



EDIÇÃO ESPECIAL

2ª Oficina de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) para os NATS da Região Centro-Oeste



SUMÁRIO

EDITORIAL.....	2
EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANABINOIDES NO TRATAMENTO DOENÇA DE ALZHEIMER E OUTRAS DEMÊNCIAS: REVISÃO RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS	4
ANÁLISE COMPARATIVA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANABINOIDES NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO RÁPIDA	20
EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANABINOIDES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS	36
REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS DE NUTRIÇÃO PARENTERAL INDUSTRIALIZADA VERSUS INDIVIDUALIZADA PARA NEONATOS PREMATUROS	52
A MONITORIZAÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE INTEGRADA (AEEG) EM RECÉM-NASCIDOS EM UTI NEONATAL É SUPERIOR PARA DETECÇÃO DE CONVULSÕES E PARA O PROGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIAS NEONATAIS EM COMPARAÇÃO À AVALIAÇÃO CLÍNICA?	65
ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E REPRODUTIVAS PELA EXPOSIÇÃO HUMANA POR MICROPLÁSTICOS: REVISÃO RÁPIDA RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	81

EDITORIAL

Flávia Tavares **Silva Elias**¹, Erika Barbosa **Camargo**², Alessandra Marques **Cardoso**³

1. Nutricionista, doutora, pesquisadora em saúde pública no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPT) da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília (FIOCRUZ Brasília), Brasília-DF, Brasil flavia.elias@fiocruz.br.
2. Nutricionista, doutora, professora da Universidade do Distrito Federal e pesquisadora colaboradora do PEPT da Fiocruz Brasília, Brasília-DF, Brasil. erika.barbosacamargo@gmail.com.
3. Biomédica, doutora, Editora Chefe da Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública Cândido Santiago – RESAP, Goiânia-GO, Brasil, alemarquespuc@gmail.com.

A Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago" – RESAP tem o prazer de apresentar este fascículo especial, dedicado a temas emergentes e relevantes para a saúde pública, com ênfase na avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Esta edição reúne seis artigos científicos que refletem o compromisso do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Escola de Saúde de Goiás (NATS/ESG/SES-GO) e do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias em Saúde (PEPTS), NATS da FIOCRUZ Brasília, ambos pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde em produzir evidências robustas para subsidiar políticas públicas.

Os trabalhos estão alinhados às demandas prioritárias do Sistema Único de Saúde (SUS) em Goiás e ao SUS do Distrito Federal e foram produzidos durante a 2ª Oficina de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos (PTC) para os NATS da Região Centro-Oeste, realizada na Escola Fiocruz de Governo, em Brasília (DF), em 2024. A oficina contou com carga horária de 30 horas presenciais e 16 horas remotas, totalizando 46 horas, distribuídas ao longo de 3 meses, com tutoria de especialistas que realizaram a revisão por pares.

Os artigos deste volume abordam temas estratégicos, com destaque para a avaliação de canabinoides, em consonância com a Lei Estadual de Goiás nº 21.940/2023, que institui a Política Estadual de fornecimento gratuito de fitocannabinoides. Os temas são:

- 1) Eficácia e segurança dos canabinoides no tratamento da doença de Alzheimer e outras demências;
- 2) Análise comparativa da eficácia e segurança dos canabinoides no transtorno do espectro autista;
- 3) Eficácia e segurança dos canabinoides no tratamento da espasticidade em esclerose múltipla,
- 4) Nutrição parenteral industrializada versus individualizada para neonatos prematuros;
- 5) Comparação da monitorização do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) com avaliação clínica em recém-nascidos em UTI neonatal para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais;
- 6) Alterações endócrinas e reprodutivas por exposição humana a microplásticos.

Os três primeiros trabalhos foram produzidos por pesquisadores do NATS/ESG/SES-GO na 2ª oficina para avaliar eficácia e segurança dos canabinoides. Os resultados não apenas

informam a tomada de decisão no âmbito da SES-GO, mas também alimentam o diálogo nacional sobre o uso de canabinoides no SUS. Embora a Política Estadual de Fornecimento Gratuito de Medicamentos Fitofármacos e Fitoterápicos à base da planta cannabis represente um marco progressista, a sua implementação exige o uso de evidências sólidas, o monitoramento contínuo e a formação de profissionais.

Sobre os demais artigos, um deles abordou tema estratégico no campo da nutrição parenteral proposto a partir de demanda da Universidade Federal do Goiás para sua professora. Outro, relacionado ao uso de dispositivo médico, foi demandado pelo Hospital Universitário de Brasília para a equipe de seu NATS. Por fim, o artigo referente a alterações endócrinas e reprodutivas por exposição humana a microplásticos foi produzido por uma equipe do Ministério da Saúde que participou da referida oficina.

Dessa forma, os estudos produzidos para esta edição consolidam evidências para subsidiar desde políticas farmacêuticas inovadoras até o manejo de desafios clínicos e aspectos emergentes sobre impactos de resíduos ambientais na saúde humana.

A publicação deste fascículo reflete o compromisso da parceria entre a RESAP, a FIOCRUZ Brasília e o NATS/ESG/SES-GO com a ciência translacional, capaz de conectar pesquisa, políticas públicas e necessidades da população. Portanto, traz um convite à reflexão sobre como a ATS pode mediar inovação para a saúde pública, garantindo que avanços terapêuticos — como os canabinoides — sejam acessíveis, seguros e alinhados às reais necessidades dos usuários do SUS.

Agradecemos aos autores, revisores e parceiros que tornaram esta edição possível, e reiteramos nosso compromisso com a divulgação científica como ferramenta de transformação social.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato,

desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um *link* para o Creative Licença Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANNABINOIDES NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER E OUTRAS DEMÊNCIAS: REVISÃO RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

EFFICACY AND SAFETY OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS: RAPID REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Lílyan Oliveira **Silverio**¹, Aurélio de Melo **Barbosa**², Maria Helha Fernandes **Nascimento**³, Fernanda Pimenta Simon **Ferreira**⁴, Erika Barbosa **Camargo**⁵, Viviane Cássia **Pereira**⁶, Flávia Tavares Silva **Elias**⁷

1. Cirurgiã-Dentista, mestre, pesquisadora de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) na Gerência de Pesquisa e Inovação da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GEPI/SESG/SES-GO), Goiânia-GO, Brasil, lilyan.silverio@goias.gov.br.
2. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
3. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
4. Farmacêutica, doutora, gerente da GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, fernanda.ferreira@goias.gov.br.
5. Nutricionista, doutora, professora da Universidade do Distrito Federal e pesquisadora colaboradora no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPT) da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília (FIOCRUZ Brasília), Brasília-DF, Brasil, erika.barbosacamargo@gmail.com.
6. Farmacêutica, doutora, pesquisadora colaboradora no PEPT da FIOCRUZ Brasília, Brasília-DF, Brasil, vicass@gmail.com.
7. Nutricionista, doutora, pesquisadora em saúde pública no PEPT da FIOCRUZ Brasília, Brasília-DF, Brasil, flavia.elias@fiocruz.br.

RESUMO

Tecnologia: Produtos de cannabis ou medicamentos à base de canabinóides em qualquer via de administração, inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina) e placebo. **Indicação:** pacientes adultos com doença de Alzheimer (DA) ou outro transtorno demencial. **Pergunta:** Medicamentos à base de canabinóides são eficazes e seguros quando comparado com os inibidores da colinesterase para obter efeitos nos desfechos primários e secundários do tratamento de adultos com DA ou outro transtorno demencial? **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança dos canabinóides no tratamento de adultos com DA ou outro transtorno demencial, em comparação com os inibidores da colinesterase e/ou placebo. **Métodos:** Revisão rápida de revisões sistemáticas e/ou ensaios clínicos. As buscas foram realizadas nas bases de literatura PUBMED, EMBASE, BVS e WEB OF SCIENCE, a partir de estratégias de buscas predefinidas. A Avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada utilizando-se a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2*). A certeza da evidência relatada nas revisões sistemáticas incluídas foi considerada. **Resultados:** Duas revisões sistemáticas atenderam aos critérios de elegibilidade, ambas de alta qualidade conforme AMSTAR 2, abordaram o THC (tetra-hidrocanabinol) como composto químico para medicamento à base de canabinóides, comparado com placebo. **Conclusão:** O THC provavelmente oferece benefícios clínicos de melhoria relativa dos sintomas neuropsiquiátricos em pessoas com demência e tem um perfil de segurança favorável, mas o nível de certeza da evidência foi baixo ou muito baixo. O THC é aprovado por agências reguladoras internacionais para diversas condições clínicas, como espasticidade.

São necessários estudos clínicos e dados de evidência de mundo real para acompanhamento na indicação de sintomas neuropsiquiátricos.

PALAVRAS-CHAVE: Demência; Doença de Alzheimer; Canabinóides; Efetividade; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Cannabis products or cannabinoid-based medicines in any route of administration, cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine and galantamine) and placebo. **Indication:** adult patients with Alzheimer's disease (AD) or other dementia disorder. **Question:** Are cannabinoid-based medications effective and safe when compared with cholinesterase inhibitors to achieve effects on primary and secondary outcomes in the treatment of adults with AD or another dementia disorder? **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of cannabinoids in the treatment of adults with AD or other dementia disorders, compared to cholinesterase inhibitors and/or placebo. **Methods:** Rapid review of systematic reviews and/or clinical trials. The searches were carried out in predefined literature bases. Assessment of the methodological quality of the studies was carried out using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). The certainty of the evidence reported in the included systematic reviews was considered. **Results:** Two systematic reviews met the eligibility criteria, both of high quality by AMSTAR 2, addressing THC (tetrahydrocannabinol) as a chemical compound for cannabinoid-based medicine, compared with placebo. **Conclusion:** The THC probably offers clinical benefits of relative improvement of neuropsychiatric symptoms in people with dementia and has a favorable safety profile, but the level of certainty was low or very low. The THC is approved by international regulatory agencies for diverse clinical conditions such as spasticity. Clinical studies and real-world evidence data are needed for follow-up in the indication of neuropsychiatric symptoms.

KEYWORDS: Dementia; Alzheimer Disease; Cannabinoids; Effectiveness; Systematic Review.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa que causa deterioração progressiva dos neurônios e das sinapses cerebrais. Inicialmente, afeta o hipocampo, região responsável pela memória, e posteriormente se estende a outras áreas cerebrais, sendo a principal causa de demência em idosos, representando de 60 a 80% de todos os casos de demência. Isso tem um impacto direto na autonomia e qualidade de vida, sendo uma das principais fontes de morbidade e mortalidade na população idosa.¹

A doença de Alzheimer é a principal causa de comprometimento cognitivo nos países ocidentais e geralmente está associada a vários fatores, incluindo fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida. As características neuropatológicas incluem placas neuríticas e difusas, causadas pela deposição extracelular de beta-amilóide, e emaranhados neurofibrilares,

compostos pelo acúmulo intracelular de proteína tau hiperfosforilada (p-tau). O diagnóstico muitas vezes é tardio, o que dificulta a intervenção precoce.²

A avaliação clínica neuropatológica da doença de Alzheimer envolve a avaliação das mudanças no tecido cerebral e a comparação com informações clínicas, neuropsicológicas, de neuroimagem e outros dados laboratoriais³. Em idosos com deterioração gradual da memória e pelo menos um outro aspecto cognitivo afetado, é importante considerar a possibilidade de doença de Alzheimer, mesmo que os sintomas progridam lentamente. O diagnóstico tardio é comum e pode dificultar a intervenção precoce para retardar a progressão da doença.⁴

Globalmente, aproximadamente 47 milhões de pessoas são afetadas pela doença de Alzheimer, atingindo indivíduos com idade superior a 65 anos, com a prevalência aumentando com a idade, variando de 0,16% entre os 65-69 anos a 23,4% em indivíduos com mais de 85 anos^{5,6}.

No Brasil, houve um aumento nas taxas de mortalidade por doença de Alzheimer, seguindo a tendência mundial. Entre 2010 e 2019, foram registrados 164.976 óbitos, sendo 54,7% na região sudeste. A taxa de mortalidade em 2019 foi de 11 óbitos por 100.000 habitantes, representando um aumento de mais de 90% em relação a 2012⁷.

Apesar do aumento global da prevalência da doença de Alzheimer, o aumento da mortalidade por demência tem sido mais acentuado em países de média e baixa renda, onde vive a maioria das pessoas com a doença. Isso sugere que outros fatores, além da idade, influenciam o risco de doença de Alzheimer e demência, como estilo de vida, doença vascular, contexto psicossocial e ambiental, educação e acesso aos serviços de saúde.^{8,9}

O tratamento da doença de Alzheimer envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas, focadas no controle sintomático. Até o momento, não há cura, mas algumas opções terapêuticas podem retardar a progressão dos sintomas. Os inibidores da colinesterase, como donepezil, rivastigmina e galantamina, são comumente prescritos para melhorar a função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer.¹⁰⁻¹³

O uso de canabinóides em pacientes com doença de Alzheimer tem sido explorado como um adjuvante no tratamento da ansiedade, agitação e na desaceleração da progressão da doença. A cannabis medicinal é legal em grande parte dos Estados Unidos, bem como em outras partes do mundo, e é usada em muitos cenários clínicos. Existem três classes gerais de canabinóides, incluindo canabinóides herbais (fitocanabinóides) derivados do cânhamo (a planta *Cannabis sativa*), canabinóides endógenos produzidos em corpos de seres humanos e animais e canabinóides sintéticos produzidos em laboratório. Os canabinóides exercem o seu efeito atuando em dois receptores canabinóides específicos, CB1 e CB2, no sistema canabinóide endógeno.¹⁴

Dentre os medicamentos canabinóides, os principais são: delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), canabidiol (CBD), ácido tetrahydrocannabinólico (THCA), ácido canabidiólico e canabidivarina. O THC possui propriedades analgésicas e antieméticas, tendo componente de psicotoxicidade. O CBD é o constituinte tradicionalmente considerado não-intoxicante e não-psicoativo, mas que pode ter propriedades ansiolíticas. O uso de THC, CBD e outros canabinóides no tratamento da doença de Alzheimer e outros transtornos demenciais carece de evidências sólidas sobre eficácia e segurança. Portanto, são necessários ensaios clínicos e revisões sistemáticas para

avaliar melhor os benefícios terapêuticos desses compostos.¹⁴

A necessidade de oferecer intervenções eficazes e seguras às pessoas com demência é crescente. Neste sentido, os canabinóides são um potencial agente sob investigação para tratamento ou retardo na progressão destas patologias e distúrbios neuro-cognitivos que impactam a saúde pública e trazem incapacidade a seus portadores, regulando a plasticidade neuronal e contribuindo no controle dos sintomas, mas ainda faltam provas sólidas de seu uso eficaz e seguro neste grupo vulnerável de pacientes.^{15,16}

A neurodegeneração é uma característica comum aos vários tipos de demência; portanto, os efeitos neuroprotetores dos canabinóides podem ser benéficos no retardamento da progressão destas doenças. Os canabinóides podem ter efeitos mais específicos na patologia da doença de Alzheimer, pois podem reduzir a excitotoxicidade, a disfunção mitocondrial, o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Vários estudos demonstraram o efeito protetor dos canabinóides contra o peptídeo β -amiloide e a fosforilação da Tau, que são as características neuropatológicas da doença de Alzheimer.^{2,6,8,11,15,16}

Os sintomas comportamentais e psicológicos da demência são as complicações mais comuns de qualquer tipo de demência e incluem depressão, ansiedade, agitação, agressão, deambulação, andar de um lado para o outro, distúrbios do sono, psicose e distúrbios alimentares, estão associados a uma progressão mais rápida da demência e a custos mais elevados de saúde e não há um medicamento específico aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration* dos Estados Unidos da América) para tratar os sintomas neuropsiquiátricos associados à demência da doença de Alzheimer. Os canabinóides também têm efeitos conhecidos sobre os sintomas neuropsiquiátricos que podem ser benéficos na demência.^{2,6,8,11,15,16}

OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos à base de canabinóides no tratamento de adultos com doença de Alzheimer ou outros transtornos demenciais, em comparação com os inibidores da colinesterase e/ou placebo.

MÉTODOS

Esta é uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) realizada sob o formato de revisão rápida. As revisões rápidas seguem passos semelhantes às revisões sistemáticas; no entanto, como seu objetivo é acelerar o processo de revisão, alguns fluxos de trabalho e procedimentos padrão presentes em revisões sistemáticas podem ser simplificados, modificados ou omitidos. Isso permite uma condução mais adequada do processo de revisão, simplificando ou eliminando uma variedade de métodos para produzir evidências de forma eficaz em termos de recursos.¹⁷

A revisão rápida foi realizada conforme o método proposto pelo Joanna Briggs Institute (JBI)¹⁷⁻¹⁸, uma diretriz brasileira¹⁹, um guia da Colaboração Cochrane²⁰ e o *checklist* PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020²¹.

O protocolo da revisão rápida foi registrado no OSF (Open Science Framework) sob registro

osf.io/nu3we (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/K9T2D>) e inclui o texto completo do protocolo no formato PDF (disponível em: <https://osf.io/n3r57/files/osfstorage/662a615680d25c1a41f91a4f>).

Questão clínica

Os medicamentos à base de canabinóides são eficazes e seguros quando comparado com os inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina) para obter efeitos nos desfechos primários e secundários do tratamento de adultos com doença de Alzheimer?

Estratégia PICOS

- **População:** Pacientes adultos com doença de Alzheimer ou outro transtorno demencial.
- **Intervenção:** Produtos de cannabis ou medicamentos à base de canabinóides (THC, CBD, THCA, ácido canabidiólico e canabidivarina) em qualquer via de administração, exceto fumíferos.
- **Comparadores:** Inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina), tratamento padrão do SUS, e placebo.
- **Outcomes:**
 - Desfechos primários:
 - Redução da ansiedade e/ou agitação específica de quadros demenciais nos portadores de doença de Alzheimer.
 - Retardo do declínio cognitivo (conforme testes clínicos aplicados) nos portadores de doença de Alzheimer.
 - Segurança e tolerabilidade do tratamento com canabinóides avaliadas pela ocorrência de efeitos colaterais e eventos adversos (EAs) ou eventos adversos graves (EAGs).
 - *Desfechos secundários:* Qualidade de vida relacionada à saúde medida por meio de escalas, como o instrumento Qualidade de vida relacionada à saúde para pessoas com demência (DEMQOL) ou outras.
- **Studies (tipos de estudos):** Revisões sistemáticas (RSs) de ensaios clínicos randomizados (ECRs) com meta-análise direta ou indireta de dados quantitativos, ECR publicado após a coleta de dados da revisão sistemática mais recente.

Métodos de busca para identificação de estudos e critérios de elegibilidade

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PUBMED, EMBASE, Virtual Health Library (BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e Web of Science. A busca foi realizada no dia 26 de março de 2024. Foram feitas pesquisas adicionais nas listas de referências dos estudos e na literatura cinza, garantindo a relevância e atualidade das informações selecionadas.

Os termos de busca foram selecionados a partir de *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para cada elemento do PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR e AND. A estratégia de busca completa pode ser consultada nos materiais suplementares (Estratégias de busca).

Foram incluídas as RSs de ensaios clínicos disponíveis na literatura e que incluíam meta-análises diretas ou indiretas de dados quantitativos, comparando canabinóides ao placebo e/ou à terapia padrão com inibidores da colinesterase no tratamento de adultos com doença de

Alzheimer. Também foi feita a inclusão de ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados após a última busca bibliográfica da revisão sistemática mais recente, garantindo que a revisão rápida proporcionasse uma visão abrangente e atualizada.

Foram excluídos resumos de conferências, editoriais, protocolos e comentários de especialistas, além de estudos transversais, de coorte, caso-controle e em animais.

Coleta, extração e análise de dados

Títulos e resumos identificados por meio de todas as fontes de pesquisa foram transferidos para o software Rayyan22, as duplicatas foram removidas com o auxílio do software ZOTERO23-24. Posteriormente, os estudos foram avaliados quanto à conformidade com os critérios de elegibilidade com base nos títulos e resumos. Dois revisores realizaram a triagem independente dos títulos e resumos. Quaisquer conflitos foram resolvidos por um terceiro revisor após discussão e consenso com os revisores originais.

Após essa primeira etapa, o texto completo dos artigos foi examinado quanto à relevância e pertinência para responder à questão de pesquisa por dois revisores independentes. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou mediante discussão com um terceiro autor. Todos os motivos de exclusão de estudos nesta fase foram registrados e quantificados.

A extração de dados foi conduzida por dois pesquisadores, sendo obtidos dados dos estudos, como título, autor, ano, país do estudo, tipo de documento, objetivo do estudo, instrumento de pontuação, desenho do estudo, número de participantes incluídos, idade, sexo, intervenção (dose e duração do estudo), comparador (tratamento padrão), tempo de acompanhamento, resultados (alterações no valor da linha de base, efeito adverso) e outros parâmetros relevantes, como comorbidades. Os dados foram registrados em um formulário no Microsoft Excel, com os resultados da intervenção e do comparador de acordo com o PICO, e foram verificados por todos os autores quanto à precisão. Foi realizado um processo de identificação e seleção de estudos, incluindo o fluxograma de seleção de estudos conforme a declaração PRISMA 2020, para comunicar de maneira clara e objetiva como as evidências encontradas foram selecionadas.

Avaliação da qualidade metodológica e da evidência

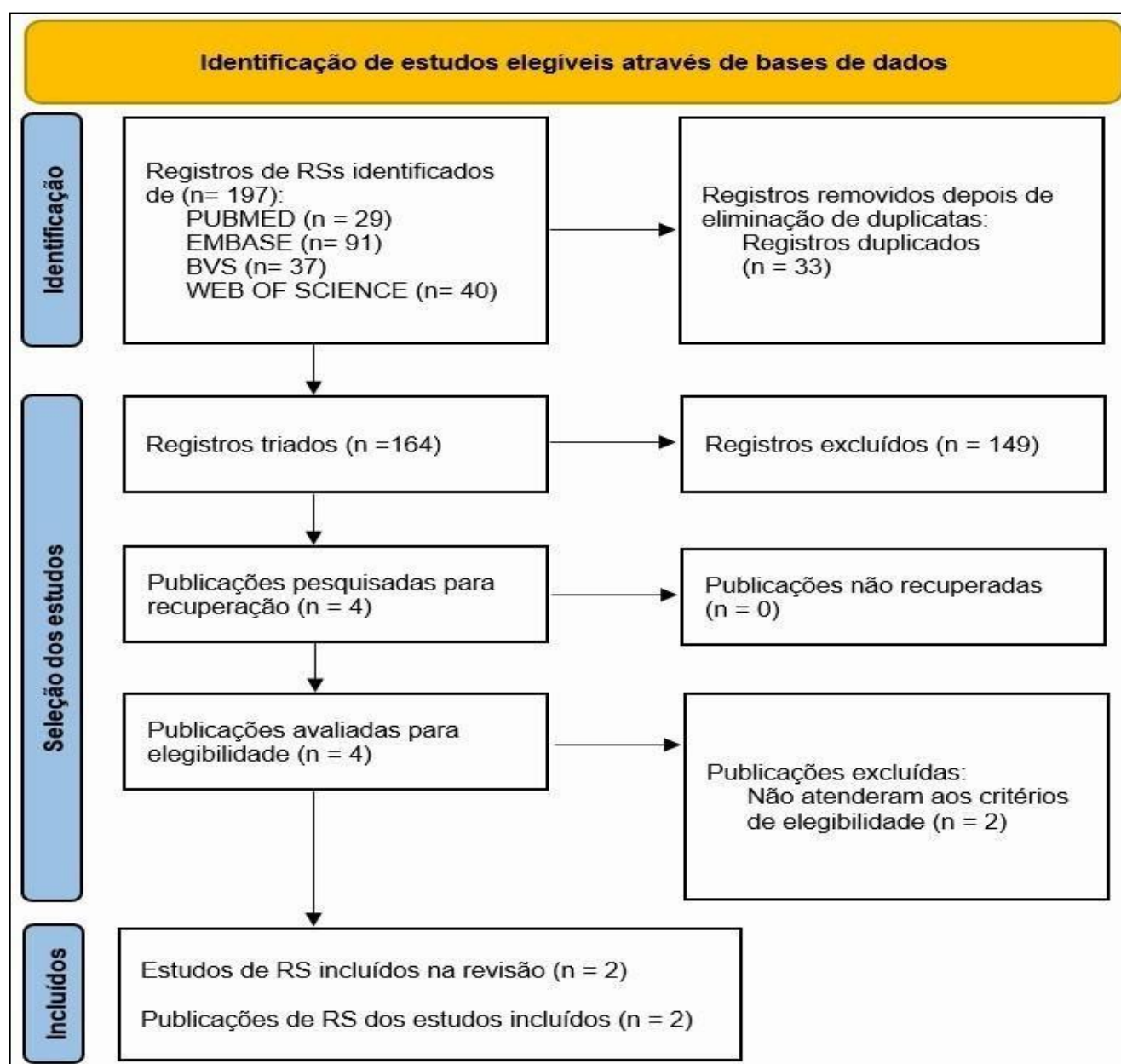
A qualidade metodológica dos estudos selecionados (RSs) foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-225. A avaliação foi feita de forma independente por dois autores. Discordâncias entre revisores foram resolvidas por consenso ou por meio de discussão com o terceiro autor. Na avaliação da evidência foi considerado a análise relatada nas revisões sistemáticas incluídas.

