na QV desses indivíduos, complementando e diferenciando os exames objetivos. O questionário Qualidade de Vida em Voz (QVV), avalia como as alterações vocais impactaram na vida emocional, social e física do paciente. O questionário de disfagia M. D. Anderson, avalia como os pacientes percebem os resultados da sua função de deglutição após o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e o quanto essa alteração impacta a QV. O “Quality of Life in Swallowing Disorders” (SWAL-QOL) avalia o impacto na QV, devido alterações da deglutição decorrentes de patologias de etiologias variadas^{18,5}.

Os resultados do MDADI apresentados nos artigos utilizados nesse estudo expressaram escore total com valores de 60,00 a 85,00, com domínio global sendo um dos menores, com valores entre 53,00 a 83,00. Esses resultados são similares aos encontrados nas avaliações realizadas pelo MDADI no artigo de Gillespie²⁵ et al, que apresenta escore global de 67,00, emocional 70,00, funcional 74,00 e 60,00 no domínio físico. Outro estudo que ajuda a comprovar esses resultados é o de Lin²⁶ et al em que a avaliação com o questionário MDADI apresentou valores próximos aos expressados na revisão sistemática, com escore total dos pacientes que passaram por tratamento clínico entre 71,00 a 84,00 e domínio global variando de 64,00 a 85,00.

Dos 12 estudos apresentados nessa revisão, 5 utilizaram o QVV, e mostraram que o protocolo é mais usado para avaliar casos de câncer de laringe, sendo também bastante comum seu uso, em estudos que comparam a QV de pacientes laringectomizado com os que passaram apenas pelo tratamento clínico (radio/QT)^{4-6,14-16}.

Os resultados gerais dos estudos, indicou redução na QV dos pacientes com alterações vocais, em que escore total ficou entre 60,00 a 75,00, com domínio físico e social-emocional variando de 60,00 a 80,00. Nos casos de laringectomia o escore apresentou valores mais baixos, mostrando que a QV do paciente foi mais afetada, com escores totais entre 40,00 a 70,00. Outros estudos ajudam a comprovar esses resultados, como o artigo de Oridate²⁷ et al, que comparou os resultados do QVV dos pacientes que passaram por tratamento clínico com os que realizaram procedimento cirúrgicos. O resultado dos pacientes que passaram pela radioterapia e/ ou quimioterapia apresentou uma média de 90,00 diferente dos pacientes laringectomizados que apresentaram resultados rebaixados, com escore 68,00. O estudo de Moukarbel²⁸ et al, ajuda a comprovar que os pacientes laringectomizados têm QV mais impactada, mostrando um escore total de 69,60.

Os estudos de Andrade¹⁸ et al e Florie²⁰ et al, se diferenciaram dos outros artigos analisados. Realizaram, comparação dos resultados do MDADI, com as condições de deglutição dos pacientes oncológicos observadas nos exames de videofluoroscopia e nasofibrosopia. A utilização de exames objetivos nos estudos como meio de detectar de forma visível as alterações que mais impactam na QV dos pacientes oncológicos, é um meio de avaliação que comprova os baixos resultados expressados pelo questionário. Mostrando por imagens as causas do desconforto que culminam na redução da QV dos pacientes.

Diante das possibilidades de avaliação e reabilitação das funções da deglutição e voz na visão do paciente e examinador, se torna fundamental um trabalho integrado dos profissionais de saúde de forma longitudinal, desde a fase do diagnóstico até o acompanhamento do tratamento e/ou seguimento oncológico, minimizando as sequelas e mantendo ou adaptando as funções diante das exigências físicas, emocionais e sociais. A atuação do fonoaudiólogo no tratamento do CCP se inicia no período pré-operatório e se acentua no pós-operatório, onde atuará tanto nos quadros de disfagia e/ou disfonias²⁹.

Esta revisão sistemática apresentou algumas limitações como a grande heterogeneidade dos estudos incluídos, estudos com as amostras de conveniência, a grande modalidade de tratamento levando a um número de amostra reduzido em cada item, ou seja, todos esses dados listados tornam difícil a comparação focada na sequela.