RESULTADOS

Inicialmente foram recuperados 197 registros, dos quais 33 eram estudos duplicados. Depois de realizada a eliminação dos registros duplicados e feita a triagem inicial com leitura de título e resumo, quatro registros permaneceram e 149 registros foram excluídos por dois autores (LOS e AMB). Esses autores então revisaram quatro artigos de texto completos e incluíram dois

estudos. Os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão foram excluídos. Não houveram ensaios clínicos publicados após o período de busca bibliográfica das duas RS selecionadas. O processo completo de seleção pode ser consultado na Figura 1. No material suplementar há a lista dos estudos excluídos durante a revisão do texto completo. A razão, para que estes dois estudos fossem excluídos era que eles não atendiam aos critérios de inclusão - não avaliavam apenas Doença de Alzheimer e demências e não apresentavam meta-análises.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção e elegibilidade dos estudos incluídos.



Fonte: PRISMA 2020²¹.

As características dos estudos incluídos, com os resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a escala AMSTAR-22²³, foram apresentados quadro 1. Observa-se que as duas RS têm confiabilidade alta, conforme a escala AMSTAR-2²³.

Quadro 1. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Bahji ¹⁵
Objetivo	Determinar a eficácia e segurança do medicamento à base de cannabis como tratamento para sintomas comportamentais, psicológicos e motores associados a distúrbios neurocognitivos.
Número e desenho dos estudos	9 ECRs foram incluídos (n= 208). Os canabinóides mais comumente avaliados foram dronabinol (n= 5), nabilona (n= 1), TCH natural (n= 3).
País dos estudos primários	Europa e América do Norte.
Características dos participantes	Dos participantes 44% eram mulheres, com idade média de 78 anos. A doença de Alzheimer foi o subtipo de demência mais frequente (85%), seguida pela demência mista (8%), vascular (6%) e frontotemporal (1%). A pontuação média inicial do MEEM (<i>Mini-Mental Status Examination</i>) dos participantes foi 11. A principal indicação de tratamento foi agitação intensa ou comportamento agressivo (n= 8) ou recusa alimentar (n= 1). A proporção média que tomou um antipsicótico antes do início do estudo foi de 49%.
Intervenção e comparador	Agentes biológicos: análogos sintéticos do THC (dronabinol e nabilona) e THC natural. Comparador: placebo.
Desfechos	Agitação mensurada pelas escalas: <i>Cohen Mansfield Agitation Inventory</i> (CMAI) e <i>Neuropsychiatric Inventory Agitation subscale</i> (NPI-A). Sintomas neuropsiquiátricos em geral pela pontuação total da escala <i>Neuropsychiatric Inventory</i> (NPI). Cognição global medida pela escala Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). Escalas: CMAI, NPI, NPI-A, MMSE.
Qualidade da RS	Qualidade alta na avaliação do AMSTAR-2 ²³ (itens: 1 – sim, 2 – sim, 3 – sim, 4 – sim, 5 – sim, 6 – sim, 7 – sim, 8 – sim, 9 – sim, 10 – não, 11 – sim, 12 – sim, 13 – sim, 14 – sim, 15 – sim, 16 – sim).
Estudo	Bosnjak ¹⁶
Objetivo	Determinar a eficácia e segurança dos canabinóides para o tratamento da demência.
Número e desenho dos estudos	4 ECRs (n= 126 participantes), 3 estudos foram ECRs cruzados e 1 foi um ensaio de grupos paralelos. Foram incluídos todos ECRs de canabinóides para o tratamento de demência, com participantes de qualquer idade e sexo, com demência diagnosticada de qualquer subtipo, ou não especificada de qualquer gravidade, em qualquer ambiente, em que foram aplicados por qualquer via, em qualquer dose, por qualquer duração.
País dos estudos primários	Um ensaio foi realizado nos Estados Unidos, um no Canadá e dois na Holanda.
Características dos participantes	Pacientes com diagnóstico de demência (demência na doença de Alzheimer, demência vascular ou mista) de qualquer gravidade.
Intervenção e comparador	Uso do THC natural (Namisol) em dosagens fixas e dois tipos análogos sintéticos do THC (dronabinol e nabilona) em comparação com placebo, nenhum tratamento ou qualquer intervenção de controle ativo.

Desfechos	Primários: Foram alterações na função cognitiva global e específica, sintomas comportamentais e psicológicos gerais de demência (BPSD) e eventos adversos. Secundários: Mudanças nos resultados funcionais, gravidade geral da demência, resultados objetivos do sono medidos com polissonografia ou actigrafia, mudança no apetite, comportamentos agitados ou agressivos, humor medido com qualquer ferramenta validada, avaliações do sono do paciente pelos cuidadores usando diários de sono ou escalas de observadores validadas, quaisquer outros sintomas associados à demência (EX: alterações no ciclo circadiano), sobrecarga do cuidador e qualidade de vida do cuidador, descontinuação/abandono de tratamento ou pesquisa, mortalidade.
Qualidade da RS	Qualidade alta na avaliação do AMSTAR-2 ²³ (itens: 1 – sim, 2 – sim, 3 – sim, 4 – sim, 5 – sim, 6 – sim, 7 – sim, 8 – sim, 9 – sim, 10 – sim, 11 – sim, 12 – sim, 13 – sim, 14 – sim, 15 – sim, 16 – sim).

Fonte: Bosnjak et al.¹⁶ e de Bahji et al.¹⁵.

Os resultados de eficácia e segurança estão expostos de forma resumida na tabela 1. Observa-se que as revisões sistemáticas incluíram apenas ensaios clínicos que estudaram formulações de THC natural e sintético (dronabinol e nabilona) comparado com placebo.

Tabela 1. Resumo dos efeitos de eficácia e segurança relatados nas revisões sistemáticas.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho	Certeza da evidência
Desfecho primário: mudanças na função cognitiva global e funções cognitivas específicas Escala MMSE (<i>Mini-Mental Status Examination</i>)*				
THC (via oral)	Placebo	(+)	MD= +1,1 [†] [+0,1; +2,1] IC95% (1 ECR, n= 38); MCID= 1,4	Muito Baixa
Desfecho primário: comportamento global e sintomas psicológicos da demência Escala NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory</i>)*				
THC (via oral)	Placebo	(+)	MD= -1,97 [†] [-3,87; -0,07] IC95% p= 0,04; i ² = 69% (3 ECR, n= 110) MCID= -8	Baixa
Desfecho primário: comportamentos agitados ou agressivos em pacientes dementes Escala CMAI (<i>Cohen Mansfield Agitation Inventory</i>)*				
THC (via oral)	Placebo	(+)	MD= -2,35 [-4,1; -0,6] IC95% p= 0,07; i ² = 62% (3 ECR, n= 100) MCID= -17 ²⁶	Baixa
Desfecho primário: escala CMAI[‡]				
THC (via oral)	Placebo	(+)	SMD= -0,80§ [-1,45; -0,16] IC95% i ² = 85% (9 ECR, n= 208)	—

Desfecho primário: escala NPI‡				
THC (via oral)	Placebo	(+)	SMD= -0,61** [-1,07; -0,15] IC95% i²= 67% (9 ECR, n= 208)	—
Desfecho primário: escala NPI-A (Neuropsychiatric Inventory - agitation subscale) ‡				
THC (via oral)	Placebo	(+)	SMD= -0,61** [-0,97; -0,25] IC95% i²= 50% (9 ECR, n= 208)	—
Desfecho primário: Atividade motora noturna (mensurada por actigrafia) ‡				
THC (via oral)	Placebo	(+)	SMD= -1,05§ [-1,56; -0,54] IC95% i²= 40% (9 ECR, n= 208)	—
Desfecho primário: escala MMSE‡				
THC (via oral)	Placebo	(+)	SMD= +0,42†† [+0,07; +0,78] IC95% i²= 3% (9 ECR, n= 208)	—
Desfecho primário: escala CGI (Clinical Global Impression) ‡				
THC (via oral)	Placebo	(+)	SMD= -0,94§ [-1,24, -0,64] IC95% i²= 70% (9 ECR, n= 208)	—
Desfecho primário: eventos adversos de transtornos neurológicos*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	OR= 0,71 [0,23; 2,18] IC95% p= 0,59 (1 ECR, n= 50)	Baixa
Desfecho primário: eventos adversos de transtornos psiquiátricos*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	OR= 2,26 [0,57; 9,02] IC95% (1 ECR, n= 50)	Baixa
Desfecho primário: eventos adversos de transtornos gastrintestinais*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	OR= 2,40 [0,40; 14,49] IC95% p= 0,34 (1 ECR, n= 50)	Baixa
Desfecho primário: outros eventos adversos*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	OR= 0,70 [0,11; 4,58] IC95% p= 0,71 (1 ECR, n= 50)	Baixa
Desfecho secundário: qualidade de vida pela escala QoL-AD (Quality of Life in Alzheimer's Disease)*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	MD= -0,5 [-2,6; +1,6] IC95% (1 ECR, n= 50)	Baixa
Desfecho secundário: mortalidade (como evento adverso)*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	OR= 0,59 [0,07; 4,62] IC95% p= 0,59; i²= 0% (2 ECR, n= 50)	Baixa
Desfecho secundário: sobrecarga dos cuidadores*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	SMD= -0,12‡‡ [-0,38; +0,13] IC95% p= 0,17; i²= 48% (2 ECR, n= 60)	Baixa
Desfecho secundário: taxa de abandono de tratamento (aceitabilidade)*				
THC (via oral)	Placebo	(0)	OR= 1,02 [0,33; 3,13] IC95% p= 0,54; i²= 0% (2 ECR, n= 88)	Baixa

Legenda:*Os resultados deste desfecho são provenientes de Bosnjak et al.¹⁶

†Diferença clinicamente insignificante, considerando o valor de MCID.

‡ Os resultados deste desfecho são provenientes de Bahji et al.¹⁵

§Tamanho de efeito grande.

**Tamanho de efeito médio.

††Tamanho de efeito pequeno.

‡‡ Tamanho de efeito desprezível, insignificante clinicamente.

Legenda: (+) efeito favorável; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (-) efeito desfavorável; (?) incerteza de efeito.

ECR: Ensaio clínico randomizado.

IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

MCID: Diferença mínima clinicamente importante (*minimum clinically important difference*).

MD: Diferença média.

OR: *Odds ratio*.

SMD: Diferença média padronização.

Fonte: Bosnjak et al.¹⁶ e de Bahji et al.¹⁵

Observa-se que as revisões sistemáticas incluíram apenas ensaios clínicos que estudaram formulações de THC natural e sintético (dronabinol e nabilona) comparado com placebo. Os revisores dessas RS não encontraram estudos experimentais disponíveis na literatura internacional sobre canabidiol e outros canabinóides.

Não foram encontradas revisões sistemáticas que incluíssem ensaios clínicos que compararam canabinóides aos medicamentos inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina).

DISCUSSÃO

Para que as informações de efeitos do TCH (disponíveis na tabela 1) sejam interpretadas, é importante que se discuta o significado de tamanho de efeito. Um tamanho de efeito grande significa que uma descoberta de pesquisa tem significado prático, enquanto um tamanho de efeito pequeno indica aplicações práticas limitadas. Os tamanhos de efeito mais comuns são d de Cohen (também denominado SMD – *Standardized Mean Difference* ou diferença média padronizada) e r de Pearson. O tamanho de efeito é pequeno se $SMD \geq 0,2$ e $SMD < 0,5$; é médio se $SMD \geq 0,5$ e $SMD < 0,8$; e grande se $SMD \geq 0,8$.²⁷

Considerando essa noção sobre valores de tamanho de efeito para interpretar os resultados da RS de Bahji et al.¹⁵, sugere-se que o tratamento com THC via oral (dados da tabela 1) obtém grande melhora na agitação, na atividade motora noturna e na impressão clínica global, pois houve redução com tamanho de efeito grande na escala CMAI (mensuração da agitação), na atividade motora noturna (mensurada por actigrafia) e na escala CGI (representa a impressão clínica global). Por outro lado, o THC obtém moderado efeito sobre os sintomas neuropsiquiátricos de maneira geral (mensurados pela escala NPI) e sobre a agitação mensurada pela subescala de agitação da NPI. Na função cognitiva mensurada pela escala MMSE, o efeito do THC foi pequeno.¹⁵

A RS¹⁶ da Colaboração Cochrane tem interpretações diferentes sobre os efeitos terapêuticos: apesar que o THC obteve resultados estatisticamente significativos de melhoria nas funções cognitivas (mensuradas pela escala MMSE), no comportamento agitado/ agressivo (avaliado pela escala CMAI) e no comportamento global e sintomas psicológicos da demência (medidos pela escala NPI), esses efeitos não são clinicamente significativos, pois os valores de MD são menores que os valores de MCID^{16,26}. Também o tratamento com THC parece não impactar a sobrecarga dos cuidados, pois o tamanho de efeito nas escalas de sobrecarga não foi

estatisticamente significativo.¹⁶ A RS¹⁶ da Colaboração Cochrane incluiu apenas quatro ensaios clínicos, que também foram incluídos na outra RS¹⁵, entretanto a RS de Bahji et al.¹⁵ incluiu mais cinco ensaios clínicos.

Portanto, as duas RS^{15,16} não são uniformes quanto às suas conclusões. A RS¹⁶ da Colaboração Cochrane considera que não se pode ter certeza de que os canabinóides tenham quaisquer efeitos benéficos ou prejudiciais na demência e que, se houver benefícios dos canabinóides para pessoas com demência, os efeitos podem ser demasiado pequenos. A RS¹⁶ da Colaboração Cochrane sugere, ainda, que há um baixo poder estatístico do conjunto das evidências dos quatro ensaios clínicos disponíveis, sendo necessário que se realizem novos ensaios clínicos com grandes tamanhos amostrais, métodos mais robustos e longo tempo de seguimento para que se chegue a conclusões confiáveis. Já a RS de Bahji et al.¹⁵ indica que há evidências consistentes da eficácia dos canabinóides para reduzir os sintomas neuropsiquiátricos nas demências, pois o THC superou o placebo em todas as medidas dos desfechos estudados (CMAI, NPI, NPI-A e atividade motora noturna).

A partir das informações das duas RS^{15,16}, concluímos que, possivelmente, as formulações de THC tenham benefícios clínicos de relativa melhoria dos sintomas neuropsiquiátricos de pessoas com demência e também tenham bom perfil de segurança, entretanto as evidências disponíveis de eficácia e segurança podem ser classificadas como sendo de nível 2, segundo a escala da OCEBM²⁸. As evidências são de muito baixa a baixa certeza, conforme classificação da abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) feita pelos autores das RSs. Há necessidade de ensaios clínicos mais robustos e acompanhamento de dados de mundo real para aumentar a confiabilidade dessa afirmação.

A EMA (*European Medicines Agency*) e o FDA aprovaram o medicamento Epidiolex®/Epidyolex® (canabidiol) para o tratamento de síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut e o medicamento Sativex® (nabiximols — uma mescla de THC e CBD em iguais concentrações) para o tratamento de espasticidade grave na esclerose múltipla. O FDA ainda provou o medicamento Cesamet® (nabilona — TCH sintético) para tratamento de náusea induzida por quimioterapia do câncer e os medicamentos Marinol (dronabinol — THC sintético) e Syndros (dronabinol) para tratamento de anorexia em adultos com AIDS e de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia.²⁹ No Brasil, o medicamento nabiximols é registrado como Mevatyl®, para condições clínicas que causam espasticidade associada à esclerose múltipla e a dor neuropática. Atualmente, há mais de 50 produtos — como óleos ou extratos de CBD puro ou com proporções de CBD/THC entre 100:1 a 10:1 — com registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). No entanto, esses produtos não são registrados como medicamentos, e sim como produtos de cannabis, uma categoria semelhante aos produtos fitoterápicos.

Na revisão Cochrane¹⁶, os autores não foram capazes de realizar análises de subgrupos pré-planejadas em relação à dose da intervenção, tipo de demência e estágio da demência devido ao pequeno número de estudos e potenciais fontes de heterogeneidade, porque foram incluídos ensaios clínicos que usaram diferentes tipos de canabinóides em diferentes dosagens e frequências e diferentes durações de administração, também esses estudos não relataram os dados para subgrupos relevantes (por exemplo, diferentes tipos de demência em estudos que

incluíram vários tipos de demência). A maioria dos participantes incluídos tinha doença de Alzheimer. Assim, os resultados desta revisão não são necessariamente aplicáveis a indivíduos que vivem com outros tipos de demência. Embora alguns dos participantes incluídos tivessem demência ligeira e tenham sido recrutados num ambiente comunitário, a maioria dos participantes tinha demência moderada a grave, o que muitas vezes requer institucionalização. Assim, os resultados do estudo podem não se aplicar a todos os indivíduos que vivem com demência.¹⁶

Ressalta-se que os ensaios clínicos incluídos no estudo de Bosnjak et al.⁶ foram realizados no Canadá, Estados Unidos da América e Holanda, com populações predominantemente brancas. Assim, a evidência pode talvez não se aplique a outras populações, tais como afrodescendentes, latino-americanos e asiáticos.

CONCLUSÃO

Baseando-se em duas revisões sistemáticas avaliadas como de alta qualidade pela ferramenta AMSTAR 2, pode-se concluir que as formulações de THC provavelmente oferecem benefícios clínicos de melhoria relativa dos sintomas neuropsiquiátricos em pessoas com demência, além de demonstrarem um perfil de segurança favorável, embora com evidências de nível 2 e de certeza baixa a muito baixa. Portanto, há necessidade de que sejam realizados novos ensaios clínicos mais robustos e estudos de acompanhamento com dados de mundo real para aumentar a confiabilidade dessa afirmação e o grau de certeza das evidências.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos integrantes da equipe da FIOCRUZ/Brasília, incluindo a coordenadora, professores e demais funcionários, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe CATS/NATS/GEPI/SES/GO, pelo apoio na conclusão deste estudo.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um *link* para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais

informações, visite o site
creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Morley JE, Farr SA, Nguyen AD. Alzheimer Disease. Clin Geriatr Med [Internet]. 2018 [cited 2024 July 9];34(4):591–601. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.006>.
2. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. Nature Reviews Disease Primers 2021 7:1 [Internet]. 2021 [cited 2024 July 9];7(1):1–21. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>.
3. Knapskog AB, Engedal K, Selbæk G, Øksengård AR. Alzheimers sykdom – diagnostikk og behandling. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internet]. 2021 [cited 2024 July 9];141(7). Available from: <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0919>.
4. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls [Internet]. 2022 [cited 2024 July 9];1–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>.
5. Hodson R. Alzheimer's disease. Nature [Internet]. 2018 [cited 2024 July 9];559(7715):S1. Available from: <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05717-6>.

6. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JCL. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry* [Internet]. 2018 [cited 2024 July 9];26(4):347–57. Available from: <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>.
7. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 2024 July 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>.
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2024 July 9];396(10248):413–46. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
9. Araújo SRM, Cunha ER, Marques IL, Paixão SA, Dias A de FG, Sousa PM de, et al. Alzheimer's disease in Brazil: an epidemiological analysis between 2013 and 2022. *Research, Society and Development* [Internet]. 2023 [cited 2024 July 9];12(2):e29412240345–e29412240345. Available from: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40345>.
10. Breijyeh Z, Karaman R, Muñoz-Torrero D, Dembinski R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 [cited 2024 July 9];25(24):5789. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>.
11. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2020 [cited 2024 July 9];18(11):1106–25. Available from: <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>.
12. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2019 [cited 2024 July 9];67(3):779–94. Available from: <https://doi.org/10.3233/JAD-180766>.
13. Jaques U, Toledo LF de, Medeiros DEM, Oliveira MF de, Barreto LB. Possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review* [Internet]. 2023 [citado 2024 July 9];6(2):6672–89. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-177>.
14. National Academies of Sciences E and M. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research [Internet]. *Psychiatry*. 2017 [cited 2024 July 9]. 88–92 p. Available from: <https://doi.org/10.17226/24625>.
15. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2020 [cited 2024 July 9];65:365–76. Available from: <https://doi.org/10.1177/0706743719892717>.
16. Bosnjak Kuharic D, Markovic D, Brkovic T, Jeric Kegalj M, Rubic Z, Vuica Vukasovic A, et al. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [cited 2024 July 9];2021(9). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012820.pub2>.
17. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: A JBI position statement. *JBIM Evid Synth*. 2022;20(4):944–9.
18. Aromataris E, Munn Z, organizadores. *JBIM Manual for Evidence Synthesis*. 2020 ed. North Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2021. 1–487 p.
19. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):51.
20. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13–22.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372(71).
22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
23. Ferreira LS. Tutorial completo para o Zotero 5.0. Rio de Janeiro: Planeta Zotero; 2018. 68 p.
24. Corporation for Digital Scholarship. Zotero. Vienna Virginia USA: Corporation for Digital Scholarship; 2023. p. 1.
25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:4008.
26. Mauleon A, Ismail Z, Rosenberg P, Miller D, Cantet C, O'Gorman C, et al. Agitation in Alzheimer's disease: Novel outcome measures reflecting the International Psychogeriatric Association (IPA) agitation criteria. *Alzheimer's & Dementia* [Internet]. 2021 [cited 2024 July 9];17(10):1687. Available from: <https://doi.org/10.1002/alz.12335>.
27. Faraone S V. Interpreting Estimates of Treatment Effects: Implications for Managed Care. *Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2008 [cited 2024 July 9];33(12):700. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2730804/pdf/ptj33_12p700.pdf.
28. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of->

evidence/ocebml-levels-of-evidence.