Conclusão

A partir dos dados coletados dos estudos incluídos nessa revisão sistemática, foi observada uma alta frequência de alterações de deglutição e voz em pacientes com CCP pós-tratamento oncológico, avaliados a partir dos questionários MDADI e QVV. Essas alterações podem impactar negativamente na rotina, nos aspectos emocionais e sociais desses indivíduos.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018 : incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
2. Galbiatti AL, Padovani-Junior JÁ, Maníglia JV, Rodrigues CD, Pavarino EC, Goloni-Bertollo EM. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2013; 79(2).
3. Carrara-de Angelis, Mourão LF, Furia CL. Disfagias associadas ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço. *Acta oncológica Brasileira*. 1997; 17(2): 77-82.
4. Portas JG. Validação para língua portuguesa-brasileira dos questionários: qualidade de vida em disfagia (Swall QOL) e satisfação do paciente e qualidade do cuidado no tratamento da disfagia (Swall-Care). 2009. [Dissertação de mestrado – Fundação Antônio Prudente].
5. Rossi VC, Fernandes FL, Ferreira MA, Bento LR, Pereira PL, Chone CT. Larynx cancer: quality of life and voice after treatment. *Brazilian Journal Otorhinolaryngol*. 2014; 80 (5):403-408.
6. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AV, de Melo RL, Correia LM, et al. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130: 1209–13.
7. Gonçalves BF, Bastilha GR, Costa CC, Mancopes R. Utilização de Protocolos de Qualidade de Vida em disfagia: revisão de Literatura. *Revista CEFAC*. 2015; 17(4):1333-1340.
8. Behlau M, Oliveira G, Santos LM, Ricarte A. Validação no Brasil de protocolos de auto-avaliação do impacto de uma disfonia. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*. 2009; 21(4):326-32.
9. Guedes RL, Angelis EC, Chen AY, Kowalski LP, Vartanian JG. Validation and Application of the M.D. Anderson Dysphagia Inventory in Patients Treated for Head and Neck Cancer in Brazil. *Dysphagia*. 2012; 28(1): 24-32.
10. Gasparini G, Behlau M. Quality of Life: Validation of the Brazilian Version of the Voice-Related Quality of Life (V-RQOL) Measure. *Journal of Voice*. 2009; 23(1): 76-81.
11. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62(10):1-34
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016; 5(1):210.
13. Institute TJB. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition / Supplement. Australia: The Joanna Briggs Institute 2014: p. 3-37.
14. Deshpande MS, Kakade AC, Chaukar DA, Gore VT, Pai PS, Chaturvedi P, et al. Validation and Assessment of voice-related quality of life in Indian patients undergoing total laryngectomy and primary tracheoesophageal puncture. *Head Neck*. 2009; 31: 37–44.
15. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, et al. Voice and Swallowing Outcomes of an Organ-Preservation Trial for Advanced Laryngeal Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2005; p.1395-1399.
16. Miyoshi M, Fukuhara T, Kataoka H, Hagino H. Relationship between quality of life instruments and phonatory function in tracheoesophageal speech with voice prosthesis. *Japan Society of Clinical Oncology*. 2015; 21:402–408.