29. Silva RFO, Figueiredo EN. Current legislation on medical cannabis in the European Union: historical background, movements, trends, and counter-trends lessons for

Brazil. Brazilian Journal of Pain. 2023 [cited 2024 July 9];6:90-94. Available from: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230052-en>.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégias de busca.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIAS DE BUSCA
WEB OF SCIENCE	1 (((((((((((((((((((((ALL=(Alzheimer Disease)) OR ALL=(Alzheimer Dementia)) OR ALL=(Alzheimer Dementias)) OR ALL=(Dementia, Alzheimer)) OR ALL=(Alzheimer's Disease)) OR ALL=(Dementia, Senile)) OR ALL=(Senile Dementia)) OR ALL=(Dementia, Alzheimer Type)) OR ALL=(Alzheimer Type Dementia)) OR ALL=(Alzheimer-Type Dementia)) OR ALL=(Dementia, Alzheimer-Type)) OR ALL=(Alzheimer Type Senile Dementia)) OR ALL=(Primary Senile Degenerative Dementia)) OR ALL=(Dementia, Primary Senile Degenerative)) OR ALL=(Alzheimer Sclerosis)) OR ALL=(Sclerosis, Alzheimer)) OR ALL=(Alzheimer Syndrome)) OR ALL=(Alzheimer's Diseases)) OR ALL=(Alzheimer Diseases)) OR ALL=(Alzheimers Diseases)) OR ALL=(Senile Dementia, Alzheimer Type)) OR ALL=(Acute Confusional Senile Dementia)) OR ALL=(Senile Dementia, Acute Confusional)) OR ALL=(Dementia, Presenile)) OR ALL=(Presenile Dementia) 2 (((((((((((((((((((((ALL=(Cannabidiol)) OR ALL=(1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-)) OR ALL=(Epidiolex)) OR ALL=(epidyolex)) OR ALL=(nabidiolex)) OR ALL=(nantheia)) OR ALL=(oravexx)) OR ALL=(Dronabinol)) OR ALL=(delta(9)-THC)) OR ALL=(9-ene-Tetrahydrocannabinol)) OR ALL=(Tetrahydrocannabinol)) OR ALL=(THC)) OR ALL=(Marinol)) OR ALL=(Cannabinoids)) OR ALL=(Cannabinol)) OR ALL=(Cannabis)) OR ALL=(tetrahydrocannabinolic)) OR ALL=(cannabidiolic)) OR ALL=(cannabigerol)) OR ALL=(cannabidivarin) 3(ALL=(systematic review)) OR ALL=(meta-analysis) #3 AND #2 AND #1
EMBASE	'alzheimer disease'/syn AND 'cannabinoid'/syn AND ('systematic review'/syn OR 'meta analysis'/syn)
PUBMED	((("Alzheimer Disease"[Mesh] OR (Alzheimer Dementia) OR (Alzheimer Dementias) OR (Dementia, Alzheimer) OR (Alzheimer's Disease) OR (Dementia, Senile) OR (Senile Dementia) OR (Dementia, Alzheimer Type) OR (Alzheimer Type Dementia) OR (Alzheimer-Type Dementia (ATD)) OR (Alzheimer Type Dementia (ATD)) OR (Dementia, Alzheimer-Type (ATD)) OR (Alzheimer Type Senile Dementia) OR (Primary Senile Degenerative Dementia) OR (Dementia, Primary Senile Degenerative) OR (Alzheimer Sclerosis) OR (Sclerosis, Alzheimer) OR (Alzheimer Syndrome) OR (Alzheimer's Diseases) OR (Alzheimer Diseases) OR (Alzheimers Diseases) OR (Senile Dementia, Alzheimer Type) OR (Acute Confusional Senile Dementia) OR (Senile Dementia, Acute Confusional) OR (Dementia, Presenile) OR (Presenile Dementia) OR (Alzheimer Disease, Late Onset) OR (Late Onset Alzheimer Disease) OR (Alzheimer's Disease, Focal Onset) OR (Focal Onset Alzheimer's Disease) OR (Familial Alzheimer Disease (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Familial (FAD)) OR (Familial Alzheimer Diseases (FAD)) OR (Alzheimer Disease, Early Onset) OR (Early Onset Alzheimer Disease) OR (Presenile Alzheimer Dementia)) AND (((((Cannabidiol[MeSH Terms] OR (Cannabidiol[Text Word])) OR ("1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)- "[Text Word])) OR (Epidiolex[Text Word])) OR (((((((((((((((((((((Dronabinol[MeSH Terms] OR (delta(9)-THC[Text Word])) OR (9-ene-Tetrahydrocannabinol[Text Word])) OR (9 ene Tetrahydrocannabinol[Text Word])) OR (THC[Text Word])) OR (delta(1)-Tetrahydrocannabinol[Text Word])) OR (delta(1)-THC[Text Word])) OR (delta(9)-Tetrahydrocannabinol[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol, (6a-trans)-Isomer[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-Isomer[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans Isomer[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol, (6aS-cis)- Isomer[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol, Trans-(+)-Isomer[Text Word])) OR (Marinol[Text Word])) OR (Tetrahydrocannabinol, (6aR-cis)-Isomer[Text Word])) OR (Cannabinoids[Text Word])) OR (Cannabinoid[Text Word])) OR (Cannabinol[MeSH Terms])) OR

	(Cannabinol[Text Word])) OR (Cannabis[Text Word])) OR (tetrahydrocannabinolic acid[Text Word])) OR (cannabidiolic acid[Text Word])) OR (cannabigerol[Text Word])) OR (cannabidivarin[Text Word])) AND ((MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type]))
BVS SAUDE	(mh:"Doença de Alzheimer" OR "alzheimer" OR "demência" OR mh:c10.228.140.380.100* OR mh:c10.574.945.249* OR mh:f03.615.400.100*) AND (mh:"Canabidiol" OR "canabidiol" OR "cannabidiol" OR mh:d02.455.849.090.100* OR mh:"Dronabinol" OR "thc" OR "tetra-hidrocanabinol" OR "tetraidrocanabinol" OR "delta (9)-thc" OR mh:d02.455.849.090.810* OR mh:"Canabinoides" OR mh:d02.455.849.090* OR canabinoide) AND ((mh:("Systematic Reviews as Topic" OR "Meta- Analysis as Topic") OR pt:("systematic review" OR "meta-analysis") OR ti:("systematic review" OR "revisao sistematica" OR "revision sistematica" OR "systematic literature review" OR "systematic literature review" OR "systematic narrative review" OR "systematic qualitative review" OR "systematic evidence review" OR "systematic quantitative review" OR "systematic meta- review" OR "systematic critical review" OR "systematic mixed studies review" OR "systematic mixed methods" OR "systematic mapping review" OR "systematic cochrane review" OR "scoping review" OR "integrative review" OR "integrative literature review" OR "umbrella review" OR "rapid review" OR "meta-analysis" OR "meta-analise" OR metaanalise OR metanalise OR metaanalysis OR "meta-synthesis" OR "Metassintese") OR ab:("this systematic review" OR "esta revisao sistematica" OR "esta revision sistematica" OR "this meta-analysis" OR "esta meta-analise" OR "esta metaanalise" OR "esta metanalise" OR "esta metaanalysis" OR "this meta-synthesis" OR "esta metassintese") OR ta:"Cochrane Database Syst Rev") OR (mh:("Systematic Reviews as Topic" OR "Meta-Analysis as Topic") OR pt:("systematic review" OR "meta-analysis") OR ti:("systematic review" OR "revisão sistemática" OR "revision sistematica" OR "meta-analysis" OR "meta-analise" OR metaanalise OR metanalise OR metaanálisis OR "meta-synthesis" OR "metassíntese") OR ta:"Cochrane Database Syst Rev") OR ((ti:"systematic review" OR ti:"revisao sistematica" OR ti:"revision sistematica" OR ti:"systematic literature review" OR ti:"systematic scoping review" OR ti:"systematic narrative review" OR ti:"systematic qualitative review" OR ti:"systematic evidence review" OR ti:"systematic quantitative review" OR ti:"systematic meta-review" OR ti:"systematic critical review" OR ti:"systematic mixed studies review" OR ti:"systematic mapping review" OR ti:"systematic cochrane review" OR ti:"systematic search and review" OR ti:"systematic integrative review" OR ab:"this systematic review" OR ab:"esta revisao sistematica" OR ab:"esta revision sistematica" OR ta:"Cochrane Database Syst Rev" OR pt:"systematic review") AND NOT (pt:comment OR pt:letter OR ti:(protocol OR protocols OR protocolo*))))

Fonte: os autores.

Lista de estudos excluídos.

Bahji A, Breward N, Duff W, Absher N, Patten SB, Alcorn J, Mousseau DD. Cannabinoids in the management of behavioral, psychological, and motor symptoms of neurocognitive disorders: a mixed studies systematic review. J Cannabis Res. 2022 Mar 14;4(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42238-022-00119-y>.

Theleritis C, Siarkos K, Politis A, Smyrnis N, Papageorgiou C, Politis AM. A Systematic Review of Pharmacological Interventions for Apathy in Aging Neurocognitive Disorders. Brain Sci. 2023 Jul 12;13(7):1061. Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci13071061>.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025.

ANÁLISE COMPARATIVA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANNABINOIDES NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: UMA REVISÃO RÁPIDA

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: A RAPID REVIEW

Fernanda Pimenta Simon **Ferreira**¹, Maria Helha Fernandes **Nascimento**², Aurélio de Melo **Barbosa**³, Valter Paulo Neves **Miranda**⁴, Viviane Cássia **Pereira**⁵, Erika Barbosa **Camargo**⁶, Flávia Tavares Silva **Elias**⁷

1. Farmacêutica, doutora, gerente de Pesquisa e Inovação na Superintendência da Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GEPI/SESG/SES-GO), Goiânia-GO, Brasil, fernanda.ferreira@goias.gov.br.
2. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
3. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
4. Profissional de Educação Física, doutor, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberlândia-MG, Brasil, valter.miranda@ebserh.gov.br.
5. Farmacêutica, doutora, pesquisadora colaboradora no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília (FIOCRUZ Brasília), Brasília-DF, Brasil, vicass@gmail.com.
6. Nutricionista, doutora, professora da Universidade do Distrito Federal e pesquisadora colaboradora na FIOCRUZ Brasília, Brasília-DF, Brasil, erika.barbosacamargo@gmail.com.
7. Nutricionista, doutora, pesquisadora em saúde pública do Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, FIOCRUZ Brasília, Brasília-DF, Brasil, flavia.elias@fiocruz.br.

RESUMO

Tecnologia: Canabinoides (CDB/THC) para redução dos sintomas associados ao transtorno do espectro autista (TEA). **Indicação:** Tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista. **Pergunta:** Os canabinoides (CDB/THC) são eficazes e seguros no tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista? **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança dos canabinoides no tratamento do transtorno do espectro autista em crianças e adolescentes. **Métodos:** Esta revisão rápida de revisões sistemáticas foi conduzida por meio de um levantamento bibliográfico em bases de dados como PUBMED, EMBASE, WOS, BVS, Cochrane Library, complementado por buscas manuais. As estratégias de busca foram predefinidas para garantir abrangência e precisão. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi rigorosamente avaliada com a ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews, Version 2*), garantindo maior transparência na confiabilidade das evidências analisadas. **Resultados:** A revisão rápida de quatro estudos selecionados destaca o potencial terapêutico dos canabinoides, particularmente o canabidiol (CBD) em associação com o THC, na redução de sintomas comportamentais, cognitivos e funcionais em indivíduos com TEA. **Conclusão:** O canabidiol (CBD) e outros canabinoides podem representar uma abordagem terapêutica promissora para o TEA, com benefícios na mitigação de sintomas e perfil de segurança mais favorável em comparação aos tratamentos convencionais. Entretanto, destaca-se a baixa qualidade metodológica das revisões sistemáticas analisadas, devido a fragilidades nos estudos primários.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do espectro Autista; Canabinoides; Tetrahidrocanabinol; Sistema endocanabinoide; THC/CDB; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Cannabinoids for reducing symptoms associated with Autism Spectrum Disorder (ASD). **Indication:** Treatment of children and adolescents with Autism Spectrum Disorder. **Question:** Are cannabinoids (CBD/THC) effective and safe in the treatment of children and adolescents with Autism Spectrum Disorder? **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of cannabinoids in the treatment of Autism Spectrum Disorder in children and adolescents. **Methods:** This rapid review of systematic reviews was conducted through a comprehensive literature search in databases such as PUBMED, EMBASE, WOS, VHL, Cochrane Library, supplemented by manual searches. Predefined search strategies were used to ensure both breadth and precision. The methodological quality of the included studies was rigorously assessed using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews, Version 2), ensuring transparency in the reliability of the evidence analyzed. **Results:** The rapid review of four selected studies highlights that the therapeutic potential of cannabinoids, particularly cannabidiol (CBD) in association with THC, in reducing behavioral, cognitive and functional symptoms in ASD. **Conclusion:** Cannabidiol (CBD) and other cannabinoids may represent a promising therapeutic approach for ASD, offering symptom relief and a more favorable safety profile compared to conventional treatments. However, the low methodological quality of the systematic reviews, due to weaknesses in the primary studies.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder; Cannabinoids; Tetrahydrocannabinol; Endocannabinoid system; THC/CBD; Systematic review

INTRODUÇÃO

Em 2019, estimou-se globalmente um total de 28,3 milhões de casos prevalentes de transtorno do espectro autista (TEA), com variações regionais¹: 0,4% na Ásia^{2,3}, 0,5% na Europa², 1% nas Américas e na África², e até 1,7% na Austrália². Essas disparidades evidenciam a importância global do TEA e reforçam a necessidade da detecção precoce¹. Isso pode diminuir o impacto de dificuldades de desenvolvimento e aprimorar habilidades de comunicação em pessoas afetadas pelo TEA^{1,4}. As estimativas mais elevadas de prevalência do autismo foram observadas nos Estados Unidos^{1,4}, especialmente entre crianças de 6 a 12 anos, cuja frequência foi superior à registrada em menores de 5 anos¹.

O TEA é uma condição de neurodesenvolvimento². Esse termo abrange condições como autismo, síndrome de Asperger e outros transtornos do desenvolvimento⁵. Suas principais manifestações são por meio de dificuldades na comunicação e interação social, além de comportamentos e interesses limitados e repetitivos^{3,4}. A etiologia do autismo é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores genéticos, ambientais e neurológicos⁶. O diagnóstico baseia-se em avaliações detalhadas por equipes multidisciplinares, usando observações comportamentais semiestruturadas e entrevistas com cuidadores⁷. Diretrizes

clínicas internacionais recomendam o uso do DSM-5⁸ como guia norteadora na avaliação clínica^{9,10}. Identificar e iniciar as intervenções precocemente pode facilitar uma melhor qualidade de vida para indivíduos com TEA e seus familiares.

As principais intervenções para o TEA abrangem psicoeducação, abordagens comportamentais (como Psicologia e Terapia Ocupacional), suporte educacional, terapias de fala e linguagem, e, quando necessário, o uso de medicamentos⁷. As intervenções farmacológicas são avaliadas por um profissional de saúde especialista, levando em conta os benefícios e riscos, e visam tratar condições psiquiátricas coexistentes e certos sintomas comportamentais¹¹. De acordo Hirota e King (2023)⁷, a risperidona e a aripiprazol são medicamentos eficazes para reduzir irritabilidade e agressividade em indivíduos com TEA. Psicoestimulantes, como o metilfenidato, são úteis no tratamento do TDAH em pessoas com TEA, complementando a abordagem terapêutica.

A risperidona e o aripiprazol são os medicamentos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA)¹², para tratamento do TEA. Além desses, outros fármacos (psicoestimulantes e antidepressivos) são usados de forma *off-label* nos EUA. No Brasil o Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza risperidona como opção terapêutica do comportamento agressivo no transtorno do espectro do autismo, conforme portaria conjunta nº 7, de 12 de abril de 2022¹¹. Atualmente, intervenções com o uso de canabinoides têm sido amplamente investigadas para o tratamento do TEA, refletindo um crescente interesse na comunidade médica e científica por abordagens terapêuticas inovadoras e potencialmente eficazes para essa condição. Conforme relatório do FDA¹², descobertas recentes demonstraram que o CBD melhorou surtos comportamentais, problemas de comunicação, ansiedade, estresse e comportamento perturbador em crianças diagnosticadas com autismo. Em 2022 um estudo¹³, associou o uso de canabidiol (CBD) com baixas doses de tetrahydrocannabinol (THC) no manejo de sintomas associados ao TEA e melhora na qualidade de vida geral. Essa abordagem parece ter potencial para beneficiar indivíduos com TEA, oferecendo uma opção de tratamento alternativa e eficaz¹⁴.

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Revisão (CID-10)

- F84 Transtornos globais do desenvolvimento
- F84.0 Autismo infantil
- F84.1 Autismo atípico
- F84.2 Síndrome de Rett
- F84.3 Outro transtorno desintegrativo da infância

Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança dos canabinoides no tratamento do transtorno do espectro autista em crianças e adolescentes.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão rápida que foi meticulosamente conduzida seguindo uma metodologia que aderiu às diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁸. A metodologia da revisão rápida emprega métodos sistemáticos para avaliar, extrair e analisar dados de forma acelerada e para produzir sínteses de evidências¹⁵. O estudo foi desenvolvido com base nas orientações do *Cochrane Rapid Reviews Methods Group*¹⁵, do Instituto Joanna Briggs (JBI)^{16,17}, e do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P)¹⁸. Conforme o *Cochrane Rapid Review Methods Group*, revisões rápidas permitem gerar evidências em menor tempo, auxiliando tomadas de decisões em políticas de saúde pública e práticas clínicas emergentes de forma ágil e eficiente¹⁵. Essas revisões também utilizam métodos sistemáticos, transparentes e reprodutíveis¹⁹. O protocolo de estudo foi registrado no Registro Internacional no Open Science Framework (OSF), sob o número <https://osf.io/57fz8/>.

Para este estudo, a abordagem incluiu uma seleção criteriosa de estudos pertinentes, empregando bases de dados especializadas como PUBMED, EMBASE, *Cochrane Library*, *Virtual Health Library* (BVS) e *Web of Science* (WOS). Esse processo teve como objetivo garantir a amplitude e a profundidade da revisão. Complementarmente, uma investigação adicional nas referências bibliográficas dos artigos selecionados e na literatura cinza foi conduzida, bem como, uma consulta com especialistas.

Questão clínica

Os canabinoides (CDB/THC) são eficazes e seguros no tratamento de crianças e adolescentes com transtorno do espectro autista?

Crítérios de elegibilidade

Foram incluídas revisões sistemáticas (RS) com metanálise, preferencialmente de ensaios clínicos, mas também de estudos observacionais, envolvendo crianças e adolescentes com transtorno do espectro do autismo (TEA), tratados com canabidiol (CBD) ou tetrahydrocannabinol (THC). Essas investigações examinaram o uso desses compostos para tratar os sintomas do TEA, com ou em grupos de comparação. As RS detalharam efeitos terapêuticos e os eventos adversos. Buscou-se também por estudos que discutiram o impacto do tratamento com canabinoides na qualidade de vida dos pacientes. Conforme a pergunta de pesquisa delineada, o acrônimo PICOS foi organizado de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1. Organização da pergunta de pesquisa seguindo o modelo PICOS.

População (P)	Crianças e adolescentes diagnosticados com transtorno do espectro do autismo (TEA).
Intervenção (I)	Canabinoides (canabidiol -CBD ou tetrahydrocannabinol -THC)
Comparador (C)	Terapias convencionais para o TEA, placebo ou estudos sem comparadores.

Desfechos (O)	Eficácia: Redução de alterações comportamentais e cognitivas (sociabilidade, ansiedade, hiperatividade/agitação psicomotora, automutilação, tiques); Segurança: eventos adversos e/ou eventos adversos graves (sonolência, aumento do apetite).
Desenho de estudo (S)	Revisões sistemática (RS) com metanálise

Fonte: os autores.

Foram excluídos estudos que não abordaram a população-alvo (crianças e adolescentes - 5 a 18 anos - com TEA), que não investigaram canabinoides (CBD/THC) ou suas comparações com tratamentos convencionais. Também foram descartados relatórios não científicos, resumos de conferências, cartas, opiniões, revisões narrativas sem metodologia sistemática, editoriais, revisões sistemáticas exclusivas de estudos observacionais, publicações em idiomas diferente de inglês, português e espanhol, ou sem acesso ao texto completo. Estudos com dados incompletos ou indisponíveis também foram excluídos.

Métodos de busca para identificação de estudos

Foram empregados termos de busca dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos Medical Subject Headings (MeSH), alinhados aos componentes do modelo PICOS para garantir uma abordagem abrangente. Os termos principais (canabinoides e transtorno do espectro autista), juntamente com seus sinônimos, foram interligados através do uso dos operadores booleanos OR para ampliar a busca e AND para intersecção dos termos selecionados, visando a precisão e a relevância na identificação de estudos. A estratégia completa de busca, incluindo a lista detalhada de termos e a combinação específica utilizada, está disponível para consulta no material suplementar.

Coleta, extração e análise de dados

Inicialmente, o software Mendeley foi utilizado para retirar duplicações entre os artigos identificados. Em seguida, o acervo recuperado foi importado para o software Rayyan (rayyan.qcri.org/)²⁰, para leitura de títulos e resumos, determinando a pertinência de cada estudo em conformidade com o acrônimo PICOS. Dois revisores (FPSF e MHFN) realizaram independentemente a seleção inicial e, posteriormente, a leitura completa dos textos. Essa etapa também foi conduzida de forma independente, e eventuais divergências foram resolvidas em discussão com o autor AMB, assegurando o cumprimento dos critérios de elegibilidade definidos para a revisão rápida. Os estudos que não atenderam a esses critérios na fase de leitura completa foram excluídos com as devidas justificativas.

A extração de dados foi realizada com uma ferramenta padronizada desenvolvida e personalizada no Microsoft Excel. Dois pesquisadores (FPSF e MHFN), realizaram a coleta de dados, com as variáveis: título, autores, ano de publicação, país de origem, tipo de documento, objetivos do estudo, métodos de avaliação utilizados, desenho e número dos estudos incluídos, número de participantes, faixa etária, gênero, posologia e formas de administração da intervenção e do grupo comparador, período de acompanhamento, principais achados e informações adicionais necessárias. Toda etapa seguiu as diretrizes atualizadas da Cochrane¹⁵

para revisões rápidas e a declaração PRISMA 2020¹⁸. Essa abordagem detalhada e colaborativa garantiu a precisão e a abrangência dos dados coletados, fundamentais para a análise e conclusões subsequentes do estudo.

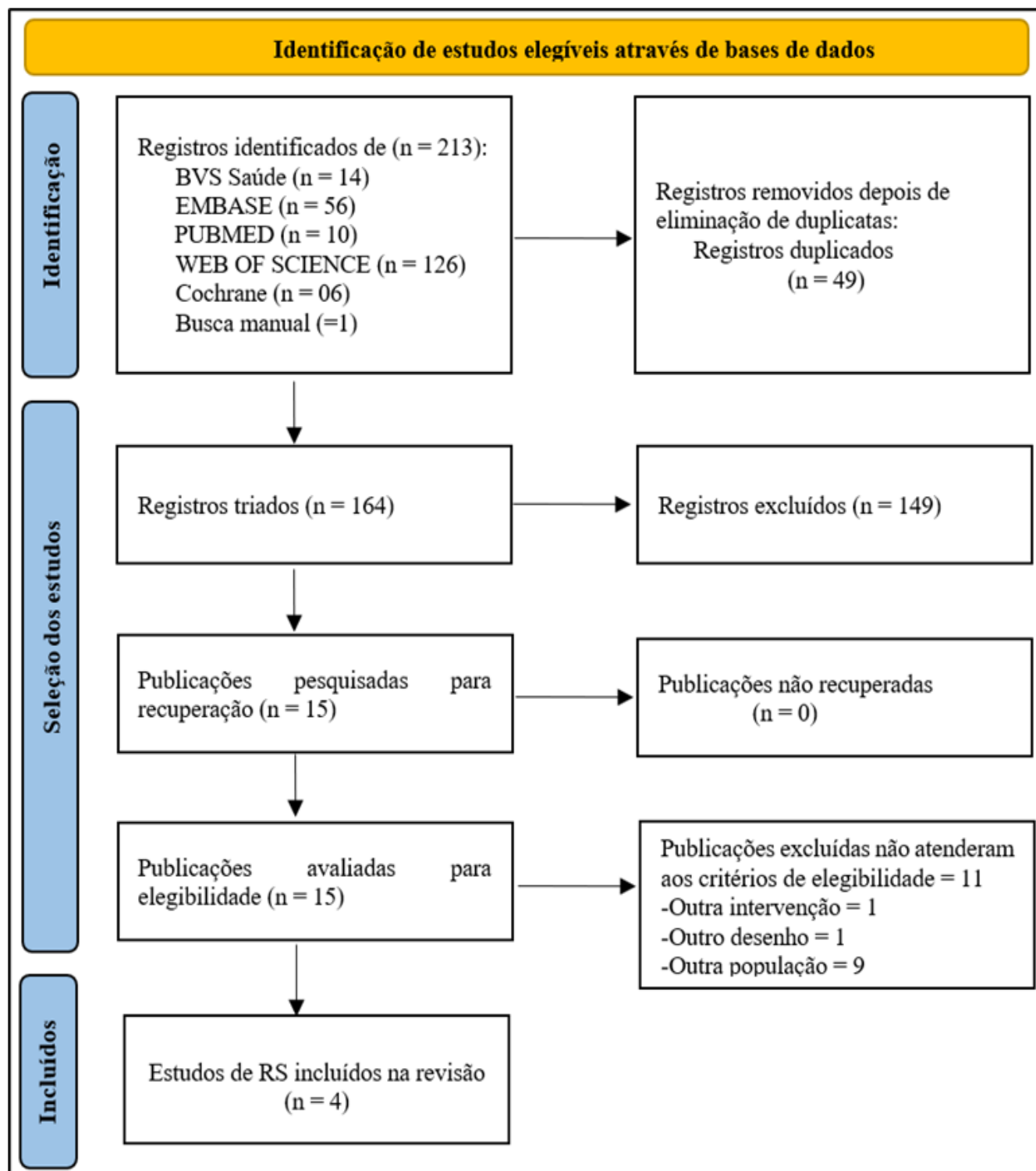
Avaliação da qualidade metodológica da evidência

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada com a ferramenta "A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews" (AMSTAR), descrita por Shea et al. (2017)²¹, que contém 16 itens disponíveis em amstar.ca/Amstar_Checklist.php. Essa ferramenta oferece uma avaliação crítica da qualidade das revisões sistemáticas, classificando-as nas seguintes categorias: alta, moderada, baixa e criticamente baixa. Dois autores (FPSF e MHFN) realizaram a avaliação de modo independente, garantindo a confiabilidade dos resultados. Arbitrariedades foram intermediadas pela orientação de um coautor (AMB) e da autora sênior (FTSE).

RESULTADOS

A busca bibliográfica foi realizada em 14 de março de 2024. A Figura 1 ilustra o fluxograma PRISMA dos artigos recuperados nesta revisão. A pesquisa inicial em bases de dados digitais resultou em 213 revisões sistemáticas, das quais 49 eram duplicatas e foram excluídas. Prosseguiu-se com a análise de títulos e resumos, descartando 146 artigos por não cumprirem os critérios de seleção estabelecidos. Após essa filtragem, 15 artigos foram considerados aptos para leitura completa. Dentre eles, somente quatro revisões sistemáticas — Fusar-Poli et al.²², Silva Junior et al.²³, Parrella et al.²⁴, Rice et al.²⁵ — atenderam integralmente aos critérios de inclusão e foram incorporados à revisão. A lista dos artigos excluídos, com os respectivos motivos de exclusão, pode ser consultada nos materiais suplementares.

Os estudos selecionados, publicados no período de 2020 a 2024 na língua inglesa, apresentaram-se heterogêneos nas populações-alvo e nos desfechos, que foram predominantemente qualitativos. As quatro revisões sistemáticas²²⁻²⁵ estão detalhadas no Quadro 2. Dois dos quatro estudos analisados investigaram populações com QI misto, incluindo participantes com QI > 70^{22,23}. A utilização do instrumento AMSTAR-2²¹ para avaliar o rigor metodológico e a transparência revelou uma qualidade substancialmente uniforme entre os estudos incluídos nesta revisão.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção e elegibilidade dos estudos incluídos.

Fonte: PRISMA 2020²¹.

Quadro 2. Estudos selecionados para revisão rápida sobre o uso de canabinoides no tratamento de TEA.

Autor	Delineamento e Amostra	Intervenção	Objetivo	Principais Desfechos	Principais Resultados	AMSTAR 2
Fusar-Poli et al. ²²	Revisão Sistemática (n= 387 participantes).	Cannabis sativa ou canabinoides, como CBD, CBDV, THC.	Descrever o estado da arte atual em relação ao uso de canabinoides em indivíduos com TEA.	Impressão global (estresse parental, Ansiedade, humor e qualidade de vida), problemas de sono, hiperatividade, comportamentos problemáticos.	Eficácia: Melhora de sintomas comportamentais (hiperatividade e sono) e redução do número de medicamentos. Segurança: Efeitos colaterais leves, incluindo distúrbios do sono, inquietação, perda de apetite e sintomas gastrointestinais.	Qualidade criticamente baixa.
Silva-Junior et al. ²³	Revisão Sistemática (n= 578 participantes).	Cannabis e canabinoides	investigar o uso de cannabis e canabinoides no tratamento de sintomas do Transtorno do Espectro Autista (TEA).	hiperatividade, ataques de automutilação e raiva, problemas de sono, ansiedade, inquietação, agitação psicomotora, irritabilidade, agressividade, perseverança e depressão, cognição, interação social e linguagem e efeitos adversos (distúrbios do sono, inquietação, nervosismo.	Redução do número e/ou intensidade de diferentes sintomas associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA). Os efeitos adversos mais comuns foram distúrbios do sono, inquietação, nervosismo e alteração no apetite.	Qualidade criticamente baixa.

Autor	Delineamento e Amostra	Intervenção	Objetivo	Principais Desfechos	Principais Resultados	AMSTAR 2
Parrella et al. ²⁴	Revisão Sistemática (n= 329 participantes).	CBD, CBD e THC, ou CBDV e THC.	Examinar o uso de canabinoides/ CBD como uma intervenção terapêutica para diferentes distúrbios do neurodesenvolvimento.	Redução dos tiques, diminuição da espasticidade, sintomas de hiperatividade, impulsividade, comportamentos disruptivos, desempenho cognitivo, interação social e tolerabilidade.	Não foram observados efeitos estatisticamente significativos do CBD nos principais índices de avaliação de tiques, Espasticidade. Entretanto houve melhora nos comportamentos disruptivos e na funcionalidade social com o uso do CBD.	Qualidade criticamente baixa.
Rice et al. ²⁵	Revisão Sistemática (n= 310 participantes).	Produtos à base de canabinoides, CBD e THC.	Entender melhor o sistema endocanabinoide e explorar sua utilidade clínica no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurodesenvolvimentais em crianças e adolescentes.	Mudanças nos sintomas psiquiátricos e comportamentais e taxas de eventos adversos.	No geral, a RS encontrou evidência limitada e geralmente de baixa qualidade sobre a eficácia desses produtos nessa população. Os efeitos adversos relatados são geralmente leves a moderados. Porém os autores sugerem que os canabinoides podem ter benefícios para pacientes com TEA.	Qualidade baixa.

Legenda: TEA= Transtorno do Espectro Autista, CBD= canabidiol, THC= tetrahydrocannabinol, CBDV= canabidivarina

Fonte: Fusar-Poli et al.²², Silva-Junior et al.²³, Parrella et al.²⁴, Rice et al.²⁵

Dos quatro estudos 75% foram classificados como "qualidade criticamente baixa" segundo os critérios AMSTAR-2²¹, indicando preocupações significativas quanto à sua confiabilidade. Considerando que as revisões sistemáticas avaliadas não incluíram meta-análises, as principais limitações identificadas foram: 1) a inadequada aplicação de técnicas para avaliar o risco de viés em estudos individuais; 2) a omissão em fornecer uma lista detalhada e justificativas para os estudos excluídos; 3) a falta de uma análise e discussão profundas sobre a heterogeneidade observada nos estudos incluídos; 4) a ausência de relatos sobre as fontes de financiamento dos estudos analisados; 5) a utilização apenas parcial de estratégias de busca abrangentes, o que é uma exigência para a pontuação na ferramenta²¹ de avaliação. Embora, ainda classificada como de baixa qualidade, uma das revisões apresentou desempenho metodológico ligeiramente superior as demais²⁵.

Dois estudos focaram especificamente no uso de canabinoides para tratar sintomas associados ao TEA^{22,23}. Já os estudos de Parrella et al. (2023)²⁴ e Rice et al. (2024)²⁵, exploraram o uso de canabinoides para uma variedade de distúrbios de neurodesenvolvimento e neuropsiquiátricos incluindo TEA. Os autores Fusar-Poli et al. (2020)²², Silva-Junior et al. (2022)²³ e Parrella et al. (2023)²⁴ relatam melhorias nos sintomas comportamentais do TEA (diminuição nas medidas de estresse, ansiedade, humor (depressão), e qualidade de vida). Especificamente, um estudo quantificou melhoria de 66,8% na qualidade de vida, 63,5% no humor, 42,9% nas habilidades adaptativas, 24,7% no sono e 14% na concentração²². Ademais, Fusar-Poli et al. (2020)²², observou redução no uso de medicações concomitantes. Também ficou evidente no estudo de Parrella et al. (2023)²⁴, melhorias em comportamentos disruptivos e na funcionalidade social, sensibilidade sensorial, atenção, interação social e linguagem, porém, sem efeitos significativos nos tiques. No geral, todos os estudos destacaram alívio sintomático significativo.

Outra questão que chamou a atenção no estudos^{22,23,24,25}, foi o perfil de segurança favorável dos canabinoides em comparação com medicamentos tradicionais, sendo seus eventos adversos considerados relativamente leves e/ou transitórios, conforme documentado no Quadro 2. Os principais eventos adversos foram: leve sonolência, irritabilidade moderada, diarreia, aumento do apetite, hiperemia conjuntival, aumento da temperatura corporal e noctúria foi observada em dois casos^{22,23,24,25}. No entanto, não houve relatos de eventos adversos graves (EAGs)²⁴. Entretanto, observou-se que altas doses de THC precipitaram crises psicóticas²⁵ em alguns casos. Em raros casos, também foram relatados a presença de vômitos, infecção do trato respiratório superior, piora de aspectos psicocomportamentais²⁵.

A população variou significativamente entre os estudos em faixa etária e localização geográfica (Quadro 3). Todas as revisões sistemáticas^{22,23,24,25} mostraram sobreposição de pelo menos dois estudos incluídos.

Em relação à intervenção investigada, os quatro estudos^{22,23,24,25}, ressaltaram a aplicação de substâncias derivadas da cannabis, sobretudo o CBD e o THC, na abordagem terapêutica de uma variedade de sintomas associados do TEA. Adicionalmente, as pesquisas conduzidas por Fusar-Poli et al. (2020)²² e Parrella et al. (2023)²⁴ também exploraram os efeitos da Canabidivarina (CBDV). Essa abordagem diversificada buscou por uma compreensão mais ampla sobre como diferentes compostos canabinoides podem contribuir para o manejo dos sintomas do TEA.

Quadro 3. Características dos estudos incluídos nas revisões sistemáticas.

RS	Idade dos participantes	Dosagem média	Desenhos dos Estudos incluídos.	Follow-Up	País(es) de origem dos estudos incluídos	País da revisão
Fusar-Poli et al. ²²	4 a 31 anos (4 a 22 anos 337; 87%).	CBD: 1 – 16 mg/kg e 600 mg/em dose única. THC: 0,8 mg/kg 40 mg em dose única. CBDV a uma dose de 2,5 mg/kg/dia.	3 retrospectivos, 3 prospectivos, 1 relato de caso e 3 ECRs.	6 a 12 semanas.	Israel (n = 3), Reino Unido (n = 3), Brasil, Chile, Áustria e Estados Unidos (n = 1 cada).	Itália
Silva-Junior et al. ²³	11,8 a 12 anos; 52% estava especificados como sendo crianças.	6 a 75% de CBD combinado com 1 a 1,5% THC. Dose única de 600 mg (solução oral), e o dronabinol 0,62 a 3,62 mg/dia (dissolvido em óleo de gergelim), e canabidivarina dose de 600 mg.	Retrospectivos, 1 relato de caso, ECR e NI.	NI	Israel (n= 3), Reino Unido (n= 3), Brasil (n= 1), Áustria (n= 1), e os Estados Unidos (n= 1).	Brasil
Parrella et al. ²⁴	5 a 21 anos (150; 43% com diagnóstico de TEA)	THC:CBD em uma proporção de 10:15, THC:CBD de 1:1 usando um spray oromucoso, doses únicas de 600 mg de CBDV ou CBD em alguns estudos.	9 ECRs (5 paralelos e 4 ensaios cruzados.)	NI	Canadá (n= 1), Israel (n= 2), Reino Unido (n= 6) e Austrália (n= 1).	Estados Unidos
Rice et al. ²⁵	3 a 18 anos	Óleo de cannabis sublingual (30% CBD, 1,5% THC), cápsulas orais de CE enriquecido com CBD, (dose de CBD: 3,75–6,45 mg/kg/dia; Dose de THC: 0,05–0,09 mg/kg/dia).	1 RCT, 1 ensaio aberto, 3 estudos observacionais, 2 séries de casos, 11 relatos de caso.	8 semanas a 2 anos e 5 meses.	Israel (n= 4), Estados Unidos (n= 3), Brasil (n= 1), Áustria (n= 3), Alemanha (n=4), Estados Unidos (n= 1), Austrália (n= 2).	Austrália

Legenda: CBD= Canabidiol; CBDV= Canabidivarina; THC: delta-9-tetrahidrocannabinol; ECR= ensaio clínico randomizado; NI= Não Informado; EUA= Estados Unidos.

Fonte: Fusar-Poli et al.²², Silva-Junior et al.²³, Parrella et al.²⁴, Rice et al.²⁵

Pode-se observar uma grande variação nas quantidades e formas de administração dos canabinoides utilizados. Fusar-Poli et al.²² e Silva-Junior et al.²³, utilizaram dosagens mais altas de THC comparado a Rice et al.²⁵, que usou uma concentração muito mais baixa em uma formulação de óleo sublingual. Parrella et al.²⁴, é único em sua abordagem ao usar uma proporção fixa de THC para CBD, indicando uma metodologia específica na relação entre os dois principais canabinoides. As formas de administração incluíram óleos sublinguais a soluções orais e sprays. Os desenhos dos estudos incluídos nas RS apresentaram uma ampla variedade, desde análises retrospectivas até ensaios clínicos randomizados (ECRs), influenciando

significativamente tanto os resultados obtidos quanto suas interpretações (Quadro 3). Além disso, a faixa etária dos participantes foi bastante extensa, o que pode afetar interpretação dos resultados dos tratamentos utilizados no TEA em crianças e adolescentes. No geral, não foi observado relatos a respeito dos comparadores utilizados nos estudos primários.

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida resume os resultados de quatro estudos em crianças e adolescentes diagnosticados com TEA tratados com medicamentos à base de canabinoides. As amostras variaram de 310 participantes (Rice et al., 2024)²⁵ a 578 (Silva-Junior et al., 2022)²³, indicando variações significativas na escala dos estudos. O canabidiol (CBD) foi a substância mais utilizada e, segundo um dos autores o CBD parece ter propriedades não intoxicantes²². Também foram investigados outros canabinóides, como a canabidivarina (CBDV) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Os estudos focaram no uso desses compostos para tratar os sintomas do TEA resistentes às abordagens convencionais, como os problemas comportamentais. Fusar-Poli et al. (2020)²² e Rice et al. (2024)²⁵, reportaram benefícios limitados com efeitos colaterais menores, enquanto Silva-Junior et al. (2022)²³ e Parrella et al. (2023)²⁴, notaram melhorias mais específicas em comportamentos e funcionalidades sociais, ainda que com efeitos adversos transitórios.

Houve uma variedade nas dosagens e formas de administração dos canabinoides, como observadas entre os estudos^{22,23,24,25}, indicando que ainda não existe um consenso ou uma padronização na posologia para tratamentos específicos. Nesse interim de variabilidade, as formas de administração também não apresentaram um padrão e variaram de óleos sublinguais a soluções orais e sprays, o que pode afetar a biodisponibilidade e os efeitos dos canabinoides. Essas diferenças parecem estar relacionadas às características das populações estudadas, aos sintomas-alvo e às regulamentações legais de cada país onde os estudos foram realizados.

A consistência dos resultados entre os estudos analisados^{22,23,24,25}, reforça a aparente unanimidade dos achados. No entanto, a qualidade geral das revisões foi considerada baixa, o que pode ter influenciado os resultados, uma vez que os estudos primários apresentaram fragilidades. Isso evidencia a necessidade de mais pesquisa de alta qualidade com populações específicas de TEA. Além disso, a presença de comorbidades na maioria dos pacientes dificulta inferências conclusivas robustas sobre os efeitos dos canabinoides. Os estudos também variaram quanto ao foco, abrangendo desde a redução de sintomas específicos do TEA até a análise de condições comórbidas. Ainda assim, todos os estudos indicam que os canabinoides podem contribuir para a redução dos sintomas comportamentais do TEA, um achado importante, considerando a complexidade do tratamento desses pacientes, frequentemente marcados por comorbidades significativas e evolução clínica variável.

Esta revisão explora mais profundamente como os canabinoides podem ser utilizados para tratar não apenas o TEA, mas também suas comorbidades associadas, melhorando, potencialmente, a qualidade de vida desses pacientes. No entanto, destaca-se a necessidade de aprimoramento metodológico nas pesquisas futuras, dada a predominância de estudos de qualidade criticamente baixa, o que dificulta conclusões sólidas. Observa-se uma carência significativa de ensaios clínicos randomizados duplo-cego na literatura atual. Esta lacuna

implica uma limitação na validação para o uso dos produtos à base de canabinoides no tratamento de pacientes com TEA. Considerando que ensaios clínicos duplo-cego são fundamentais para avaliar a eficácia e segurança de novas terapias de maneira imparcial.

A falta desses estudos pode afetar a robustez das revisões sistemáticas disponíveis e, consequentemente, a confiança nas intervenções clínicas baseadas em tais dados. Parece crucial incentivar a realização de mais estudos desse tipo para fortalecer a base de conhecimento e melhorar as práticas de saúde baseadas em evidências para o manejo do TEA em crianças e adolescentes. Devido à diversidade dos dados, a eficácia e a segurança dos canabinoides como tratamento para o Transtorno do Espectro Autista (TEA) ainda requerem investigações mais sistemáticas. Estudos futuros deveriam considerar desenhos metodológicos mais uniformes e populações mais homogêneas para permitir comparações mais precisas e conclusões robustas sobre o potencial terapêutico dos canabinoides no TEA. Uma das novas formas de avaliação para apoiar processos decisórios podem ser os estudos baseados em dados reais, que geram evidências do mundo real a partir do monitoramento de riscos e benefícios de tecnologias incorporadas com uso tutelado por serviços de saúde especializados ^{27,28}.

CONCLUSÃO

Este estudo reforça as evidências emergentes de que o canabidiol (CBD) e outros canabinoides representam uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento do TEA. Apesar da variação metodológica e qualitativa dos estudos revisados, os resultados indicam, de forma consistente, potenciais benefícios dos canabinoides na mitigação de sintomas comportamentais e cognitivos associados ao TEA. Os resultados mostram que, enquanto os tratamentos convencionais focam na gestão de sintomas específicos e apresentam um perfil de eventos adversos persistente, o uso de canabinoides pode oferecer uma alternativa com efeitos adversos relativamente leves. Contudo, a adoção dos canabinoides como opção terapêutica exige cautela, considerando os riscos e benefícios associados, bem como a variabilidade nas posologias e formas de administração.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos integrantes da equipe da FIOCRUZ/Brasília, incluindo a coordenadora, professores e demais funcionários, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe CATS/NATS/GEPI/SES/GO, pelo apoio na conclusão deste estudo.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um *link* para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Li Z, Yang L, Chen H, Fang Y, Zhang T, Yin X, et al. Global, regional and national burden of autism spectrum disorder from 1990 to 2019: results from the

- Global Burden of Disease Study 2019. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022 May 10;31:e33.
2. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* 2022 Dec 8;48(1):112.
3. Talantseva OI, Romanova RS, Shurdova EM, Dolgorukova TA, Sologub PS, Titova OS, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2023 Feb 9;14.
4. Long M, Register-Brown K. Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Rev.* 2021 Jul 1;42(7):360–74.
5. World Health Organization (WHO). Autism [Internet]. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
6. Steinman G. The putative etiology and prevention of autism. In 2020. p. 1–34.
7. Hirota T, King BH. Autism Spectrum Disorder. *JAMA.* 2023 Jan 10;329(2):157.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association; 2013. Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2013-14907-000>.
9. UpToDate. Autism spectrum disorder in children and adolescents: Complementary and alternative therapies [Internet]. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-in-children-and-adolescents-complementary-and-integrative-medicine-therapies>.
10. Ganesh A, Shareef S. Safety and Efficacy of Cannabis in Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Neurol Briefs.* 2020 Dec 24;34(0).
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dermatite Atópica [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 4]. p. 1-74. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418_relatorio_de_recomendacao_pcdt_dermatite_atopica_cp_09.pdf
12. US Food and Drug Administration-FDA. Chelation products: Unapproved over-the-counter drugs -- consumer warning. [Internet]. 2016. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm229454.htm>.
13. Ma L, Platnick S, Platnick H. Cannabidiol in Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Case Study. *Cureus.* 2022 Aug 26;
14. Chao, Yi-Sheng and SM. Medicinal and Synthetic Cannabinoids for Pediatric Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31873990/>.
15. Garritty C, Hamel C, Trivella M, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, Devane D, et al. Updated recommendations for the Cochrane rapid review methods guidance for rapid reviews of effectiveness. *BMJ.* 2024 Feb 6;e076335.
16. Aromataris E MZ editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI; 2020.
17. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: a JBI position statement. *JBI Evid Synth.* 2022 Apr;20(4):944–9.
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. 2015;4(1):1–9.
19. Klerings I, Robalino S, Booth A, Escobar-Liquitay CM, Sommer I, Gartlehner G, et al. Rapid reviews methods series: Guidance on literature search. *BMJ Evidence-Based Med.* 2023 Dec;28(6):412–7.
20. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1).
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;j4008.
22. Fusar-Poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for People with ASD: A Systematic Review of Published and Ongoing Studies. *Brain Sci.* 2020 Aug 20;10(9):572.
23. Silva Junior EA da, Medeiros WMB, Torro N, Sousa JMM de, Almeida IBCM de, Costa FB da, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022;
24. Parrella NF, Hill AT, Enticott PG, Barhoun P, Bower IS, Ford TC. A systematic review of cannabidiol trials in neurodevelopmental disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2023 Sep;230:173607.
25. Rice LJ, Cannon L, Dadlani N, Cheung MMY, Einfeld SL, Efron D, et al. Efficacy of cannabinoids in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2024 Feb 3;33(2):505–26.
26. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde _ Décima Revisão (CID-10) [Internet]. EDUSP, editor. São Paulo; 1995. 1–1200 p. Available from: <https://www.edusp.com.br/livros/cid-10-1/>.
27. Liu F, Panagiotakos D. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Medical Research Methodology.* 2022 Nov 5;22(1):287.
28. Popa Ilie IR, Vonica-Tincu AL, Dobrea CM, Butuca A, Frum A, Morgovan C, et al. Safety Profiles Related to

Dosing Errors of Rapid-Acting Insulin Analogs: A
Comparative Analysis Using the EudraVigilance
Database. Biomedicines [Internet]. 2024 Oct 1 [cited

2025 Jun 2];12(10). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39457586/>.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégias de busca utilizadas para recuperar revisões sistemáticas.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS
PUBMED	Search: ("Autism Spectrum Disorder"[Mesh] OR "Autism Spectrum Disorders" OR "Autistic" OR "Spectrum Disorder" OR "Autistic Spectrum Disorders" OR "Disorder, Autistic Spectrum") AND ("Cannabidiol"[Mesh] OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR "Epidiolex" OR "Cannabinoids"[Mesh] OR "Cannabinoid" OR "Cannabinoids")	RESULTADO= 165 REVISÃO=10
BVS SAÚDE	(mh:"Transtorno do espectro autista" OR (Autism Spectrum Disorder) OR (Transtorno del Espectro Autista) OR (Transtorno de Espectro Autista) OR (Transtorno do Espectro do Autismo) OR mh:F03.625.164.113\$) AND (mh:"Canabidiol" OR (Cannabidiol) OR mh:D02.455.849.090.100\$ OR mh:"Canabinoides" OR (Cannabinoids) OR (Cannabinoides) OR mh:D02.455.849.090\$)	RESULTADO= 139 REVISÃO= 14
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Autism Spectrum Disorder] explode all trees 2618 #2 MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees 1505 #3 MeSH descriptor: [Cannabidiol] explode all trees 541 #4 #1 AND #2 OR #3 545	RESULTADOS= 545 REVISÃO= 06
EMBASE	('autism'/exp OR 'autism spectrum disorder' OR 'autism, early infantile' OR 'autism, infantile' OR 'autistic child' OR 'autistic children' OR 'autistic disorder' OR 'autistic spectrum disorder' OR 'child development disorders, pervasive' OR 'childhood autism' OR 'classical autism' OR 'early infantile autism' OR 'infantile autism' OR 'infantile autism, early' OR 'kanner syndrome' OR 'pdd (pervasive developmental disorder)' OR 'pervasive child development disorders' OR 'pervasive developmental disorder' OR 'pervasive developmental disorders' OR 'typical autism' OR 'autism') AND ('cannabidiol'/exp OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 en 1 yl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 enyl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 para mentha 1, 8 dien 3 yl 5 pentylresorcinol' OR '5` methyl 4 pentyl 2` (prop 1 en 2 yl) 1`, 2`, 3`, 4` tetrahydrobiphenyl 2, 6 diol' OR 'a 1002 n5s' OR 'a1002n5s' OR 'btx 1204' OR 'btx 1308' OR 'btx 1503' OR 'btx 1702' OR 'btx 1801' OR 'btx1204' OR 'btx1308' OR 'btx1503' OR 'btx1702' OR 'btx1801' OR 'cardiolrx' OR 'epidiolex' OR 'epidyolex' OR 'gwp 42003' OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003' OR 'gwp42003p' OR 'nabidiolex' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR 'cannabidiol' OR 'cannabinoid'/exp OR 'cannabinoids' OR 'cannabinoid') AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review')	RESULTADO= 56
WEB OF SCIENCE	Autism Spectrum Disorder* OR Autism Spectrum Disorders* OR Autistic* OR Spectrum Disorder* OR Autistic Spectrum Disorders* OR Disorder, Autistic Spectrum* AND Cannabidiol* OR Epidiolex* OR Cannabinoid* OR Cannabinoids*	RESULTADOS= 348 REVISÃO= 126
Busca Manual		01

Fonte: os autores.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos (AMSTAR-2).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Fusar-Poli et al.	S	PS	S	PS	S	S	N	S	N	N	-	-	N	N	-	S	Qualidade criticamente baixa
Silva-Junior et al.	S	PS	S	S	S	S	N	S	N	N	-	-	N	N	-	S	Qualidade criticamente baixa
Parrella et al.	S	PS	S	PS	S	S	N	S	N	N	-	-	N	S	-	S	Qualidade criticamente baixa
Rice et al.	S	PS	S	S	S	S	PS	S	S	N	-	-	N	N	-	S	Qualidade baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial; (-): Itens não avaliado por ausência de metanálise.