17. Carlsson S, Rydén A, Rudberg I, Bove M, Bergquist H, Finizia C. Validation of the Swedish M. D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) in Patients with Head and Neck Cancer and Neurologic Swallowing Disturbances. *Dysphagia*. 2012; 27:361–369.
18. Andrade MS, Gonçalves NA, Guedes RL, Barcelos CB, Slobodtsov LD, Lopes SA. Associação entre os achados do questionário de disfagia M. D. Anderson e a videofluoroscopia da deglutição após tratamento do câncer de cabeça e pescoço. *São Paulo. CoDAS*. 2017; 29(1):20150175.
19. Chen AY, Frankowski R, Bishop-Leone J, Hebert T, Leyk A, Lewin J. The development and validation of a dysphagia-specific quality-of-life questionnaire for patients with head and neck cancer: the M. D. Anderson dysphagia inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001; 127:870–876.
20. Florie M, Baijens L, Kremer B, Kross K, Lacko M, Verhees F. Relationship between swallow-specific quality of life and fiber-optic endoscopic evaluation of swallowing findings in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2015; 38: 1848–1856.
21. Hajdú SF, Plaschke CC, Johansen C, Dalton SO, Wessel I. Cross-Cultural Translation, Adaptation and Reliability of the Danish M. D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) in Patients with Head and Neck Cancer. *Dysphagia*. 2017; doi: 10.1007/s00455-017-9785-3.
22. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after Nonsurgical Head and Neck Cancer Treatment: Patients' Perspectives. *Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2011;145(5):767-71.
23. Shuman Ag, Larkin K, Thomas D, Palmer FL, Fins JJ, Baxi SS. Patient Reflections on Decision Making for Laryngeal Cancer Treatment. USA, *Otolaryngology– Head and Neck Surgery*. 2017; 156(2) 299–304.
24. Hogikyan ND, Sethuraman G. Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). *J Voice*. 1999; 13:557–569.
25. Gillespie M, Martin Brodsky, Terry Day, Fu-Shing Lee, Martin-Harris B. Swallowing-Related Quality of Life After Head and Neck Cancer Treatment, *Laryngoscope*. 2004; 114:1362–1367.
26. Lin B, Starmer HM, Gourin CG. The Relationship Between Depressive Symptoms, Quality of Life, and Swallowing Function in Head and Neck Cancer Patients 1 Year After Definitive Therapy. *Laryngoscope*. 2012;122:1518–1525.
27. Oridate N, Homma A, Suzuki S, Nakamaru Y, Suzuki F, Hatakeyama H. Voice-Related Quality of Life After Treatment of Laryngeal Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135 (4):363-368.
28. Moukarbel RV, Doyle PC, Yoo JH, Franklin JH, Day AMB, Fung K. Voice-Related Quality of Life(V-RQOL) Outcomes in Laryngectomees. *Head & Neck*. 2011; doi 10.1002/hed.
29. Cervantes. O câncer de cabeça e pescoço e a equipe multidisciplinar/Fonoaudiologia em cancerologia. In: O Barros AP, Arakawa L, Tonini MD, Carvalho VA. *Fonoaudiologia em Cancerologia 200*. 1º Edição. Fundação Oncocentro de São Paulo Comitê de Fonoaudiologia em Cancerologia; 2000: P.62-67.

Apêndice A- Busca nas bases de dados

Apêndice 1. Estratégia de busca nas bases de dados escolhidas.

Base de dados	Busca (24 de Abril de 2017)
LILACS	(tw:("Head and Neck Neoplasms" AND "Câncer de cabeça e pescoço" AND "câncer de cabeza y cuello")) AND (tw:("swallowing quality of life" OR "dysphagia inventory" OR "voice-related quality of life" OR "MDADI" OR "QVV" OR "Qualidade de vida em deglutição" OR "inventário de disfagia" OR "MDADI" OR "QVV" OR "deglución la calidad de vida" OR "Inventario de disfagia " OR "calidad de vida relacionada con la voz"))
PubMed	("Head and Neck Neoplasms"[Mesh] OR "head and neck cancer" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "oral cancer" OR "oral neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neck Neoplasms" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancer" OR "Cancer of the Neck" OR "mouth cancer" OR "mouth neoplasms") ("swallowing quality of life" OR "dysphagia inventory" OR "voice-related quality of life" OR "MDADI" OR "QVV")
Scopus	TITLE-ABS-KEY("head and neck cancer" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "oral cancer" OR "oral neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive") AND TITLE-ABS-KEY("quality of life") AND TITLE-ABS-KEY(voice OR vocal OR voice-related OR dysphagia OR "deglutition disorders" OR "deglutition disorder" OR "swallowing disorders" OR "swallowing disorder" OR "swallowing problems") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,"ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE,"ip"))
Web of Science	TS=("swallowing quality of life" OR "dysphagia inventory" OR "voice-related quality of life" OR "MDADI" OR "QVV") TS=("Head and Neck Neoplasms" OR "head and neck cancer" OR