Fonte: os autores.

Características dos Estudos Excluídos.

ID	Autor/ ano	Título do Artigo	Razão para Exclusão
1	Watkins et al.,2024	Pharmacological management of fragile X syndrome: a systematic review and narrative summary of the current evidence	Outra população
2	Tadesse et al., 2024	Prenatal cannabis uses and the risk of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in offspring: A systematic review and meta-analysis	Outra população (Prenatal)
3	Choi et al., 2024	Pharmacological and non-pharmacological interventions for irritability in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis with the GRADE assessment	Outra intervenção
4	Colizzi et al.,2024	Biobehavioral Interactions between Endocannabinoid and Hypothalamicpituitary- adrenal Systems in Psychosis: A Systematic Review	Outra população
5	Martin et al., 2023	The therapeutic potential of cannabidiol in subjects with psychotic spectrum disorders: A systematic review of randomized controlled trials	Outra população
6	Ram et al., 2023	Beyond the Pain: A Systematic Narrative Review of the Latest Advancements in Fibromyalgia Treatment	Outra população
7	Harmanci et al., 2023	How are young people's mental health related to their sexual health and substance use? A systematic review of UK literature	Outra população
8	Sorkhou et al., 2022	Does cannabis use predict aggressive or violent behavior in psychiatric populations? A systematic review	Outra população
9	Jutla et al., 2022	Autism spectrum disorder and schizophrenia: An updated conceptual review	Outro desenho
10	Treves et al., 2021	Efficacy and safety of medical cannabinoids in children: a systematic review and meta-analysis	Outra população (síndrome de Dravet)
11	Khan et al., 2020	Efficacy of cannabinoids in neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders among children and adolescents: a systematic review	Outra população

Fonte: os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025.

EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS CANNABINOIDES NO TRATAMENTO DA ESPASTICIDADE EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: REVISÃO RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

EFFICACY AND SAFETY OF CANNABINOIDS IN THE TREATMENT OF SPASTICITY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A RAPID REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Maria Helha Fernandes **Nascimento**¹, Aurélio de Melo **Barbosa**², Fernanda Pimenta Simon **Ferreira**³, Lílyan Oliveira **Silverio**⁴, Valter Paulo Neves **Miranda**⁵, Flávia Tavares Silva **Elias**⁶, Erika Barbosa **Camargo**⁷, Viviane Cássia **Pereira**⁸

1. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) na Gerência de Pesquisa e Inovação na Superintendência da Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GEPI/SESG/SES-GO), Goiânia-GO, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
2. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
3. Farmacêutica, doutora, gerente de Pesquisa e Inovação na Superintendência da Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GEPI/SESG/SES-GO), Goiânia-GO, Brasil, fernanda.ferreira@goias.gov.br.
4. Cirurgiã-Dentista, mestre, pesquisadora de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) na Gerência de Pesquisa e Inovação da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GEPI/SESG/SES-GO), Goiânia-GO, Brasil, lilyan.silverio@goias.gov.br
5. Profissional de Educação Física, doutor, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberlândia-MG, Brasil, valter.miranda@ebserh.gov.br.
6. Nutricionista, doutora, pesquisadora em saúde pública no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPT) da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília (FIOCRUZ Brasília), Brasília-DF, Brasil, flavia.elias@fiocruz.br
7. Nutricionista, doutora, professora da Universidade do Distrito Federal e pesquisadora colaboradora no PEPT da FIOCRUZ Brasília, Brasília-DF, Brasil, erika.barbosacamargo@gmail.com.
8. Farmacêutica, doutora, pesquisadora colaboradora no PEPT da FIOCRUZ Brasília, Brasília-DF, Brasil, vicass@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Canabinoides na redução da espasticidade muscular. **Indicação:** Tratamento de pessoas com espasticidade muscular por complicação de esclerose múltipla (EM). **Pergunta:** Os medicamentos à base de canabinoides (CBD/THC/nabilona/dronabinol) são eficazes (alívio dos sintomas de espasticidade) e seguros (descontinuação devido a eventos adversos e eventos adversos graves) no tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, em comparação com placebo ou comparador ativo (terapia padrão do Sistema de Saúde Brasileiro)? **Objetivo:** Avaliar a segurança e eficácia de medicamentos à base de canabinoides (CBD/THC) em comparação com placebo ou a tratamentos convencionais (medicamentos anti-inflamatórios e imunomoduladores) em pacientes adultos com espasticidade associada a EM. **Métodos:** Revisão rápida de revisões sistemáticas. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED, EMBASE, WOS, BVS, Cochrane Library e busca manual. Foram utilizadas estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos através da ferramenta AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Resultados:** A revisão rápida de duas revisões sistemáticas selecionadas, evidenciou o benefício de medicamentos canabinoides (CBD/THC) vs placebo, no alívio da espasticidade associada a esclerose múltipla em curto prazo (OR= 2,51 [1,56; 4,04] IC95%, (p = 0,0002), I² = 67%) e também melhora a longo prazo (MD= -

1,02 [-1,73; -0,31] IC 95%, ($p < 0,01$), $I^2 = 81\%$). Entretanto, esse tratamento se mostrou associado a um aumento no risco de desistência devido a eventos adversos. Adicionalmente, não se observa um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. **Conclusão:** O uso de canabinoides demonstra eficácia no alívio da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, mas traz um risco para efeitos adversos. A falta de impacto significativo na qualidade de vida e a variação nos resultados enfatizam a necessidade de ponderar cuidadosamente os benefícios e riscos na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose múltipla; Espasticidade; Canabinoides; Tetrahydrocannabinol; Sistema endocanabinoide; Acetilcolina; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Cannabinoids in reducing muscle spasticity. **Indication:** Treatment of people with muscle spasticity as a complication of multiple sclerosis. **Question:** Cannabinoid-based (CBD/THC/nabilone/dronabinol) medications are effective (relief of spasticity symptoms) and safe (discontinuation due to adverse events and serious adverse events) in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis, compared with placebo or active comparator (standard therapy of the System of Brazilian Health)? **Objective:** To evaluate the safety and efficacy of cannabinoid-based medications compared to placebo or conventional treatments (anti-inflammatory and immunomodulatory medications) in adult patients with spasticity associated with MS. **Methods:** Rapid review of systematic reviews. Bibliographical survey was carried out in the PUBMED, EMBASE, BVS, WOS, Cochrane Library databases and manual search. Followed predefined search strategies. The methodological quality of the included studies was assessed using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Results:** The rapid review of two selected systematic reviews highlighted the benefit of cannabinoid medications (CBD/THC) vs placebo in relieving spasticity associated with multiple sclerosis in the short term (OR= 2.51 [1.56; 4.04] CI95%, ($p = 0.0002$), $I^2 = 67\%$) and also improves in the long term (MD= -1.02 [-1.73; -0.31] CI 95%, ($p < 0.01$), $I^2 = 81\%$). However, this treatment is associated with an increased risk of dropout due to adverse events. Additionally, there is no significant impact on patients' quality of life. **Conclusion:** The use of cannabinoids demonstrates efficacy in relieving spasticity in patients with multiple sclerosis, but carries a risk of adverse effects. The lack of significant impact on quality of life and the variation in outcomes emphasize the need to carefully weigh benefits and risks in clinical practice.

KEYWORDS: Multiple Sclerosis; Spasticity; Cannabinoids; Tetrahydrocannabinol; Endocannabinoid System; Acetylcholine; Systematic Review.

SIGLAS E ABREVIATURAS

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CBD: Canabidiol.

CiNeMA: Método *Confidence In Network Meta-Analysis* de avaliação da qualidade das evidências de desfechos em meta-análises de rede (comparação indireta entre tratamentos). É uma alternativa ao GRADE para avaliação de meta-análises.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EM: Esclerose Múltipla.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PICOS: Uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (*population*), intervenção (*intervention*), comparador (*comparator*), desfecho (*outcome*) e tipo de estudo (*study*).

PUBMED: versão online e pública do *Index Medicus* da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RM: Ressonância Magnética.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

TBA: Toxina Botulínica.

THC: Tetrahydrocannabinol.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma condição que o sistema imunológico desencadeia uma resposta autoimune contra o cérebro e a medula espinhal^{1,2}. Esta enfermidade afeta uma considerável parcela da população global, com estimativas apontando para mais de 1,8 milhões de casos registrados em todo o mundo¹. A prevalência da EM varia significativamente entre regiões geográficas: América do Norte e Europa apresentam taxas superiores a 100 casos por 100.000 habitantes, enquanto a Ásia Oriental e a África Subsaariana registram menos de 2 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. Entre as regiões de alta prevalência de EM, destacam-se os países escandinavos e o Reino Unido, enquanto nações como Itália, Grécia e Espanha apresentam taxas mais baixas da doença². No Brasil, a taxa de prevalência da EM se aproxima de 15 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência mais significativa na região sudeste do país, o que contribui para uma considerável morbimortalidade associada à doença^{2, 3}. A distribuição geográfica da EM permite identificar padrões e tendências que sugerem determinantes ambientais e genéticos da doença.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde¹, a EM caracteriza-se como um transtorno desmielinizante inflamatório, resultante de uma resposta autoimune contra a bainha de mielina. O processo inflamatório provoca lesões neuronais ou cicatrizes levando a perda de axônios, também conhecidas como placas ou esclerose, comprometendo a função neurológica^{1,2}. Sua etiologia ainda não é completamente compreendida¹. No entanto, é amplamente reconhecido que a EM é uma condição multifatorial, envolvendo tanto predisposições genéticas quanto fatores ambientais^{2,3}. Entre os fatores ambientais estão a exposição a agentes infecciosos,

deficiências vitamínicas e o hábito de fumar^{1,3,4}. Outra questão apontada na literatura é a tendência da EM de afetar adultos jovens (18 e 55 anos), principalmente, sendo a proporção de 2,33 mulheres para cada homem afetado^{1,3}. O estudo de Lublin et al. (2014)⁴, fornece cinco definições padronizadas para os cursos clínicos mais comuns da esclerose múltipla (EM) apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Visão geral dos diferentes cursos clínicos da Esclerose Múltipla.

Curso Clínico da EM	Descrição
Síndrome Clinicamente Isolada (CIS)	Primeira apresentação clínica de uma doença com características de desmielinização inflamatória que poderia ser EM.
Recidiva-Remitente (RR)	Caracterizada por episódios claros de exacerbações ou surtos, seguidos por períodos de remissão parcial ou completa.
Progressiva Primária (PP)	Sugerido como forma menos inflamatória de EM. Caracterizado pela ausência de exacerbações claras antes da progressão clínica.
Progressiva Secundária (PS)	Diagnosticada retrospectivamente, com histórico de piora gradual após um curso inicial de doença com recaída. Transição do RR para o PS geralmente gradual.
Progressiva Recidivante (PR)	Curso clínico anteriormente identificado, mas recomendou-se descartar o termo por ser vago e se sobrepor a outros subtipos.

Fonte: Lublin et al.⁴

O diagnóstico complementar da EM ao detectar sinais clínicos distintivos incluem: a ressonância magnética (RM), utilizada para observar placas ou esclerose no cérebro e na medula espinhal; a punção lombar; a tomografia de coerência óptica (OCT); e os potenciais evocados visuais¹. Os sintomas da esclerose múltipla englobam rigidez e fraqueza muscular, alterações cognitivas e visuais, depressão, complicações na micção, fadiga intensa^{1,3,4}.

É crucial mencionar a influência da espasticidade, que impacta mais de 80% dos pacientes ao longo da evolução da doença^{4,5}. Caracteriza-se por aumento do tônus muscular, levando à rigidez e aos espasmos musculares^{1,5,6}. Esse sintoma pode afetar significativamente a mobilidade e a qualidade de vida dos pacientes, exigindo manejo específico, e frequentemente não recebe o tratamento adequado^{5,6,7}. A severidade da espasticidade impacta diretamente nos custos para a saúde pública⁷.

As terapias convencionais para a EM se concentram no uso de medicamentos anti-inflamatórios e imunomoduladores¹. No entanto, essas terapias são limitadas, pois não conseguem impedir a progressão da destruição do tecido nervoso, conforme relatado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹ em 2023. Diversos medicamentos anti-espasticidade estão disponíveis. Além disso, existem outras terapias adjuvantes, como fisioterapia e terapia ocupacional. Entretanto, não há evidências que confirmem a eficácia resolutive dessas intervenções^{7,8}. Diante disso, estratégias alternativas estão sendo exploradas, entre elas o transplante de células-tronco o uso de medicamentos à base de canabinoides visando um tratamento mais eficaz para a EM^{1,8}. Atualmente, as pesquisas têm se concentrado no sistema endocanabinoide como um potencial alvo terapêutico para tratar a espasticidade associada à esclerose múltipla³.

Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10^a revisão (CID-10)

G35 Esclerose Múltipla.

OBJETIVO

Avaliar a segurança e eficácia de medicamentos à base de canabinoides em comparação ao placebo ou comparador ativo (tratamento padrão do sistema público de saúde brasileiro medicamentos: anti-inflamatórios e imunomoduladores), em pacientes adultos com espasticidade associada à esclerose múltipla.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo tem abordagem de metassíntese de revisões sistemáticas. A metodologia adotada foi de uma revisão rápida. A revisão rápida seguiu a metodologia proposta pelo Instituto Joanna Briggs^{9,10}, e a declaração PRISMA (Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) de 2020¹¹. Diferente das revisões sistemáticas convencionais, as revisões rápidas buscam acelerar a análise, por alterar ou simplificar algumas etapas metodológicas padrão. Esta abordagem permite gerar evidências de forma mais ágil e eficiente em termos de recursos, sem comprometer a qualidade da informação fornecida aos interessados^{9,10, 12}. O protocolo desta revisão rápida foi registrado no *Open Science Framework* (OSF) sob o número de registro (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/N24VX>).

A estratégia para este estudo envolveu a seleção criteriosa de estudos relevantes. Utilizamos bases de dados específicas (PUBMED, EMBASE, *Cochrane Library*, *Virtual Health Library* (BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e SCOPUS), com o intuito de garantir a abrangência da pesquisa. Uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos e literatura cinzenta, para garantir a relevância e a atualidade das informações compiladas

Questão clínica

Os canabinoides (CDB/THC/nabilona/dronabinol) são eficazes e seguros no tratamento da espasticidade em pacientes com esclerose múltipla, em comparação com placebo ou Terapia Padrão?

Métodos de busca para identificação de estudos e critérios de elegibilidade

A Revisão Rápida (RR) incluiu revisões sistemáticas (RS) com metanálise de estudos clínicos randomizados publicadas nos últimos cinco anos. RS que compararam o uso de canabinoides com placebo ou outros tratamentos ativos no tratamento de pacientes adultos que sofrem de espasticidade associada à esclerose múltipla. Seguindo a pergunta de pesquisa, o acrônimo PICOT foi estruturado conforme **Quadro 2**.

Foram excluídas revisões sistemáticas de estudos com outros desenhos diferentes de ECR (estudos transversais, coorte, caso-controle, editoriais, estudos em animais ou protocolos, resumos de conferências publicados, assim como comentários de especialistas), bem como

revisões narrativas, de escopo e integrativas. Estudos envolvendo crianças e adolescentes também serão excluídos. Excluimos revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados em formato incompleto, como resumos de congressos. Além disso, estudos que não fornecem dados quantitativos suficientes para meta-análise. Publicações em idiomas diferentes de inglês, português ou espanhol também foram excluídas.

Quadro 2. Estruturação da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICOT.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com espasticidade associada a complicações da esclerose múltipla
Intervenção	Canabinoides (CDB/THC/nabilona/dronabinol) entrar via de administração oral ou oromucosa
Comparador	Placebo ou comparador ativo (tratamento padrão do sistema público de saúde brasileiro medicamentos: anti-inflamatórios e imunomoduladores)
Desfechos	Eficácia: alívio dos sintomas de espasticidade Segurança: descontinuação devido a eventos adversos totais e eventos adversos graves
Tipo de estudo	Revisões sistemática (RS) com metanálise e ECR publicados posteriormente à RS mais recente selecionada

Fonte: os autores.

Os termos de busca foram escolhidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), correspondendo a cada elemento do modelo PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si utilizando os operadores booleanos OR e AND. O detalhamento da estratégia de busca pode ser consultado no material suplementar.

Coleta, extração e análise de dados

Para garantir a eficiência e confiabilidade do processo de coleta de dados, seguimos uma série de etapas bem definidas. Primeiro, utilizamos o *software* Mendeley para eliminar qualquer duplicação entre os artigos identificados. Após a remoção das duplicatas, os estudos remanescentes foram submetidos a uma avaliação detalhada para verificar sua adequação aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos para a revisão. Isso incluiu uma análise minuciosa de cada estudo com base em seus títulos e resumos. Todos os títulos e resumos obtidos de várias fontes de pesquisa foram transferidos para o *software* Rayyan¹⁴. Dois revisores, (MHFN e AMB), realizaram de forma independente a seleção inicial dos títulos e resumos, e na sequência, leitura integral dos estudos. Aqueles que não atenderam critérios de elegibilidade foram excluídos, com justificativas apresentadas na Figura 1 e Material Suplementar. Os casos de conflito ou discordância entre esses revisores durante o processo de seleção, contou com a participação de um mediador (FPSF).

A coleta de dados para o estudo foi realizada utilizando uma ferramenta padronizada de

extração de dados implementada no *Microsoft Excel*. Vale ressaltar que as ferramentas de extração de dados passaram por um processo de teste e revisão pelos próprios autores do estudo antes da finalização da extração dos resultados. A extração de dados foi conduzida por dois pesquisadores: MHFN e AMB. Os dados obtidos nesta fase incluíram o título, autor, ano, país do estudo, tipo de documento, objetivo do estudo, instrumento de pontuação, desenho do estudo, número de participantes incluídos, idade, sexo, intervenção (dose e duração do estudo), comparador (tratamento padrão), tempo de acompanhamento, resultados (mudanças no valor da linha de base, efeito adverso) e outros parâmetros específicos relevantes, como comorbidades. Todos os autores verificaram a precisão dos dados coletados. Além disso, o processo de identificação e seleção dos estudos, incluindo o fluxograma de seleção em conformidade com as diretrizes da declaração PRISMA 2020, está documentado de forma clara e objetiva na **Figura 1** evidenciando a transparência e a sistematização na escolha das evidências.

Avaliação da qualidade metodológica e da evidência

Para avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, a ferramenta AMSTAR-2 descrita por Shea et al. (2017)¹³ foi utilizada. Uma pontuação AMSTAR-2¹³ mais elevada indicou maior qualidade metodológica e confiabilidade dos resultados da revisão sistemática. Essa avaliação foi conduzida de forma independente por dois autores (MHFN e AMB), para garantir uma análise imparcial. Em caso de discordâncias entre os revisores durante a avaliação, todas as divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores.

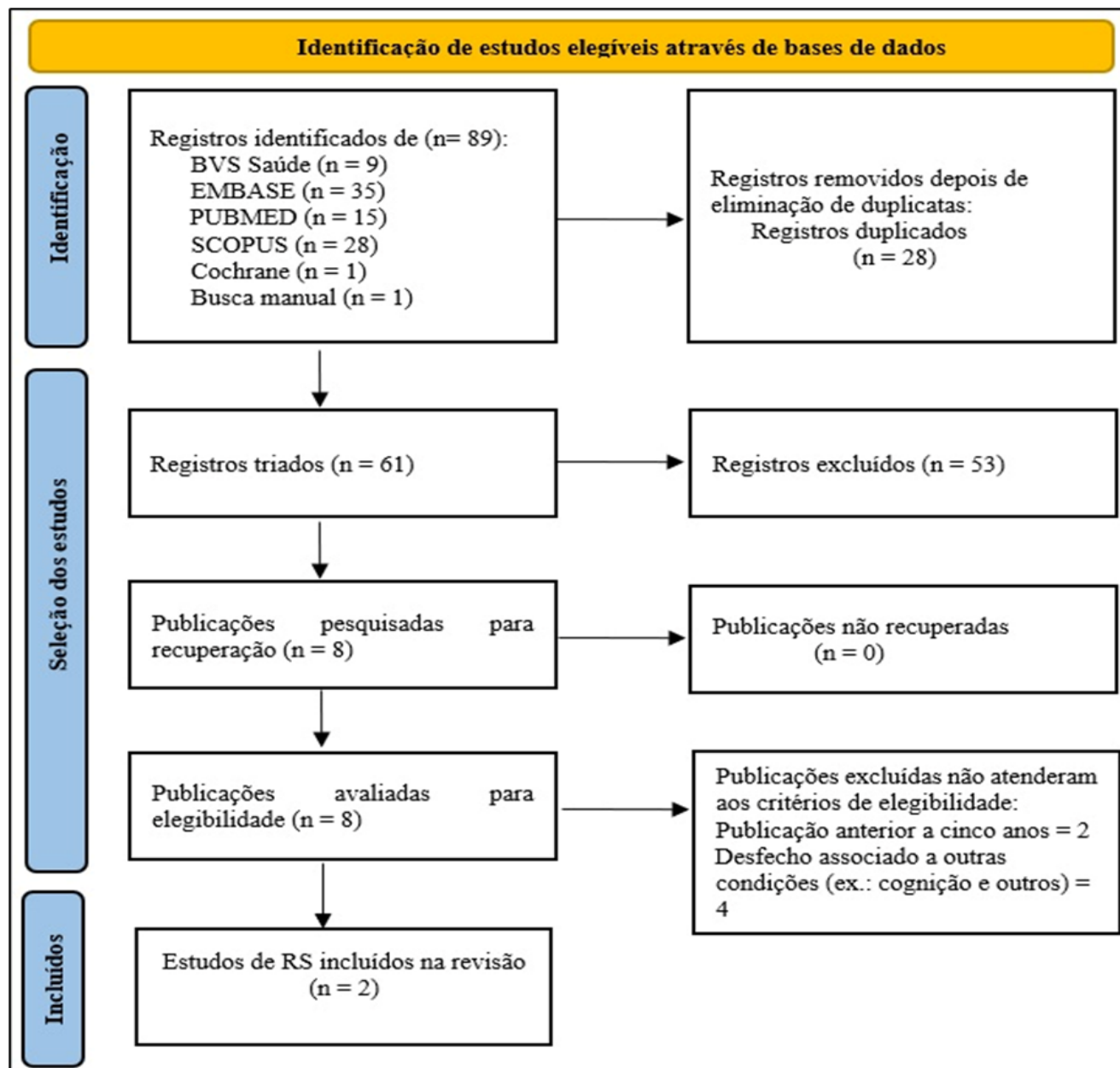
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica foi realizada em 25 de janeiro de 2024, visando identificar revisões sistemáticas apropriadas para inclusão em nosso estudo. Inicialmente, identificamos 88 registros, abrangendo títulos e resumos, como possíveis candidatos. Após a eliminação de duplicatas e a avaliação dos critérios de elegibilidade, descartamos 28 registros, restando 60 estudos. Desses, somente 8 cumpriram os critérios e foram escolhidos para análise detalhada. Ao final, duas revisões sistemáticas (Filippini et al.¹⁵; Kleiner et al.¹⁶) foram selecionadas para a inclusão na revisão rápida, por cumprirem todos os critérios de elegibilidade. O processo de seleção está ilustrado no diagrama de fluxo na Figura 1.

O estudo de Filippini et al.¹⁵, examinou 25 pesquisas que comparavam o uso de medicamentos à base de canabinoides ao placebo no tratamento da Esclerose Múltipla (EM), abrangendo pacientes com distintas variantes da doença, como RRMS, SPMS e PPMS. Os indivíduos envolvidos nos estudos tinham idades de 18 a 60 anos. Entre os medicamentos estudados, o nabiximols (Sativex®) foi utilizado em treze experimentos. Canabinoides sintéticos orais, como dronabinol, nabilona e namisol, foram examinados em cinco ensaios. Três estudos investigaram o Extrato Oral de Cannabis sativa, e um ensaio clínico analisou o uso de Cannabis Herbal por inalação. No estudo de Kleiner et al.¹⁶, a população incluiu pacientes adultos diagnosticados com esclerose múltipla (EM) que estavam recebendo terapia modificadora da doença e terapia antiespástica adequadas, mas que apresentavam resposta inadequada à espasticidade. A

intervenção analisada foi o uso de nabiximols como tratamento adicional (*add-on*), em comparação com o placebo.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.



Fonte: os autores.

Constata-se que a revisão sistemática (RS) realizada por Filippini et al.¹⁵, é distinguida por sua elevada qualidade metodológica, ao passo que a RS de Kleiner et al.¹⁶, é caracterizada por sua metodologia de baixa qualidade. Essas deficiências englobaram uma estratégia de busca limitada, ausência de divulgação das fontes de financiamento e falta de uma análise apropriada do viés de publicação, afetando a credibilidade de suas conclusões. No entanto, ambas se alinharam aos nossos critérios de inclusão estabelecidos para este estudo. A análise detalhada

da qualidade metodológica, baseada na escala AMSTAR-2¹³, pode ser consultada no Material Suplementar. Adicionalmente, as propriedades gerais dos estudos selecionados estão delineadas no Quadro 3 e Material Suplementar. Os achados relacionados à eficácia e segurança, conforme descritos nas revisões sistemáticas de Filippini et al.¹⁵, e Kleiner et al.¹⁶, foram compilados e apresentados no Quadro 3 e Tabela 1. Este agrupamento de dados fornece uma visão abrangente sobre os impactos e a segurança das intervenções estudadas, facilitando uma compreensão aprofundada dos resultados obtidos.

Quadro 3. Características dos estudos incluídos.

Estudo: Filippini et al. ¹⁵
Delineamento: RS de 25 ECRs com 3.763 participantes, dos quais 2.290 receberam canabinoides versus placebo
Amostra: Pessoas com esclerose múltipla.
Idade dos participantes: A idade variou de 18 a 60 anos (média de 50 anos).
Sexo: 50% a 88% feminino.
Intervenção: A dosagem de nabiximols utilizada nos estudos mencionados foi de até 48 pulverizações oromucosa em um período de 24 horas. (Cada spray continha uma combinação de delta-9-THC e CBD).
Principais medidas de avaliação: MAS, MSQoL-54, NRS, AVD, HADS
Tempo de seguimento: 3 a 156 semanas.
País dos estudos incluídos: Estudo multicêntrico (Canadá, Reino Unido, Espanha, França e República Tcheca).
Qualidade da RS: Alta
Estudo: Kleiner et al. ¹⁶
Projeto: Metanálises com 7 ECRs (1.128 pacientes.)
Amostra: Pacientes com espasticidade associada EM.
Idade dos participantes: Sujeitos com idade $\geq$ 18 anos (média de 50 anos).
Sexo: 44% a 70% feminino.
Intervenção: Pulverização 100 microlitros (2,7 mg de delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) e 2,5 mg de canabidiol (CBD) de Cannabis sativa).
Principais medidas de avaliação: NRS ou EVA, Barthel AVD, MAS; SF-36; SGIC.
Tempo de seguimento: 4 a 6 semanas
País dos estudos incluídos: Reino Unido, Romênia, Itália, República Checa.
Qualidade da RS: Baixa

Legenda: EM= Esclerose Múltipla; NRS= Escala Numérica de Classificação para espasticidade; Índice de Barthel (AVD) avaliação das atividades básicas da vida diária; AS= escala de Ashworth; MAS= escala de Ashworth modificada; MSQoL-54= Qualidade de Vida em Esclerose Múltipla-54; SGIC= Impressão Global de Mudança do Sujeito; EVA= escala visual analógica; SF-36= Avaliação da qualidade de vida-36 itens; EQ-5D= Índice de estado de saúde; HADS= Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar.

Fonte: Filippini et al.¹⁵; Kleiner et al.¹⁶.

Tabela 1. Resumo dos efeitos das tecnologias em cada desfecho de eficácia e segurança.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: Eficácia (Alívio dos sintomas da espasticidade)			
Fonte: Filippini et al. ¹⁵			
Canabis e canabinoides (acompanhamento de 6 a 14 semanas)	Placebo	(+)	OR= 2,51 [1,56; 4,04] IC95%, ($p = 0,0002$) $I^2 = 67\%$
Desfecho: Eficácia (Alívio dos sintomas da espasticidade: dados contínuos NRS*)			
Fonte: Filippini et al. ¹⁵			
Canabis e canabinoides (acompanhamento de 2 a 14 semanas)	Placebo	(+)	DM= -0,55 [-0,94; -0,17] IC95%, ($p = 0,005$) $I^2 = 68\%$
Desfecho: Segurança (Desistência devido a eventos adversos / acompanhamento 3-48 semanas)			
Fonte: Filippini et al. ¹⁵			
Canabis e canabinoides	Placebo	(-)	OR= 2,41 [1,51; 3,84] IC95, ($p = 0,0002$) $I^2 = 17\%$
Desfecho: Qualidade de vida (Melhoria geral percebida pelo paciente (SGIC*), acompanhamento de 4 a 48 semanas)			
Fonte: Filippini et al. ¹⁵			
Canabis e canabinoides	Placebo	(+)	OR= 1,80 [1,37; 2,36] IC95%, ($p = 0,0001$) $I^2 = 0\%$
Desfecho: Qualidade de vida (Alteração da pontuação da linha de base para cada domínio do SF-36* (acompanhamento de 12 a 14 semanas)).			
Fonte: Filippini et al. ¹⁵			
Canabis e canabinoides (Funcionamento físico)	Placebo	(0)	MD= -0,13 [-2,05; 1,80] IC95%, ($p = 0,90$) $I^2 = 0\%$
Canabis e canabinoides (Desempenho físico)	Placebo	(0)	MD= 0,28 [-3,18; 2,63] IC95%; ($p = 0,85$) $I^2 = 0\%$
Canabis e canabinoides (Saúde geral)	Placebo	(0)	MD= -0,12 [-2,53; 2,29] IC95%, ($p = 0,48$) $I^2 = 0\%$
Canabis e canabinoides (Saúde Mental)	Placebo	(0)	MD= 0,41 [-1,69; 2,50] IC95%, ($p = 0,70$) $I^2 = 0\%$
Desfecho: Eficácia (Alívio dos sintomas de espasticidade, taxa de resposta)			
Fonte: Kleiner et al. ¹⁶			
Nabiximols (acompanhamento de 4 semanas)	Placebo	(+)	OR= 2,41 [1,39; 4,18] IC 95%, ($p = 0,01$); $I^2 = 68\%$.
Nabiximols (acompanhamento ≤ 4 semanas)	Placebo	(+)	MD= -0,80 [-1,44; -0,16] IC 95%, ($p = 0,01$); $I^2 = 45\%$;
Nabiximols (acompanhamento ≥ 6 semanas)	Placebo	(+)	MD= -1,02 [-1,73; -0,31] IC 95%, ($p < 0,01$); $I^2 = 81\%$.
Nabiximols (Função física/Caminhada 10 m)	Placebo	(+)	MD= -1,48 [-2,64; -0,33] IC 95%, ($p = 0,01$); $I^2 = 7\%$
Nabiximols (Saúde geral/sono)	Placebo	(+)	MD= -0,72 [-1,25; -0,19] IC 95%, ($p < 0,01$); $I^2 = 63\%$
Nabiximols (Função física/AVD)	Placebo	(0)	MD= 0,01 [-0,34; 0,36] IC 95%, ($p < 0,95$); $I^2 = 76\%$.
Nabiximols (Melhora geral)	Placebo	(+)	MD= 1,72 [1,21; 2,46] IC 95%, ($p < 0,01$); $I^2 = 0\%$.

Legenda:

Nabiximols= THC 27 mg/ml + CBD 25 mg/ml.

(+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (?) incerteza de efeito sobre a intervenção.

NRS*= Escala Numérica de Classificação para espasticidade; Barthel index (AVD) avaliação das atividades básicas da vida diária; SGIC*= Impressão Global de Mudança do Sujeito; SF-36*= Avaliação da qualidade de vida-36 itens.

Fonte: Filippini et al.¹⁵; Kleiner et al.¹⁶.

Este estudo consolida as evidências disponíveis de pesquisas conduzidas em indivíduos com espasticidade associada à EM que foram submetidos a tratamentos com medicamentos à base de canabinoides. A proposta busca um entendimento mais profundo sobre os canabinoides e sua influência sobre os sintomas de espasticidade associada à EM, e a qualidade de vida dos pacientes. Seu propósito principal é clarear as evidências de eficácia e segurança dos canabinoides. Além disso, foi possível mapear o perfil de segurança associado ao uso dessas substâncias. Considerando os desfechos de eficácia e segurança para indução de resposta clínica ou remissão clínica, duas meta-análises foram selecionadas (Filippini et al.¹⁵ e Kleiner et al.¹⁶). As evidências sugerem que o Nabiximols (Sativex®) provavelmente reduz a severidade da espasticidade percebida pelos pacientes até 14 semanas, com qualidade moderada da evidência.

No curto e médio prazo (6 a 14 semanas) o efeito foi estatisticamente significativo dos canabinoides, com uma *Odds Ratio* (OR) de 2,51. Esse dado indica que pacientes tratados com cannabis e canabinoides têm maior chance de aliviar os sintomas da espasticidade do que aqueles no grupo placebo (151%). Na avaliação da Melhoria Geral Percebida pelo Paciente (PGIC) com evidência de moderada certeza sobre o benefício dos nabiximols, extrato de Cannabis ou canabinoides THC sintéticos em comparação ao placebo, os participantes relataram muita ou muitíssima melhoria até 48 semanas (80%), e resultado com baixa heterogeneidade (I^2 0%). Porém, houve variação nos resultados entre os estudos (heterogeneidade de moderada a alta (I^2 = 67%)), com evidência de moderada qualidade. No entanto, o uso de cannabis e canabinoides aumentou em 141% a probabilidade de desistência devido a eventos adversos, em comparação com o placebo. Ademais, não foram encontrados nesta literatura relatórios sobre efeitos adversos graves associados ao uso de canabinoides. Para os desfechos relacionados à qualidade de vida para saúde geral, incluindo saúde mental dos participantes, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre canabinoides e placebo.

Os resultados da RS de Kleiner et al.¹⁶, incluiu 14 estudos elegíveis, contendo protocolos de estudo registrados para cinco estudos. Destes, um total de 1135 participantes forneceram dados para a meta-análise. A duração média da Esclerose Múltipla (EM) antes do recrutamento dos estudos variou entre 12 e 22 anos. Todos os estudos, exceto um dos estudos elegíveis, recrutaram pacientes com espasticidade de moderada a grave. Os resultados desse estudo concordam com os resultados da RS de Filippini et al.¹⁵, em que a meta-análise confirmou a eficácia dos nabiximols como um agente adicional no manejo sintomático da espasticidade. Na análise de 4 semanas, a taxa de resposta à espasticidade mostrou diferenças de 20% de redução em um estudo versus 30% nos outros. Pacientes que reduziram 20% nas primeiras quatro semanas provavelmente alcançariam 30% depois. Cerca de 63% responderam ao nabiximols.

A melhora na espasticidade, confirmada pela RS de Kleiner et al.¹⁶, foi estatisticamente significativa a curto e longo prazo¹⁶. A eficácia dos nabiximols também foi comprovada pela melhora nos testes de caminhada de 10 metros e no sono¹⁶. Em ambos os estudos, Filippini et al.¹⁵ e Kleiner et al.¹⁶, os autores notaram mudanças mínimas ou nenhuma nos resultados do índice Barthel ADL, indicando que esse índice, por não ser específico para espasticidade, pode não ser o mais adequado para avaliar essa condição. Uma limitação destacada foi a falta de dados substanciais sobre a qualidade de vida, com poucos estudos relatando melhorias significativas através do uso de canabinoides. Os resultados sugerem que os canabinoides podem ser uma opção eficaz para aliviar a espasticidade em pacientes com EM. Especialmente aqueles que não respondem ao tratamento padrão, apesar das limitações e da necessidade de mais pesquisas sobre o impacto na qualidade de vida. Similar ao resultado de Kleiner et al.¹⁶ o estudo de Bilbao et al.¹⁷, mostrou um efeito significativo favorecendo os canabinoides: nabiximols, nabilona, dronabinol (SMD -0,31[-0,45; -0,16] IC 95%, (P < 0,0001)). No entanto, as análises de subgrupos indicaram que apenas nabiximols apresentou evidências estatisticamente significativas na espasticidade. Diante disso, constata-se a necessidade de pesquisas adicionais para o nabilona, dronabinol.

De acordo com relatório da CONITEC²⁰, as principais recomendações de tratamento padrão para espasticidade em Esclerose Múltipla (EM) comumente envolvem baclofeno, tizanidina. Por outro lado, menos frequentemente indicados estão a gabapentina, dantrolene, benzodiazepínicos e Toxina Botulínica A (TBA). Onde nabiximols são aceitos, as diretrizes sugerem alternância entre tratamentos sintomáticos se não houver resposta clínica. A falta de detalhamento na definição de ineficácia pode retardar a adoção dos medicamentos à base de canabinoides. Ainda há debates sobre sua eficácia em locais não receptivos, apesar das confirmações de sua utilidade. O mecanismo pelo qual os nabiximols combatem a espasticidade, potencialmente envolvendo a modulação das transmissões glutamatérgica e endocanabinoide, ainda é incerto. A meta-análise valida os nabiximols como complemento eficaz no tratamento sintomático. Além disso, destaca-se a necessidade de mais pesquisas sobre o impacto dos canabinoides na qualidade de vida, uma vez que os dados existentes são limitados e inconclusivos.

CONCLUSÃO

As evidências atuais sobre o uso de Canabidiol e outros canabinoides no tratamento da espasticidade muscular em pacientes com esclerose múltipla mostram eficácia no alívio dos sintomas. No entanto, esse tratamento está associado a um aumento no risco de desistência devido a eventos adversos. Adicionalmente, não se observa um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. A variação nos resultados de eficácia indica que o tratamento não funciona igualmente para todos, enquanto a consistência nos resultados de segurança e qualidade de vida sugere previsibilidade nesses aspectos. É importante considerar esses fatores ao avaliar o uso de canabinoides na prática clínica, pesando os benefícios potenciais contra os riscos e impactos na qualidade de vida.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participam de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos integrantes da equipe da O nosso sincero agradecimento é direcionado a todos os integrantes da equipe da FIOCRUZ/Brasília, incluindo a coordenadora, professores e demais funcionários, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe CATS/NATS/GEPI/SES/GO, cujo apoio foi fundamental para a conclusão deste estudo.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um [link](#) para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Multiple sclerosis [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/multiple-sclerosis>.
2. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3–13.
3. Cassiano DP, Santos AHR dos, Esteves D de C, Araújo GN de, Cavalcanti IC, Rossi M de, et al. Estudo epidemiológico sobre internações por esclerose múltipla no Brasil comparando sexo, faixa etária e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019 / Epidemiological study on multiple sclerosis hospitalization in Brazil comparing sex, age and region between January 2008 to June 2019. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(6):19850–61.
4. Nicholas J, Lublin F, Klineova S, Berwaerts J, Chinnapongse R, Checketts D, et al. Efficacy of nabiximols oromucosal spray on spasticity in people with multiple sclerosis: Treatment effects on Spasticity Numeric Rating Scale, muscle spasm count, and spastic muscle tone in two randomized clinical trials. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2023;75:104745. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02564106/full>.
5. Zettl UK, Rommer P, Hipp P, Patejdl R. Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Jan 6;9(1):9–30.
6. Lorente Fernández L, Monte Boquet E, Pérez-Miralles F, Gil Gómez I, Escutia Roig M, Boscá Blasco I, et al. Clinical experiences with cannabinoids in spasticity management in multiple sclerosis. *Neurologia*. 2014 Jun;29(5):257–60.
7. Svensson J, Borg S, Nilsson P. Costs and quality of life in multiple sclerosis patients with spasticity. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jan;129(1):13–20.
8. Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 Oct 20;
9. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: a JBI position statement. *JBI Evid Synth*. 2022 Apr;20(4):944–9.
10. Aromataris E MZ editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Med*. 2021 Mar 29;18(3):e1003583.
12. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Dec 8;18(1):51.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 ;358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
15. Filippini G, Minozzi S, Borrelli F, Cinquini M, Dwan K. Cannabis and cannabinoids for symptomatic treatment for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 May 5;2022(5).
16. Kleiner D, Horváth IL, Bunduc S, Gergő D, Lugosi K, Fehérvári P, et al. Nabiximols is Efficient as Add-On Treatment for Patients with Multiple Sclerosis Spasticity Refractory to Standard Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol*. 2023 Dec;21(12):2505–15.
17. Bilbao A, Spanagel R. Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications. *BMC Med*. 2022 Aug 19;20(1):259.
18. da Rovare VP, Magalhães GPA, Jardini GDA, Beraldo ML, Gameiro MO, Agarwal A, et al. Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2017 Oct;34:170–85.

19. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde _ Décima Revisão (CID-10) [Internet]. EDUSP, editor. São Paulo; 1995. 1–1200 p. Available from: <https://www.edusp.com.br/livros/cid-10-1/>.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla. [Internet]. 2021. Available from: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/ministerio-da-saude-publica-atualizacao-do-pcdt-para-esclerose-multipla>.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégias de busca utilizadas para busca por revisões sistemáticas.

BASE DE DADOS	BUSCA ULTRASENSÍVEL	RESULTADO
BVS SAÚDE	mh:"Multiple Sclerosis" OR (Multiple Sclerosis) OR (Esclerose Múltipla) OR (Sclérose en plaques) OR (Esclerosis Diseminada) OR (Esclerosis Múltiple Aguda Fulminante) OR mh:C10.114.375.500\$ OR mh:C10.314.350.500\$ OR mh:C20.111.258.250.500\$ANDmh:"Muscle Spasticity" OR (Espasticidad Muscular) OR (Espasticidade Muscular) OR (Spasticité musculaire) OR (Clasp Knife Spasticity) OR (Clasp-Knife Spasticity) OR (Spastic) OR (Spasticity, Clasp-Knife) OR (Spasticity, Muscle) OR mh:C05.651.512\$ OR mh:C10.597.613.550.550\$ OR mh:C23.888.592.608.550.550\$ANDmh:"Cannabidiol" OR (Canabidiol) OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-ethylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-Epidiolex) OR mh:D02.455.849.090.100\$	146 resultados RS=9
PUBMED	"Multiple Sclerosis"[Mesh] OR (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR (MS (Multiple Sclerosis)) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) AND "Muscle Spasticity"[Mesh] OR (Spasticity, Muscle) OR (Spastic) OR (Clasp-Knife Spasticity) OR (Clasp Knife Spasticity) OR (Spasticity, Clasp-Knife) AND "Cannabidiol"[Mesh] OR (1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-) OR (Epidiolex)	267 resultados RS= 15
EMBASE	'multiple sclerosis'/exp OR 'chariot disease' OR 'disseminated sclerosis' OR 'insular sclerosis' OR 'MS (multiple sclerosis)' OR 'sclerosis multiplex' OR 'sclerosis, disseminated' OR 'sclerosis, insular' OR 'sclerosis, multiple' OR 'multiple sclerosis'AND'spasticity'/exp OR 'muscle spasticity' OR 'spastic' OR 'spastic disease' OR 'spasticism' OR 'spasticity' AND 'cannabidiol'/exp OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 en 1 yl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 (6 isopropenyl 3 methylcyclohex 2 enyl) 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 [3 methyl 6 (1 methylethenyl) 2 cyclohexen 1 yl] 5 pentyl 1, 3 benzenediol' OR '2 [3 methyl 6 (prop 1 en 2 yl) cyclohex 2 en 1 yl] 5 pentylbenzene 1, 3 diol' OR '2 para mentha 1, 8 dien 3 yl 5 pentylresorcinol' OR '5' methyl 4 pentyl 2' (prop 1 en 2 yl) 1', 2', 3', 4' tetrahydrobiphenyl 2, 6 diol' OR 'a 1002 n5s' OR 'a1002n5s' OR 'btx 1204' OR 'btx 1308' OR 'btx 1503' OR 'btx 1702' OR 'btx 1801' OR 'btx1204' OR 'btx1308' OR 'btx1503' OR 'btx1702' OR 'btx1801' OR 'cardiolrx' OR 'epidiolex' OR 'epidyolex' OR 'gwp 42003' OR 'gwp 42003p' OR 'gwp42003' OR 'gwp42003p' OR 'nabidiolex' OR 'nantheia' OR 'oravexx' OR 'rad 011' OR 'rad011' OR 'trans cannabidiol' OR 'zygel' OR 'zyn 002' OR 'zyn002' OR 'cannabidiol'	377 resultados RS=35
SCOPUS	("Multiple Sclerosis" OR "Sclerosis, Multiple" OR "Sclerosis, disseminated" OR "Disseminated Sclerosis" OR "MS (Multiple Sclerosis)" OR "Multiple Sclerosis, Acute Fulminating") AND ("Muscle Spasticity" OR "Spasticity, Muscle" OR "Spastic" OR "Clasp-Knife Spasticity" OR "Clasp Knife Spasticity" OR "Spasticity, Clasp-Knife") AND ("Cannabidiol" OR "1,3-Benzenediol, 2-(3-methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl)-5-pentyl-, (1R-trans)-" OR "Epidiolex") TIAB ("Systematic review")	267 resultados RS=28
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees 6017 #2 (Sclerosis, Multiple) OR (Sclerosis, Disseminated) OR (Disseminated Sclerosis) OR (MS (Multiple Sclerosis)) OR (Multiple Sclerosis, Acute Fulminating) 13377 #3 #1 OR #2 13377 #4 MeSH descriptor: [Muscle Spasticity] explode all trees 1176 #5 (Spasticity, Muscle) OR (Spastic) OR (Clasp-Knife Spasticity) OR (Clasp Knife Spasticity) OR (Spasticity, Clasp-Knife) 4237 #6 #4 OR #5 4237 #7 MeSH	29 resultados RS=1

	descriptor: [Cannabidiol] explode all trees 356 #8 (Epidiolex) 141 #9 #7 OR #8 474 #10 #3 AND #6 AND #9 29	
BUSCA MANUAL		01

Fonte: os autores.

Características detalhadas dos estudos.

Estudo	Filippini et al. ¹⁵
Objetivo	Avaliar os benefícios e os danos do uso de canabinoides para o tratamento sintomático em pessoas com esclerose múltipla (MS).
Métodos	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs, comparando os efeitos dos canabinoides versus placebo. A ferramenta ROB 2 da <i>Cochrane Collaboration</i> foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos RCTs a Ferramenta GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) para avaliar a força geral da evidência. Os Valores de I^2 foi usado para analisar a heterogeneidade dos resultados.
Participantes	Adultos > 18 anos diagnosticados com esclerose múltipla.
Intervenções	Spray bucal com uma combinação de tetrahydrocannabinol (THC) e canabidiol (CBD, canabinoides imitando THC, extrato oral de THC de Cannabis sativa, dronabinol.
Desfechos	Redução da espasticidade; Redução da dor neuropática central; Impacto na qualidade de vida relacionada à saúde; Melhora no estado geral da saúde; Melhora dos sintomas de bexiga hiperativa; Remissão de sintomas psiquiátricos; Risco de eventos adversos graves; Risco de abandono de tratamento devido a eventos adversos.
Resultados	Houve um aumento no número de participantes que relataram melhora no PGIC ao longo de um acompanhamento de 4 a 48 semanas; Mudança na contagem média diária de espasmos; Presença de eventos adversos leves a moderados; A maioria dos estudos apresentaram um risco geral de viés considerando de algumas preocupações. A Classificação dos estudos na avaliação GRADE foi baixa e moderada.
Estudo	Kleiner et al. ¹⁶
Objetivo	Avaliar se o nabiximols, usado como tratamento adicional, pode melhorar a espasticidade refratária associada à esclerose múltipla (EM), que não responde totalmente ao tratamento padrão.
Métodos	Revisão sistemática com metanálise, as análises estatísticas incluíram modelos de efeitos aleatórios, e a certeza da evidência foi avaliada pela ferramenta GRADE e a ferramentas RoB da Colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés. As análises foram realizadas por meio das medidas de efeito OR e DM e seus intervalos de confiança de 95%. A medida τ^2 foi usada para analisar a heterogeneidade dos resultados análises.
Participantes	Pacientes adultos (idade $\geq$ 18 anos), diagnosticado com EM, recebendo terapia modificadora da doença e antiespástica adequada, mas com resposta inadequada à espasticidade.
Intervenções	Nabiximols como tratamento complementar.
Desfechos	Desfecho primário foi a taxa de resposta à espasticidade. Os desfechos secundários incluíram a alteração da espasticidade e dos parâmetros relacionados à espasticidade.
Resultados	A metanálise de 7 estudos (1.128 pacientes) mostrou que os nabiximols melhoraram significativamente os resultados de espasticidade em comparação com o placebo. A taxa de resposta da escala numérica de espasticidade (NRS) foi notavelmente maior no grupo de nabiximols, com resultados secundários apoiando os resultados primários. Apesar de algumas preocupações sobre o viés, os resultados sugerem que os nabiximols podem ser uma terapia complementar eficaz para a espasticidade refratária associada à EM.