	"head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "oral cancer" OR "oral neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neck Neoplasms" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancer" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancer" OR "Cancer of the Neck" OR "mouth cancer" OR "mouth neoplasms")
SpeechBITE	Keyword(s): <i>quality of life</i> Practice Area: <i>Dysphagia</i> Within population: <i>Cancer</i>
Google Scholar	Busca 1: tudonotitulo: dysphagia quality of life cancer Busca 2: tudonotitulo: voice quality of life cancer
OpenGrey	Busca 1: dysphagia AND "quality of life" AND cancer Busca 2: voice AND "quality of life" AND cancer
ProQuest	TI,AB("head and neck cancer" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "oral cancer" OR "oral neoplasm" OR "oral neoplasms" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive") AND TI,AB("swallowing quality of life" OR "dysphagia inventory" OR "voice-related quality of life" OR "MDADI" OR "QVV")

Apêndice B- Tabela de artigos excluídos

FASE 2 RS	
AUTOR, ANO	INCLUSÃO (N)/ EXCLUSÃO (Número)
1. Carlsson et al, 2011	N
2. Gillespie et al, 2004	5
3. Andrade et al, 2016	N
4. Guedes et al, 2012	N
5. Lin et al, 2012	6
6. Owadally et al, 2015	3
7. Peretti et al, 2012	4
8. Balneaves et al, 2014	5
9. Miyoshi et al, 2015	N
10. Bhide et al, 2009	4
11. Dale et al, 2015	5
12. Almeida et al, 2013	6
13. Dingle et al, 2013	6
14. Hutcheson et al, 2013	4
15. Prasad et al, 2006	6
16. Kendall et al, 2014	4
17. Robertson et al, 2013	6
18. Rosenthal et al, 2007	3
19. Teguh et al, 2008	3
20. Wilson et al, 2011	N
21. Alicandri-Ciufelli et al, 2011	3
22. Bornbaum et al, 2014	4
23. Cartmill et al, s.d	7
24. Deshpande et al, 2008	N
25. Dwivedi et al, 2011	6
26. Eadie et al, 2012	3
27. Florie et al, 2015	N
28. Friedman et al, 2013	6
29. Fung et al, 2005	4
30. Fung et al, 2007	6
31. Gillespie et al, 2004	5
32. Gillespie et al, 2005	6
33. Goepfert et al, 2016	7
34. Greco et al, 2015	5
35. Hajdu et al, 2017	N
36. Hutcheson et al, 2016	5
37. Jepsen et al, 2013	4
38. Kasper et al, 2010	4
39. Khan et al, 2015	4
40. Kulbersh et al, 2016	6
41. Lazarus et al, 2013	4
42. Lazarus et al, 2014	6
43. Lin et al, 2012	3
44. Lindl et al, 2011	6
45. CLARKE et al, 20016	3
46. Molteni et al, 2009	6

47. MONTONI et al, 2012	7
48. Moukarbel et al, 2010	6
49. Muroño et al, 2012	6
50. O'Hara et al, 2015	4
51. Oridate et al, 2009	6
52. Pedersen et al, 2015	6
53. H.Quon et al, 2016	4
54. Robertson et al, 2012	4
55. Roe et al, 2014	3
56. Rossi et al, 2014	IN
57. Schindler et al, 2011	6
58. Shi et al, 2013	4
59. Shuman et al, 2016	IN
60. Speyer et al, 2011	6
61. Starmer et al, 2014	6
62. Jones et al, 2009	6
63. Thomas et al, 2007	3
64. Timmerman et al, 2014	3
65. Zhen et al, 2011	6
66. Zuydam et al, 2013	6
67. Bauer F et al, 2010	6
68. Streck et al, 2010	4
69. Zhang et al, s.d	6
70. Chen et al, 2001	6
71. Day et al, 2010	4
72. Hans et al, 2013	3
73. Kwon et al, 2013	5
74. McKinstry et al, 2003	3
75. Osborn et al, 2011	6
76. Schindler et al, 2008	4
CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO	
Participants	1- Patients without cancer or non-malignant tumors; 2- Studies with sample that included participants under the age of 18;
Intervention/ Exposition	3- Studies that didn't use the MDADI and QVV protocols, or using a lot of other protocols together. 12 4- Didn't focus on quality of life of patients with head and neck cancer. 17
Comparison	---
Outcome	5- Studies that do not present results of dysphagia frequency and / or vocal alterations. 7 6- Studies that present the topic comprehensively, presenting other alterations those aren't problems with voice and dysphagia.27
Types of studies	7- Reviews, letters, conference abstract, personal opinions, case reports, cross sectional, experimental;3

Apêndice C- Tabela de artigos excluídos literatura cinzenta

FASE 2 RS	
AUTOR, ANO	INCLUSÃO (IN)/ EXCLUSÃO (Número)
1. Andrade et al, 2016	IN
2. Gillespie et al, 2006	4
3. Pedersen et al, 2015	6
4. Lazarus et al, 2014	6
5. Kazi et al, 2006	6
6. Prestwich et al, 2013	4
7. Roe et al, 2014	6
8. Wilson et al, 2011	4
9. Hutcheson et al, 2016	3
10. Boudreaux et al, 2009	6
11. Carlsson et al, 2011	6
12. Carlsson et al, 2001	IN
13. Eadie et al, 2011	3
14. Florie et al, 2015	IN
15. Fung et al, 2005	IN
16. Gillespie et al, 2004	4
17. Goff Et al, 2017	4
18. Guedes et al, 2012	IN
19. Hajdu et al, 2017	4
20. Hutcheson et al, 2016	4
21. Hutcheson et al, 2016	6
22. Iseli et al, 2009	4
23. Khan et al, 2015	3
24. Kulbersh et al, 2006	6
25. Lazarus et al, 2012	4
26. Lin et al, 2012	6
27. Lu et al, 2012	6
28. Molteni et al, 2009	6
29. Oozeer et al, 2011	4
30. Ryu et al, 2008	3
31. Slovarp et al, 2015	6
32. Yang et al, 2015	3
CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO	
Participants	8- Patients without cancer or non-malignant tumors; 9- Studies with sample that included participants under the age of 18;
Intervention/ Exposition	10- Studies that didn't use the MDADI and QVC protocols, and are using many other protocols together, and compare results. 5 11- Didn't focus on quality of life of patients with head and neck cancer. 10
Outcome	12- Studies that do not present results of dysphagia frequency and / or vocal alterations. 0

	13- Studies that present the topic comprehensively, presenting other alterations those aren't problems with voice and dysphagia. 12
Types of studies	14- Reviews, letters, conference abstract, personal opinions, case reports, cross sectional, experimental;

Apêndice D- Tabela risco de viés

Risco de Viés dos estudos incluídos foi (n=12) avaliado a través da ferramenta “Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI) critical appraisal tools”. O risco de viés foi caracterizado como alto quando os estudos tiveram pontuação igual ou menor a 49% para respostas “Yes” (Sim); Moderado quando a pontuação ficou entre 50% a 69% de respostas “Yes”; e baixo quando a pontuação foi igual ou maior a 70% de respostas “Yes”.