Fonte: os autores.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos (AMSTAR-2).

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Qualidade
Filippini et al. ¹⁵	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Kleiner et al. ¹⁶	S	S	S	PS	S	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Baixa

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os autores.

Lista dos estudos excluídos.

Autor/ano	Título	Motivo de exclusão
Rovare et al., 2017	Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Data da publicação
Wade et al., 2010	Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis	Data da publicação
Bilbao et al., 2022	Medical cannabinoids: a pharmacology-based systematic review and meta-analysis for all relevant medical indications	Outros Desfechos associados
Dyukha et al., 2022	Effects of Sativex® on cognitive function in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis	Outros Desfechos associados
Watanabe et al., 2021	A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cardiovascular toxicity of medical cannabinoids	Outros Desfechos associados
Whiting et al., 2015	Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis	Outros Desfechos associados/data da publicação

Fonte: os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025

REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS DE NUTRIÇÃO PARENTERAL INDUSTRIALIZADA VERSUS INDIVIDUALIZADA PARA NEONATOS PREMATUROS

RAPID EVIDENCE REVIEW OF INDUSTRIALIZED VERSUS INDIVIDUALIZED PARENTERAL NUTRITION FOR PREMATURE NEONATES

Angela Ferreira **Lopes**¹, Valéria Raquel Apolinário **Santos**², Ana Cristina Bento **Silvestre**³, Viviane Cássia **Pereira**⁴

1. Farmacêutica. Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG). Mestre e Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública pela UFG. Membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da UFG (HC/UFG/Ebserh).
2. Fisioterapeuta do Hospital das Clínicas da UFG (HC/UFG/Ebserh). Membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da UFG (HC/UFG/Ebserh).
3. Farmacêutica do Hospital das Clínicas da UFG (HC/UFG/Ebserh). Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Avaliação e Assistência em Saúde.
4. Farmacêutica, doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Pesquisador colaborador no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) / DF, vicass@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Nutrição parenteral (NP) industrializada, pronta para uso, indicada para terapia nutricional de neonatos prematuros. **Pergunta:** Qual a eficácia e segurança, quanto aos desfechos clínicos, relacionados ao uso de nutrição parenteral pronta para uso comparada à manipulada, em pacientes neonatos prematuros? **Objetivo:** Avaliar eficácia e segurança do uso de nutrição parenteral pronta para uso comparada à individualizada, em pacientes neonatos prematuros. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas (overview) do tipo revisão rápida de evidências, nas bases de dados BVS Saúde, PubMed via Medline, Cochrane library, Embase, Web of Science e Scopus, utilizando estratégia estruturada de busca. **Resultados:** Uma revisão sistemática atendeu aos critérios de elegibilidade e foi incluída. Dentre os dois estudos do tipo ensaio clínico envolvidos nesta RS, apenas um, publicados em inglês, no ano de 2012, respondia à pergunta de estudo. **Conclusão:** Esta overview identificou escassez de estudos e de evidências robustas para subsidiar a prática clínica na escolha da terapia de nutricional parenteral à neonatos quanto à melhor opção terapêutica entre o uso da NP individualizada ou NP industrializada.

PALAVRAS-CHAVE: Neonato prematuro; Nutrição Parenteral; Individualizada; Industrializada.

ABSTRACT

Technology: Industrialized, ready-to-use parenteral nutrition (PN) indicated for the nutritional therapy of premature neonates. **Question:** What is the effectiveness and safety, in terms of clinical outcomes, related to the use of ready-to-use parenteral nutrition compared to compounded PN in premature neonatal patients? **Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of ready-to-use parenteral nutrition compared to individualized PN in premature neonatal patients. **Methods:** Overview of systematic reviews using a rapid evidence review approach, conducted through searches in the databases BVS Saúde, PubMed via Medline, Cochrane library, Embase, Web of Science, and Scopus, using a

structured search strategy. **Results:** One systematic review met the eligibility criteria and was included. Among the two clinical trial studies included in this overview, only one, published in English in 2012, addressed the study question. **Conclusion:** This overview identified a scarcity of studies and a lack of robust evidence to support clinical practice in choosing parenteral nutritional therapy for neonates regarding the best therapeutic option between individualized PN or industrialized PN.

KEYWORDS: Premature newborn; Parenteral Nutrition; Individualized; Industrialized.

SIGLAS E ABREVIATURAS

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*.

PICOS: Uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (*population*), intervenção (*intervention*), comparador (*comparator*), desfecho (*outcome*) e tipo de estudo (*study*).

NP: nutrição parenteral

RNPT: Recém-nascidos pré-termo

INTRODUÇÃO

Recém-nascidos pré-termo (RNPT), especialmente aqueles que apresentam baixo peso ou extremo baixo peso ao nascer (<1500g), requerem frequentemente o uso de nutrição parenteral (NP) como estratégia terapêutica vital para prover as necessidades nutricionais necessárias ao crescimento, desenvolvimento e recuperação de condições clínicas graves¹.

A terapia de NP é considerada complexa, de alto custo e requer equipe multiprofissional especializada para implementar práticas seguras relacionadas à prescrição, revisão e validação das receitas, preparação e dispensação das bolsas, administração e monitoramento do paciente^{2,3}. Eventos adversos relacionados ao uso de NP, com diferentes níveis de gravidade de desfechos clínicos, estão documentados na literatura científica⁴.

Tradicionalmente, a NP consiste em uma solução ou emulsão estéril e apirogênica, composta basicamente por aminoácidos, glicose e/ou lipídeos, vitaminas, oligoelementos e eletrólitos, manipulada a partir de prescrição individualizada relacionada às necessidades específicas do paciente, ou ainda, por fórmulas padronizadas instituídas nos serviços de saúde⁵.

A partir dos anos 2000, foi disponibilizado no mercado farmacêutico, nutrição parenteral industrialmente produzida, também denominada *ready-to-use* (RTU), produzida por um fabricante Baxter, destinada ao suporte nutricional de adultos, desenvolvida segundo recomendações internacionais. Na neonatologia, essa tecnologia foi lançada a partir dos anos 2010⁶.

No contexto brasileiro, o fabricante Baxter, obteve o registro junto à Anvisa (número 106830185), em 30/03/2020, do produto denominado Numeta Neo[®], que consiste em uma emulsão injetável com poliaminoácidos, glicose e lipídeos, acondicionados em bolsa tricompartimentada, indicado para recém-nascidos prematuros⁷. Até maio de 2024, esta tecnologia não estava incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil.

Novas tecnologias em saúde são importantes ferramentas para aprimoramento da prática clínica em NP, especialmente para transpor complicações metabólicas, mecânicas e infecciosas, comumente relacionadas à terapia de NP⁴.

Dessa forma, este estudo se propõe revisar as evidências científicas dos aspectos relacionados à segurança e eficácia do uso de nutrição parenteral industrializada em comparação à nutrição parenteral individualizada destinada à assistência de pacientes neonatos prematuros.

MÉTODOS

Trata-se de revisão rápida de evidências científicas, que visa subsidiar informações para tomada de decisão em práticas de saúde relacionadas à terapia de NP em neonatos prematuros, desenvolvido a partir das “Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos” do Ministério da Saúde⁸, a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)⁹, com as alterações que se fizeram necessárias.

O protocolo deste estudo está registrado na plataforma *Open Science Framework* (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/YVJ68>).

Questão Clínica e PICOS

A pergunta de pesquisa “Qual a eficácia e segurança, quanto aos desfechos clínicos, relacionados ao uso de nutrição parenteral pronta para uso comparada à manipulada, em pacientes neonatos prematuros?” foi construída com base no acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparador, desfecho, do inglês *Outcomes* e tipo de estudo, do inglês *Study type*) (Quadro 1).

Quadro 1. Acrônimo PICOS aplicado à estruturação da pergunta de pesquisa.

P	Pacientes neonatos prematuros, ou seja, aqueles nascidos em período que antecede a completude das 37 semanas de gestação.
I	Nutrição parenteral industrializada, pronta para uso.
C	Nutrição parenteral individualizada, manipulada.
O	Desfechos primários: No contexto da eficácia: ganho de peso. No contexto da segurança: complicações infecciosas e complicações metabólicas. Desfechos secundários: No contexto da eficácia: variáveis antropométricas de crescimento; No contexto da segurança: outros eventos adversos.

S	Estudos do tipo Revisão Sistemática (RS) que envolveram análise de estudos primários do tipo ensaio clínico, independente de randomização ou de braço comparador.
----------	---

Legenda: P: População; I: Intervenção; C: Comparador; O: desfecho, do inglês *Outcomes*; S: tipo de estudo, do inglês *Study type*.

Fonte: os autores.

Busca para identificação dos estudos

A base de dados *Clinical trials* foi acessada para realização de pesquisa exploratória e identificação de palavras-chave relacionadas à Nutrição Parenteral industrializada (*Ready-to-Use; Standardized; Industrially prepared*) ou NP individualizada (*Individualized; Personalized; Compounding*).

Em 25 de janeiro de 2024, as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Saúde), PubMed via Medline, Cochrane library, Embase, Web of Science e Scopus foram acessadas. Uma busca manual foi realizada na lista de referências dos estudos incluídos. Foram utilizados os descritores indexados em cada base de dados e seus sinônimos, além de termos relacionados à temática do estudo: “Neonatos”; “Nutrição Parenteral Industrializada” e “Nutrição Parenteral Individualizada”, em português, inglês, espanhol e francês, combinados por meio de operadores booleanos (AND ou OR) (ver material suplementar). As referências selecionadas foram gerenciadas via *software* Zotero (Versão 6.0.30, de acesso livre). Uma busca por estudos primários, publicados após o período de coleta de dados da última RS inserida, foi conduzida para melhor atualização das evidências.

Os artigos identificados nas bases de dados foram importados para aplicativo *web* gratuito *Rayyan – Intelligent Systematic Review* versão 4.3.2, onde foi realizado a identificação de duplicatas e triagem por meio da leitura de título e resumo e posterior leitura na íntegra para definição da amostra.

Seleção dos artigos

A seleção dos artigos e a coleta de dados foram realizadas, de forma independente, por dois revisores (AFL e VRAS) previamente capacitados, utilizando o *software Rayyan (web application)*. As discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso junto a um terceiro revisor (VCP).

Extração e análise de dados

As informações foram compiladas em uma tabela no *Software* Microsoft Excel versão 2021.

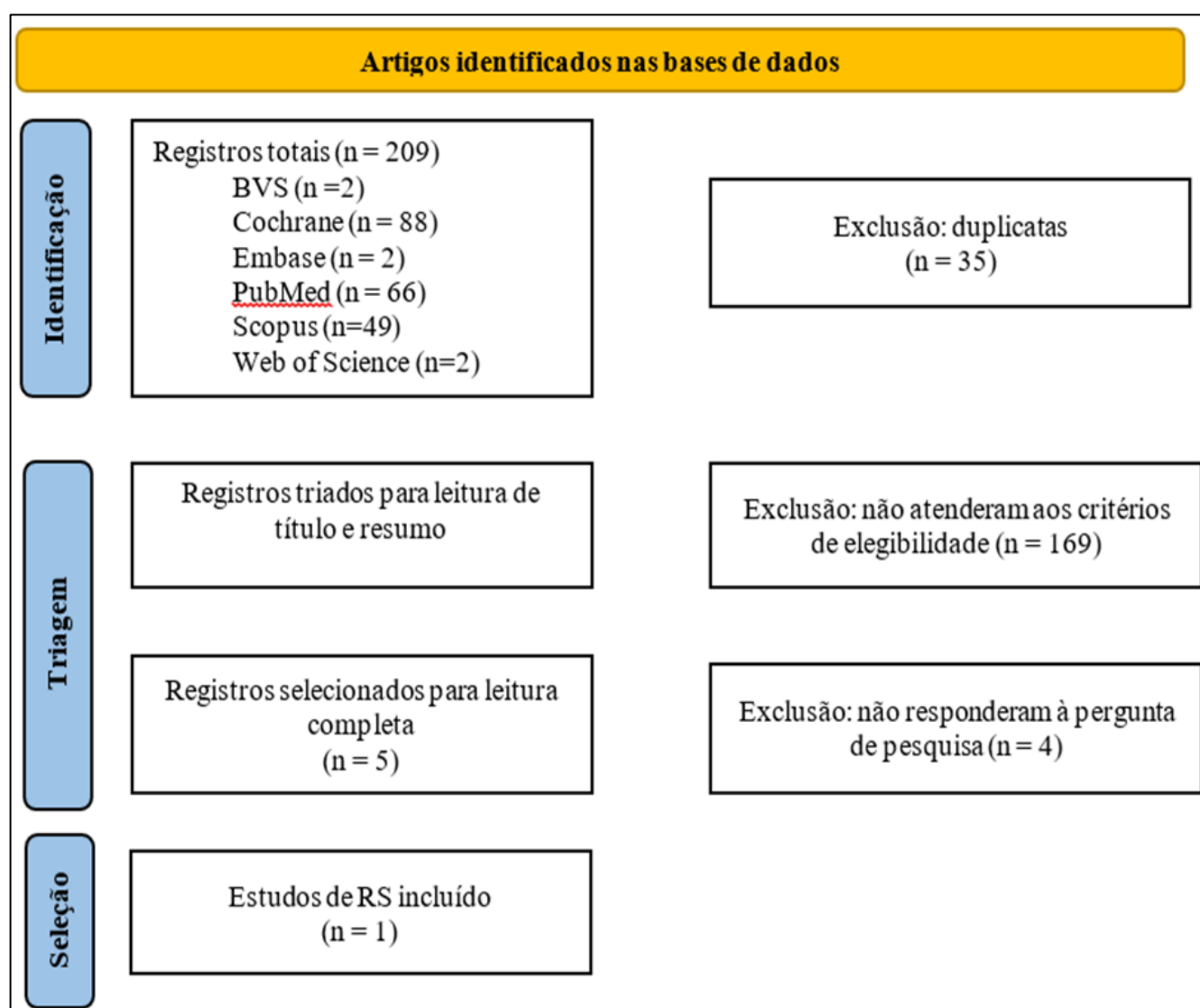
Foram excluídos os artigos que não respondiam à pergunta de pesquisa, artigos sem acesso integral e estudos publicados em formato que não integral, como resumos de congressos. Análise descritiva foi conduzida para apresentação da síntese das evidências identificadas.

Por se tratar de pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica, conforme artigo 1º da resolução CNS 510/2016 e Ofício Circular CONEP/SECNS/MS nº17/2022 é dispensado a apreciação deste pelo sistema CEP/CONEP.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 209 estudos foram identificados nas seis bases de dados consultadas a partir de estratégias de busca estruturadas (material suplementar). Após a eliminação das duplicadas, restaram 174 artigos. Dentre estes, 169 foram excluídos após a leitura de títulos e resumos considerando os critérios de elegibilidade, restando cinco artigos para leitura na íntegra. Ao final, um artigo de revisão sistemática, conduzido por Mena et al.¹⁰, foi selecionado (ver Figura 1). Nenhum estudo primário, de ensaio clínico, envolvendo a temática do estudo foi identificado após a inclusão da RS.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem e seleção dos estudos.



Fonte: os autores.

As características do estudo selecionado estão descritas no quadro 1.

Quadro 1. Sumário do estudo de revisão sistemática que comparou os desfechos do uso de nutrição parenteral industrializada *versus* individualizada em neonatos prematuros.

Estudo	Mena et al. ¹⁰
País	Colômbia
Objetivo	Prover evidência científica sobre o manejo e benefícios da SPN
Método	Estudo de RS envolvendo um total de 13 artigos, sendo: 6 revisões 3 coortes 2 caso-controle 2 ECR SIGN guidelines para avaliação da qualidade das evidências
PICO	P: neonatos (≤ 28 dias) I: NP padronizada, industrializada C: NP individualizada, manipulada O: Benefícios avaliados: Baixo risco de infecção Redução de custo Adequado crescimento Adequada oferta de proteína Menor tempo de hospitalização Redução sobrecarga profissional
Conflito de Interesses	Não declarado

Legenda: SPN: nutrição parenteral padronizada, do inglês, *standard parenteral nutrition*; P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho, do inglês *outcomes*; EC: ensaio clínico; SIGN guidelines, do inglês *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Fonte: Mena et al.¹⁰

A leitura minuciosa do artigo de Mena et al.¹⁰ permitiu identificar que apenas um ensaio clínico, publicado por Rigo et al.¹¹, intitulado "*Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants*", investigou os desfechos do uso de nutrição parenteral industrializada em neonatos prematuros. As características sumarizadas deste estudo estão apresentadas no quadro 2.

O estudo Rigo et al.¹¹ é um ensaio clínico de fase III, prospectivo, aberto, desenvolvido na França e na Bélgica que avaliou a eficácia, segurança, flexibilidade e facilidade de manuseio do produto Ped3CB-A, uma bolsa tricompartimentada de nutrição parenteral industrializada, pronta para uso, em fase de pré-registro.

Ao todo 113 neonatos prematuros, nascidos entre fevereiro e novembro de 2008, foram envolvidos neste estudo. Dentre eles, 16 foram excluídos devido à incompatibilidade farmacoterapêutica (n=3), contraindicação de uso por conta da condição clínica (n=3), taxas de nutrição oral aumentadas rapidamente (n=2), neonatos transferidos para outras instituições (n=2) ou falta de identificação de previdência social (n=1).¹¹

Quadro 2. Sumário do ensaio clínico que investigou desfechos do uso de nutrição parenteral industrializada em neonatos prematuros.

Estudo	Rigo et al. ¹¹
Tipo de Estudo	EC prospectivo, aberto, multicêntrico, fase clínica III, na França e Bélgica
População	Neonatos prematuros(n=97)
Intervenção	Ped3CB-A
Comparador	NP individualizada
Resultados por Desfechos	Facilidade de uso e manuseio (comparado à NP individualizada): • Tempo entre prescrição e infusão (7,4±1,6) • Facilidade de uso (8,1±1,1) Ganho de peso • Média de ganho de peso segundo o dia de inclusão no estudo: Neonatos (0 a 3 dias) 10,0 g.kg⁻¹.dia⁻¹ Eventos adversos • Parâmetros biológicos: ○ hiperglicemia (n=13) ○ hipernatremia (n=2) ○ hiponatremia (n=9) ○ hipercalemia (n=4) ○ hiperfosfatemia (n=4) ○ hipofosfatemia (n=4)
Conclusão	Ped3CB-A foi avaliada como de fácil utilização. Houve ganho de peso e suporte nutricional adequado conforme guideline especializado na área do estudo. Ocorrência de EA. Em sua maioria, não relacionados à NP

Legenda: SPN: nutrição parenteral padronizada, do inglês, *standard parenteral nutrition*; P: população; I: intervenção; C: comparador; O: desfecho, do inglês *outcomes*; EC: ensaio clínico; SIGN guidelines, do inglês *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Fonte: Rigo et al.¹¹

Neste contexto, 97 neonatos prematuros, sem grupo comparador, foram incluídos no estudo em momentos distintos: de 0 a 3, de 4 a 7 e aqueles com mais de 7 dias após o nascimento. As indicações para o uso da nutrição parenteral industrializada foram: baixo peso ao nascer, síndrome do desconforto respiratório e distúrbios gastrointestinais.

Três principais desfechos foram avaliados: a) facilidade de uso e manuseio da NP industrializada vs. a NP individualizada, avaliados por meio de uma escala visual analógica (EVA); b) ganho de peso do neonato, segundo o dia de inclusão no estudo; c) segurança, frente à avaliação de eventos adversos.

Quanto à facilidade de uso e manuseio a Ped3CB-A obteve maior pontuação em comparação às NP individualizadas, disponíveis rotineiramente nas instituições onde a pesquisa foi conduzida. Em relação ao ganho de peso dos neonatos, foi demonstrado benefício da NP industrializada, de forma não comparativa, no aumento do peso dos prematuros independente do dia de inclusão no estudo (Quadro 2).

Eventos adversos relacionados à parâmetros biológicos anormais, além de ducto arterioso patente, sepse, anemia e constipação, foram relatados. Entretanto, segundo os autores, a maioria destes eventos não foram diretamente relacionados à infusão de NP e, sim, às condições clínicas dos pacientes (Quadro 2).

A conclusão do estudo de Rigo et al.¹¹ foi que a tecnologia Ped3CB-A forneceu recursos seguros, com facilidade de uso e suporte nutricional balanceado. A oferta nutricional e o ganho de peso estavam dentro das recomendações de NP para prematuros. Segundo os autores, a principal limitação desse estudo está relacionada ao delineamento não comparativo.

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida de evidências identificou um estudo de revisão sistemática publicado em 2018 por Mena et al.¹⁰ que investigou, de forma comparativa, desfechos em pacientes neonatos prematuros, quanto ao uso de NP industrializada *versus* NP individualizada. Dentre os 13 estudos envolvidos nessa RS, dois eram do tipo ensaio clínico e apenas o estudo de Rigo et al.¹¹ respondeu à esta pergunta desta pesquisa.

Quanto à questões técnicas, a literatura científica corrobora quanto aos benefícios da NP industrializada apontadas por Rigo et al.¹¹ relacionados ao menor tempo entre a prescrição e administração da NP^{12,13}; maior estabilidade da formulação da bolsa tricompartimentada *ready-to-use* permitindo armazenamento por longos períodos e garantia da esterilidade do produto final devido ao processo industrial¹⁴; redução de erros de medicação frequentemente descritos na literatura⁴.

Entretanto, a literatura também aponta desafios e pontos negativos relacionados à adoção de NP industrializada vs. NP individualizada como a necessidade de manipular a bolsa RTU para adicionar micronutrientes e risco de precipitação e instabilidade da emulsão lipídica das NP industrializadas destinadas à neonatos devido a alterações físico-químicas^{13,14}.

Quanto aos benefícios clínicos da NP industrializada em comparação à NP individualizada, destaca-se a disponibilidade imediata de suporte nutricional¹⁵, de proteínas e maior quantidade de energia¹² aspectos estes considerados críticos ao crescimento e desenvolvimento do neonato¹⁶. Por outro lado, a literatura demonstra haver benefício ao uso da NP individualizada, em relação à maior oferta de aminoácidos, especialmente em neonatos prematuros de extremo baixo peso, e aqueles com condições especiais¹².

A avaliação de eventos adversos também foi contemplada no ECR de Rigo et al.¹¹ que para além da ocorrência de distúrbios metabólicos também identificou eventos infecciosos. Estes são desafios comuns da prática clínica do paciente em uso de terapia de nutrição parenteral^{17,18}. Mihatsh et al.¹⁵, não observaram redução da ocorrência de sepse, incidência de enterocolite necrotizante, mortalidade ou duração de uso de nutrição parenteral entre pacientes com NP individualizada vs. NP padronizadas, sendo estas manipuladas na própria instituição a partir de formulação padrão, ou a bolsa de NP industrializada, que no contexto deste estudo abordou pacientes da pediatria, e não incluiu neonatos na amostra¹⁹.

Este e outros estudos disponíveis na literatura relatam sobre a demanda de estudos que forneçam dados detalhados sobre eficiência e segurança que são necessários para informar evidências sobre a adoção de formulações industrializadas de NP para serviços neonatais^{6,15}.

A decisão por mapear estudos do tipo revisão sistemática e seus respectivos ensaios clínicos para abordar uma temática com escassez de estudos na literatura, pode ser apontada como uma limitação da nossa pesquisa. Neste sentido, a condução de estudos de revisão de estudos observacionais analíticos poderá prover novos *insights* sobre segurança e eficácia da NP industrializada em comparação à NP individualizada.

Contudo, há de se atentar ao delineamento destes estudos observacionais e suas limitações relacionadas ao comparador, que em muitas vezes incluíram grupos históricos de neonatos, que receberam NP individualizada em anos e até mesmo décadas anteriores^{20,21}, em um contexto de alterações significativas quanto às recomendações nutricionais para neonatos prematuros nas últimas duas décadas^{17,22,23}.

Adicionalmente, ressaltamos a importância da atenção à leitura de muitos estudos disponíveis na literatura científica que investigaram aspectos de segurança e eficácia de forma comparativa entre a NP individualizada e à NP padronizada, que, não se trata necessariamente de um produto industrializado, mas sim, em sua maioria, de formulações previamente padronizadas e manipuladas nos serviços de saúde^{24,25}.