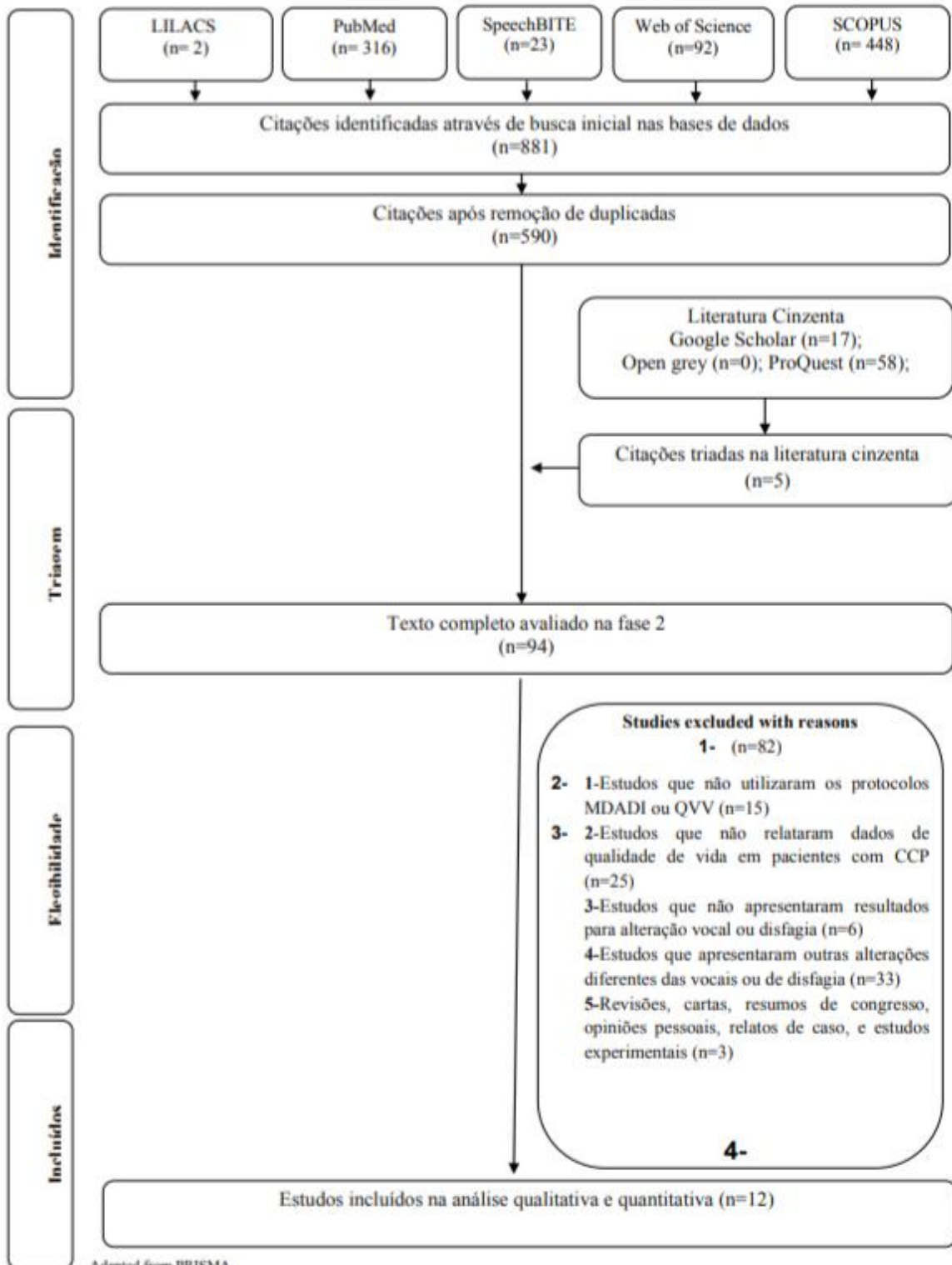
Estudos Descritivos.

Questões	Andrade et al., 2016	Carlsson et al., 2001	Carlsson et al., 2012	Deshpande et al., 2008	Floric et al., 2015	Fung et al., 2005	Guedes et al., 2011	Hajdu et al., 2017	Miyoshi et al., 2015	Rossi et al., 2014	Shuman et al., 2016	Wilson et al., 2011
1. O estudo foi baseado numa amostra randomizada ou pseudo-randomizada?	NA	NA	Y	NA	NA	Y	NA	Y	NA	Y	NA	NA
2. Os critérios de inclusão da amostra estão claramente definidos?	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	N	N
3. Os fatores de confundimento foram identificados e as estratégias para lidar com eles expostas?	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	N
4. Os resultados foram coletados/avaliados utilizando critérios objetivos?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
5. Se uma comparação foi realizada, os grupos foram suficientemente descritos?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	NA	Y	Y	Y	Y
6. Ocorreu acompanhamento (follow-up) da amostra por tempo suficiente?	N	Y	Y	Y	U	Y	N	Y	U	N	N	Y
7. Os resultados de participantes que foram excluídos ou que saíram da pesquisa descritos e incluídos na análise?	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	N	NA	NA	NA	U
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
9. No estudo foi utilizada uma análise estatística apropriada?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
%YES/Risco de viés	5/7 70 %	6/7 85 %	6/8 75 %	6/7 85 %	6/7 85 %	7/8 90 %	4/7 60 %	6/8 75 %	5/7 70 %	6/8 75 %	4/7 60 %	5/8 60 %

Legenda: Y=Sim, N=Não, U=Não está claro, NA=Não se aplica.

Apêndice E- Fluxograma

Fluxograma da busca e critério de seleção.



**Anexo A- Questionário MD Anderson Dysphagia Inventory (MDADI)
Validação e aplicação do questionário de disfagia M.D. Anderson (MDADI) em
pacientes tratados de câncer de cabeça e pescoço / Renata Lígia Vieira Guedes -
São Paulo, 2010.**

Obrigado por completar este questionário!

Nome: _____

RGH: _____

Data: _____ ()TESTE ()RETESTE

Este questionário pergunta sobre sua habilidade de engolir (deglutir). Estas informações irão nos auxiliar a entender como você se sente em relação à sua deglutição. As questões que seguem foram preparadas por pessoas que têm problema com sua deglutição. Alguns dos itens podem ser relevantes para você. Por favor, leia cada questão e marque a resposta que melhor reflete sua experiência na última semana.

Minha capacidade de deglutição limita minhas atividades diárias

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

E2. Eu tenho vergonha dos meus hábitos alimentares

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

F1. As pessoas têm dificuldade de cozinhar para mim

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

P2. É mais difícil engolir no fim do dia

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

E7. Sinto-me inseguro quando me alimento

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

E4. Eu estou triste pelo meu problema de deglutição

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

P6. Deglutir é um grande esforço

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

E5. Deixo de sair de casa por causa do meu problema de deglutição ()Concordo totalmente (

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

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

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

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

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

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

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

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

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

P8. Eu tenho tosse quando eu tento beber líquidos

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

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

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

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

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

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

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

P1. Perco peso devido ao meu problema de deglutição

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

E6. Eu tenho baixa auto-estima por causa do meu problema de deglutição

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

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

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

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

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

COMO CALCULAR ESCORES DO PROTOCOLO MDADI

Protocolo possui 20 questões, sendo uma Global e as outras subdivididas em três domínios: emocional (6 questões), funcional (5 questões) e físico (8 questões). Cada questão possui 5 possíveis respostas (concordo totalmente, concordo, sem opinião, discordo e discordo totalmente) que são pontuadas nesta ordem numa escala de 1-5. No domínio funcional, o item F2 possui contagem inversa, sendo 5 pontos para “concordo totalmente” e 1 ponto para “discordo totalmente”. A pontuação final de cada domínio varia de 0 a 100, e quanto menor a pontuação pior o efeito da disfagia na qualidade de vida do paciente. O valor de cada domínio é calculado separadamente, onde a soma dos valores de cada questão é dividida pelo número de questões e multiplicada por 20. A questão global possui um escore que varia entre 20 (funcionalidade extremamente baixa) e 100 (funcionalidade normal) e o escore total final do questionário (MDADI T) corresponde à média dos domínios multiplicada por 20.

Anexo B- Questionário de Qualidade de vida em voz (QVV)

PROTOCOLO DE QUALIDADE DE VIDA EM VOZ – QVV

HOGIKYAN, SETHURAMAN 1999

VALIDADO POR GASPARINI, BEHLAU 2005

NOME _____ DATA _____

SEXO _____ IDADE _____ PROFISSÃO _____

Estamos tentando compreender melhor como um problema de voz pode interferir nas atividades de vida diária. Apresentamos uma lista de possíveis problemas relacionados a voz. Por favor, responda a todas as questões baseadas em como sua voz tem estado nas duas últimas semanas. Não existem respostas certas ou erradas.

Para responder ao questionário, considere tanto a severidade do problema como sua frequência de aparecimento, avaliando cada item abaixo de acordo com a escala apresentada.

A escala que você irá utilizar é a seguinte:

- 1= nunca acontece e não é um problema
- 2= acontece pouco e raramente é um problema
- 3= acontece ‘às vezes e é um problema moderado
- 4= acontece muito e quase sempre é um problema
- 5= acontece sempre e realmente é um problema ruim

Por causa de minha voz,

	O quanto isto é um problema.
1 Tenho dificuldades em falar forte (alto) ou ser ouvido em ambientes ruidosos	1 2 3 4 5
2 O ar acaba rápido e preciso respirar muitas vezes enquanto eu falo	1 2 3 4 5
3 Não sei como a voz vai sair quando começo a falar	1 2 3 4 5
4 Fico ansioso ou frustrado (por causa da minha voz)	1 2 3 4 5
5 Fico deprimido (por causa da minha voz)	1 2 3 4 5
6 Tenho dificuldades ao telefone (por causa da minha voz)	1 2 3 4 5
7 Tenho problemas para desenvolver o meu trabalho, minha profissão (pela minha voz)	1 2 3 4 5
8 Evito sair socialmente (por causa da minha voz)	1 2 3 4 5
9 Tenho que repetir o que falo para ser compreendido	1 2 3 4 5
10 Tenho me tornado menos expansivo (por causa da minha voz)	1 2 3 4 5
	1 2 3 4 5

COMO CALCULAR ESCORES DO PROTOCOLO QVV

O escore geral de um protocolo é calculado de acordo com o seguinte algoritmo:

$100 - (\text{escore bruto} - \# \text{ itens no domínio ou total}) \times 100$ (maior escore bruto possível - # itens)

Assim, o **escore total** do QVV, correspondente aos itens de 1 a 10, é calculado da seguinte forma:

$$\frac{100 - (\text{escore bruto} - 10) \times 100}{(50 - 10)}$$

Por sua vez, o escore do **domínio sócio emocional**, que correspondente aos itens 4, 5, 8 e 10, é calculado assim:

$$\frac{100 - (\text{escore bruto} - 4) \times 100}{(20 - 4)}$$

Já o escore do **funcionamento físico**, correspondente aos itens 1, 2, 3, 6, 7 e 9 é calculado de acordo com o seguinte algoritmo:

$$\frac{100 - (\text{escore bruto} - 6) \times 100}{(30 - 6)}$$

Anexo C- Guia para autores 2015 da Revista Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (BJORL)

Estilo de referência

Os autores são responsáveis pela exatidão e integridade das suas referências e pela sua correta citação no texto. Numere as referências na ordem em que aparecem no texto; não alfabetize. No texto e em tabelas e legendas, identifique as referências com números arábicos sobrescritos. Ao listar as referências, siga o estilo da AMA e abrevie nomes de periódicos de acordo com a lista de revistas em PubMed. Liste todos os autores e/ou editores até seis nomes; se esse número for ultrapassado, liste os primeiros seis, seguidos por et al. Qualquer artigo que não esteja em Inglês deve ser traduzido. Consulte o Cumulative Index Medicus para abreviatura de títulos de periódicos.

Exemplos de estilo de referência:

- 1.Lee SL. Recognition of esophageal disc battery on roentgenogram. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138:193-5. 2.
- 2.Ishman SL, Benke JR, Johnson KE, Zur KB, Jacobs IN, Thorne MC, et al. Blinded evaluation of interrater reliability of an operative competency assessment tool for direct laryngoscopy and rigid bronchoscopy [published online September 17, 2012]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. doi: 10.1001/2013.jamaoto.115.

Revistas on-line

Friedman SA. Preeclampsia: a review of the role of prostaglandins. Obstet Gynecol [serial online]. January 1988;71:22-37. Available from: BRS Information Technologies, McLean, VA. Accessed December 15, 1990.

Capítulo de livro

Todd VR. Visual information analysis: frame of reference for visual perception. In: Kramer P, Hinojosa J, eds. Frames of Reference for Pediatric Occupational Therapy. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:205-56.

Livro inteiro

Webster NR, Galley HF. Anaesthesia Science. Oxford, UK: Blackwell Publishing, Ltd.; 2006.

Banco de dados

CANCERNET-PDQ [database online]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1996. Updated March 29, 1996.

Software

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.

Websites

Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS [JAMA HIV/AIDS Web site]. June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26, 2012.