A nutrição parenteral é terapia essencial na assistência à neonatos prematuros impossibilitados de receber aporte nutricional por via oral e/ou enteral. Tradicionalmente, adota-se na prática clínica a NP individualizada^{3,22}, entretanto desafios como complicações metabólicas, mecânicas e infecciosas, são comumente descritas na literatura e precisam ser sobrepostas para promover maior segurança dos pacientes^{18,23}.

Novas tecnologias em saúde como a NP industrializada, destinada à assistência à neonatos, consiste em uma possibilidade para transpor alguns destes desafios. Apesar de sua disponibilização no mercado farmacêutico internacional há mais de duas décadas, e, recentemente registrada no Brasil, nossa pesquisa demonstrou uma escassez de estudos comparativos relacionados à avaliação de segurança e eficácia do uso da NP industrializada frente à NP individualizada em contexto de mundo real.

CONCLUSÃO

Esta revisão rápida de revisões sistemáticas demonstrou escassez de estudos comparativos que avaliassem aspectos de segurança e de eficácia da NP individualizada vs. a NP industrializada, para subsidiar a escolha da melhor tecnologia na prática clínica da terapia de nutricional parenteral destinada à neonatos prematuros.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as pesquisadoras integrantes da equipe do PEPTS/NATS da FIOCRUZ/Brasília, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe da ESP/SES/GO, cujo apoio foi fundamental para publicação do estudo.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um *link* para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Groh-Wargo S, Barr SM. Parenteral Nutrition. *Clinics in Perinatology*. junho de 2022;49(2):355–79.
2. Boullata JI, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, Adams SC, Christensen M, et al. Standardized Competencies for Parenteral Nutrition Order Review and Parenteral Nutrition Preparation, Including Compounding: The ASPEN Model. *Nut in Clin Prac*. agosto de 2016;31(4):548–55.
3. Ayers P, Adams S, Boullata J, Gervasio J, Holcombe B, Kraft MD, et al. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations. *J Parenter Enteral Nutr*. março de 2014;38(3):296–333.
4. Mistry P, Smith RH, Fox A. Patient Safety Incidents Related to the Use of Parenteral Nutrition in All Patient Groups: A Systematic Scoping Review. *Drug Saf*. janeiro de 2022;45(1):1–18.
5. Brasil M da S Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Portaria MS/SNVS no. 272, de 8 abril de 1998. Regulamento técnico para terapia de nutrição parenteral. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, DF, de 08 de abril, 1998.
6. Simmer K, Rakshasbhuvankar A, Deshpande G. Standardised Parenteral Nutrition. *Nutrients*. 28 de março de 2013;5(4):1058–70.
7. Brasil A. Consultas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351113004201916/?nomeProduto=numeta>.
8. Brasil M da S Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Diretrizes metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf/view.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8(5):336–41.
10. Mena KDR, Espitia OLP, Vergara JAD. Management of Ready-to-Use Parenteral Nutrition in Newborns: Systematic Review. *J Parenter Enteral Nutr*. setembro de 2018;42(7):1123–32.
11. Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, et al. Benefits of a New Pediatric Triple-Chamber Bag for Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *J pediatr gastroenterol nutr*. fevereiro de 2012;54(2):210–7.
12. Kreissl A, Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Jilma B, Berger A, et al. Clinical Experience With Numeta in Preterm Infants: Impact on Nutrient Intake and Costs. *J Parenter Enteral Nutr*. maio de 2016;40(4):536–42.
13. Blackmer AB, Partipilo ML. Three-in-One Parenteral Nutrition in Neonates and Pediatric Patients: Risks and Benefits. *Nut in Clin Prac*. junho de 2015;30(3):337–43.
14. Hardy G, Puzovic M. Formulation, Stability, and Administration of Parenteral Nutrition With New Lipid Emulsions. *Nut in Clin Prac*. outubro de 2009;24(5):616–25.
15. Mihatsch W, Jiménez Varas MÁ, Diehl LL, Carnielli V, Schuler R, Gebauer C, et al. Systematic Review on Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *Nutrients*. 28 de fevereiro de 2023;15(5):1224.
16. Evering VHM, Andriessen P, Duijsters CEP, Brogtrop J, Derijks LJJ. The Effect of Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition on Body Weight in Very Preterm Infants. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):339–44.
17. Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, Gerasimidis K, Indrio F, Köglmeier J, et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J pediatr gastroenterol nutr*. agosto de 2021;73(2):274–89.
18. Robinson DT, Calkins KL, Chen Y, Cober MP, Falciglia GH, Church DD, et al. Guidelines for parenteral nutrition in preterm infants: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. setembro de 2023;47(7):830–58.
19. Colomb V, Marlowe ML, Bonnot D, Rigo J. Practical use of a new three-chamber bag for parenteral nutrition in pediatric patients. *e-SPEN Journal*. abril de 2012;7(2):e93–9.
20. Immeli L, Mäkelä PM, Leskinen M, Rinta-Koski O, Sund R, Andersson S, et al. A triple-chamber parenteral nutrition solution was associated with improved protein

- intake in very low birthweight infants. *Acta Paediatrica*. agosto de 2020;109(8):1588–94.
21. Uthaya S, Modi N. Practical preterm parenteral nutrition: Systematic literature review and recommendations for practice. *Early Human Development*. novembro de 2014;90(11):747–53.
 22. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. janeiro de 2002 [citado 1o de fevereiro de 2024];26(1S). Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1177/0148607102026001011>.
 23. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, Braegger C, Bronsky J, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clinical Nutrition*. dezembro de 2018;37(6):2309–14.
 24. Morgan C, Tan M. Attainment Targets for Protein Intake Using Standardised, Concentrated and Individualised Neonatal Parenteral Nutrition Regimens. *Nutrients*. 10 de setembro de 2019;11(9):2167.
 25. Bolisetty S, Osborn D, Schindler T, Sinn J, Deshpande G, Wong CS, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations – Australasian neonatal parenteral nutrition consensus update 2017. *BMC Pediatr*. dezembro de 2020;20(1):59.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégia de busca realizada em 25/01/2024.

Base de dados	Busca Realizada	N
BVS Saúde	(mh:"Recém-Nascido Prematuro" OR (recém-nascido prematuro) OR (infant, premature) OR (recien nacido prematuro) OR (prématuré) OR (bebê prematuro) OR (bebês prematuros) OR (lactente nascido prematuramente) OR (lactente nascido pré-termo) OR (lactente prematuro) OR (lactente pré-termo) OR (lactentes nascidos prematuramente) OR (lactentes nascidos prematuros) OR (lactentes nascidos pré-termo) OR (lactentes prematuros) OR (lactentes pré-termo) OR (neonato prematuro) OR (neonato pré-termo) OR (neonatos prematuros) OR (neonatos pré-termo) OR (prematuridade) OR (prematuridade neonatal) OR (prematuro) OR (prematuros) OR (pré-termo) OR (recém-nascido pré-termo) OR (recém-nascidos prematuros) OR (recém-nascidos pré-termo) OR mh:m01.060.703.520.520*) AND (((mh:"Nutrição Parenteral" OR (nutrição parenteral) OR (parenteral nutrition) OR (nutrición parenteral) OR (nutrition parentérale) OR (alimentação endovenosa) OR (alimentação intravenosa) OR (alimentação parenteral) OR mh:e02.421.505* OR mh:e02.642.500.505* OR mh:vs3.003.001.006.005.002.002* OR mh:"Soluções de Nutrição Parenteral" OR (soluções de nutrição parenteral) OR (parenteral nutrition solutions) OR (soluciones para nutrición parenteral) OR (solutions d'alimentation parentérale) OR (soluções para nutrição parenteral) OR mh:d26.776.708.733* OR mh:d27.505.954.578.733* OR mh:d27.720.752.733*)) AND ((individualized) OR (compounded) OR (personalized))) AND (((ready-to-use) OR (standard*) OR (industrially prepared)) AND ((individualized) OR (compounded) OR (personalized))) AND (type_of_study:"systematic_reviews"))	2
PubMed	((("Infant, Premature"[Mesh] OR (Infants, Premature) OR (Premature Infant) OR (Preterm Infants) OR (Infant, Preterm) OR (Infants, Preterm) OR (Preterm Infant) OR (Premature Infants) OR (Neonatal Prematurity) OR (Prematurity, Neonatal)) AND ((("Parenteral Nutrition"[Mesh] OR (Nutrition, Parenteral) OR (Parenteral Feeding) OR (Feeding, Parenteral) OR (Feedings, Parenteral) OR (Parenteral Feedings) OR (Intravenous Feeding) OR (Feeding, Intravenous) OR (Feedings, Intravenous) OR (Intravenous Feedings)) OR ("Parenteral Nutrition Solutions"[Mesh] OR (Intravenous Feeding Solutions) OR (Feeding Solutions, Intravenous) OR (Solutions, Intravenous Feeding)))) AND ("Drug Compounding"[Mesh] OR (Compounding, Drug) OR (Drug Preparation) OR (Preparation, Drug) OR (Drug Formulation) OR (Formulation, Drug) OR (Pharmaceutical Formulation) OR (Formulation, Pharmaceutical) OR (Individualized) OR (Compounded) OR (personalized))) AND ((Ready-to-Use) OR (Standard*) OR (Industrially prepared)) Filters: Systematic Review	66

Embase	('prematurity'/exp OR 'birth premature' OR 'infant, premature' OR 'infant, premature, diseases' OR 'neonate, premature' OR 'pre-mature birth' OR 'pre-mature infant' OR 'pre-maturity' OR 'pre-term babies' OR 'pre-term baby' OR 'pre-term birth' OR 'pre-term child' OR 'pre-term infant' OR 'pre-term infants' OR 'pre-term neonate' OR 'pre-term neonates' OR 'pre-term newborn' OR 'pre-term newborns' OR 'premature' OR 'premature babies' OR 'premature baby' OR 'premature birth' OR 'premature child' OR 'premature childbirth' OR 'premature infant' OR 'premature infant disease' OR 'premature infant diseases' OR 'premature infants' OR 'premature neonate' OR 'premature neonates' OR 'premature newborn' OR 'premature newborns' OR 'premature syndrome' OR 'prematuritas' OR 'prematurities' OR 'preterm babies' OR 'preterm baby' OR 'preterm birth' OR 'preterm child' OR 'preterm infant' OR 'preterm infants' OR 'preterm neonate' OR 'preterm neonates' OR 'preterm newborn' OR 'preterm newborns' OR 'prematurity') AND ('parenteral nutrition'/exp OR 'hyperalimentation, parenteral' OR 'parenteral alimentation' OR 'parenteral feeding' OR 'parenteral fluid' OR 'parenteral hyperalimentation' OR 'parenteral nutrition') AND ('drug formulation'/exp OR 'drug compounding' OR 'formulation, drug' OR 'drug formulation' OR 'individualized' OR 'compounded' OR 'personalized') AND ('ready-to-use' OR 'standard*' OR 'industrially prepared') AND 'systematic review'/de	2
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees 4991 #2 (Infants, Premature) OR (Premature Infant) OR (Preterm Infants) OR (Infant, Preterm) OR (Infants, Preterm) OR (Preterm Infant) OR (Premature Infants) OR (Neonatal Prematurity) OR (Prematurity, Neonatal) 18453 #3 #1 OR #2 18453 #4 MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition] explode all trees 1957 #5 (Nutrition, Parenteral) OR (Parenteral Feeding) OR (Feeding, Parenteral) OR (Feedings, Parenteral) OR (Parenteral Feedings) OR (Intravenous Feeding) OR (Feeding, Intravenous) OR (Feedings, Intravenous) OR (Intravenous Feedings) 7533 #6 #4 OR #5 7533 #7 MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition Solutions] explode all trees 558 #8 (Intravenous Feeding Solutions) OR (Feeding Solutions, Intravenous) OR (Solutions, Intravenous Feeding) 126 #9 #7 OR #8 680 #10 #6 OR #9 7724 #11 MeSH descriptor: [Drug Compounding] explode all trees 566 #12 (Compounding, Drug) OR (Drug Preparation) OR (Preparation, Drug) OR (Drug Formulation) OR (Formulation, Drug) OR (Pharmaceutical Formulation) OR (Formulation, Pharmaceutical) OR (Individualized) OR (Compounded) OR (Personalized) 58176 #13 #11 OR #12 58176 #14 (Ready-to-Use) OR (Standard*) OR (Industrially prepared) 277889 #15 #3 AND #10 AND #13 AND #14 108 Filter: Cochrane Reviews 88	88
Web of Science	Infant, Premature* OR Infants, Premature* OR Premature Infant* OR Preterm Infants* OR Infant, Preterm* OR Infants, Preterm* OR Preterm Infant* OR Premature Infants* OR Neonatal Prematurity* OR Prematurity, Neonatal* (All Fields) AND (Parenteral Nutrition* OR Nutrition, Parenteral* OR Parenteral Feeding* OR Feeding, Parenteral* OR Feedings, Parenteral* OR Parenteral Feedings* OR Intravenous Feeding* OR Feeding, Intravenous* OR Feedings, Intravenous* OR Intravenous Feedings*) OR (Parenteral Nutrition Solutions* OR Intravenous Feeding Solutions* OR Feeding Solutions, Intravenous* OR Solutions, Intravenous Feeding*) (All Fields) AND Drug Compounding* OR Compounding, Drug* OR Drug Preparation* OR Preparation, Drug* OR Drug Formulation* OR Formulation, Drug* OR Pharmaceutical Formulation* OR Formulation, Pharmaceutical* OR Individualized* OR Compounded* OR Personalized* (All Fields) AND Ready-to-Use* OR Standard* OR Industrially prepared*(All Fields) AND Systematic review* (All Fields)	2

Scopus	(ALL (("Infant, Premature" OR "Infants, Premature" OR "Premature Infant" OR "Preterm Infants" OR "Infant, Preterm" OR "Infants, Preterm" OR "Preterm Infant" OR "Premature Infants" OR "Neonatal Prematurity" OR "Prematurity, Neonatal")) AND ALL (("Parenteral Nutrition" OR "Nutrition, Parenteral" OR "Parenteral Feeding" OR "Feeding, Parenteral" OR "Feedings, Parenteral" OR "Parenteral Feedings" OR "Intravenous Feeding" OR "Feeding, Intravenous" OR "Feedings, Intravenous" OR "Intravenous Feedings")) OR ALL (("Parenteral Nutrition Solutions" OR "Intravenous Feeding Solutions" OR "Feeding Solutions, Intravenous" OR "Solutions, Intravenous Feeding")) AND ALL (("Drug Compounding" OR "Compounding, Drug" OR "Drug Preparation" OR "Preparation, Drug" OR "Drug Formulation" OR "Formulation, Drug" OR "Pharmaceutical Formulation" OR "Formulation, Pharmaceutical" OR "Individualized" OR "Compounded" OR "personalized")) AND ALL (("Ready-to-Use" OR "Standard*" OR "Industrially prepared")) AND TITLE-ABS-KEY ("Systematic review"))	49
--------	--	----

Fonte: os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025

A MONITORIZAÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA DE AMPLITUDE INTEGRADA (AEEG) EM RECÉM-NASCIDOS EM UTI NEONATAL É SUPERIOR PARA DETECÇÃO DE CONVULSÕES E PARA O PROGNÓSTICO DE ENCEFALOPATIAS NEONATAIS EM COMPARAÇÃO À AVALIAÇÃO CLÍNICA?

IS AMPLITUDE-INTEGRATED ELECTROENCEPHALOGRAPH (AEEG) MONITORING IN NEWBORNS IN THE NEONATAL ICU SUPERIOR FOR DETECTING SEIZURES AND PROGNOSING NEONATAL ENCEPHALOPATHIES COMPARED TO CLINICAL ASSESSMENT?

Luciana da Cunha **Freitas**¹, Gleyciane Ferreira Cavalcante **Sá**², Samira Virginia de **França**³, Viviane Cássia **Pereira**⁴

1. Bibliotecária, Pós-graduada em Administração Estratégica de Sistemas de Informação, Analista Administrativo – Biblioteconomia e membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh), Brasília-DF, Brasil, freitas.luciana@ebserh.gov.br.
2. Bióloga, mestre em Meio Ambiente e Desenvolvimento, assistente administrativa da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh) e membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh), Brasília-DF, Brasil, gleyciane.sa@ebserh.gov.br.
3. Mestre, chefe da Unidade de Gestão da Inovação Tecnológica em Saúde e membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UnB/Ebserh), Brasília-DF, Brasil, samira.franca@ebserh.gov.br.
4. Farmacêutica, doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Pesquisador colaborador no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde da Fiocruz Brasília, Brasília-DF, Brasil,, vicass@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG). **Indicação:** monitoramento cerebral contínuo de recém-nascidos em UTI Neonatal. **Pergunta:** A monitorização do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) em recém-nascidos em UTI neonatal é superior para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais em comparação à avaliação clínica? **Objetivo:** Avaliar o uso da monitorização do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) em recém-nascidos em UTI neonatal para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais em comparação com a avaliação clínica. **Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas (overview) do tipo revisão rápida. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados: PubMed, Embase, BVS, Epistemonikos, Cochrane Library e em bases de registro de protocolos de revisões sistemáticas e ensaios clínicos, utilizando descritores e estratégias de busca predefinidas. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi feita através da ferramenta AMSTAR-2. **Resultados:** Uma revisão sistemática atendeu aos critérios de elegibilidade e foi incluída na análise. Ela apresentou alto nível de qualidade metodológica. **Conclusão:** Não foram identificadas nesta revisão rápida evidências robustas capazes de responder à questão clínica de forma conclusiva. No entanto, apesar de novas evidências serem necessárias para demonstrar que o eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) é efetivo na identificação de convulsões eletrográficas, atuais diretrizes recomendam o uso de cEEg e/ou aEEg para a detecção de convulsões buscando reduzir os danos do sistema nervoso central de recém-nascidos em UTI Neonatal.

PALAVRAS-CHAVE: Recém-Nascido; Eletroencefalografia; Unidades de Terapia Intensiva Neonatal; Convulsões; Revisão Rápida.

ABSTRACT

Technology: Integrated Amplitude Electroencephalogram (aEEG). **Indication:** Continuous brain monitoring of newborns in the Neonatal ICU. **Question:** Is integrated amplitude electroencephalogram (aEEG) monitoring in newborns in the neonatal ICU superior for detecting seizures and prognosing neonatal encephalopathies compared to clinical evaluation? **Objective:** To evaluate the use of integrated amplitude electroencephalogram (aEEG) monitoring in newborns in the neonatal ICU for detecting seizures and prognosing neonatal encephalopathies compared to clinical evaluation. **Methods:** Review of systematic reviews (overview) of the rapid review type. A literature search was conducted in the following databases: PubMed, Embase, BVS, Epistemonikos, Cochrane Library, and in databases of systematic review protocols and clinical trials, using predefined descriptors and search strategies. The methodological quality assessment of the included studies was performed using the AMSTAR-2 tool. **Results:** One systematic review met the eligibility criteria and was included in the analysis. It presented a high level of methodological quality. **Conclusion:** Robust evidence capable of conclusively answering the clinical question was not identified in this rapid review. However, despite the need for new evidence to demonstrate that integrated amplitude electroencephalogram (aEEG) is effective in identifying electrographic seizures, current guidelines recommend the use of cEEG and/or aEEG for seizure detection to reduce central nervous system damage in newborns in the Neonatal ICU.

KEYWORDS: Infant, Newborn; Electroencephalography; Intensive Care Units, Neonatal; Seizures; Rapid Review.

SIGLAS E ABREVIATURAS

aEEG: *Amplitude-integrated electroencephalogram* - Eletroencefalograma de amplitude integrada

AMSTAR 2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ASM: *Antiseizure Medication* - medicação anticonvulsivante

BSID III: *Bayley Scales of Infant Development Ed 3* - Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil, 3.ed.

cEEG: *Continuous EEG* - Eletroencefalograma contínuo

CSG: grupo tratamento convulsões clínicas (grupo controle)

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

DM: Diferença Média

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EEG: Eletroencefalograma

Emtree: Embase Subject Headings

ESG: grupo de tratamento de convulsões eletrográficas (grupo intervenção)

HIE: *Hypoxic Ischemic Encephalopathy* – Encefalopatia Isquêmica Hipóxica

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

ILAE: *International League Against Epilepsy* - Liga Internacional Contra Epilepsia

INAHTA: International Network of Agencies for Health Technology Assessment.

JB: Joanna Briggs Institute.

MeSH: Medical Subject Headings.

PBSF: Protecting Brains & Saving Futures.

PICOS: uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (population), intervenção (intervention), comparador (comparator), desfecho (outcome) e tipo de estudo (study).

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

PROSPERO: International prospective register of systematic reviews.

Rayyan: ferramenta que auxilia na seleção de artigos para revisão de literatura.

RR: Razão de Risco ou Risco Relativo.

RS: Revisão(ões) Sistemática(s).

SMD: *Standardized Mean Difference* - Diferença Média Padronizada.

SUS: Sistema Único de Saúde.

UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

vEEG: *EEG- video* – Vídeoeletroencefalograma contínuo.

Zotero: Gerenciador de referências e citações.

INTRODUÇÃO

Convulsões neonatais podem ser os primeiros sinais clínicos de distúrbios do sistema nervoso central em recém-nascidos. A ocorrência de convulsões pode indicar a existência de uma etiologia potencialmente tratável e precisa ser avaliada imediatamente para definir o motivo e estabelecer um tratamento específico para esta causa¹. A convulsão é definida pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE) como: "Um evento eletrográfico com um padrão caracterizado por formas de onda estereotipadas súbitas, repetitivas e em evolução, com início e fim. A duração não é definida, mas deve ser suficiente para demonstrar a evolução na frequência e morfologia das descargas e precisa ser longo o suficiente para permitir o reconhecimento do início, evolução e resolução de uma descarga anormal"².

No período neonatal as convulsões acontecem com mais frequência na primeira semana de vida. A ocorrência de novos casos para neonatos a termo, varia de 1 a 5 por 1.000 recém-nascidos e para neonatos prematuros, de 14 por 1.000 recém-nascidos³. Cerca de 85% das causas de convulsões neonatais são agudas e ocorrem em consequência de uma causa específica: encefalopatia isquêmica hipóxica (HIE), acidente vascular cerebral isquêmico e hemorrágico, distúrbios metabólicos (na maioria das vezes anormalidades de glicose e

eletrólitos), infecções sistêmicas. As síndromes epiléticas são responsáveis por quase 15% de todas as convulsões neonatais³.

As convulsões neonatais podem causar: aumento da suscetibilidade a convulsões mais tarde na vida; disfunção do neurodesenvolvimento na aprendizagem, memória e cognição (sequelas de longo prazo relatadas em 30%); epilepsia pós-neonatal relatada em 20%; risco aumentado para epilepsia pós-neonatal, paralisia cerebral e atraso no desenvolvimento em neonatos prematuros com convulsões^{1,3}.

Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam que dentre os 2,5 milhões de nascidos vivos por ano no Brasil há um alto número de bebês com risco para HIE, prematuros, nascidos com cardiopatia congênita, malformações cerebrais, sepse grave entre outras condições que podem causar lesão cerebral permanente^{4,5}. Em crises epiléticas de recém-nascidos o reconhecimento e o tratamento imediato reduzem a sua duração e têm relação com a melhora no desenvolvimento neurológico⁴.

As convulsões em recém-nascidos, no entanto, são difíceis de distinguir de eventos paroxísticos anormais e não convulsivos ou de comportamentos normais do recém-nascido como alongamento, movimentos aleatórios inespecíficos que podem ser repentinos, principalmente, em bebês prematuros, movimentos aleatórios de sucção, tosse e engasgos. As convulsões, portanto, podem ou não ter manifestação clínica³: i) Convulsão eletroclínica: evento clínico se sobrepõe no tempo a uma convulsão confirmada por eletroencefalograma (EEG); ii) Convulsão apenas eletrográfica: uma convulsão confirmada por EEG sem sinais clínicos associados; iii) Eventos clínicos que não têm correlação com EEG não são convulsões.

Historicamente, o diagnóstico de convulsões neonatais era frequentemente feito com base apenas em sinais clínicos. Contudo, estudos demonstraram que nem todos os eventos clinicamente suspeitos são crises epiléticas, e a maioria das crises neonatais são apenas eletrográficas. Assim neonatos com convulsões apenas eletrográficas podem ser subtratados sem triagem de EEG, enquanto aqueles cujos eventos paroxísticos não são convulsões são expostos a medicamentos desnecessários¹.

Considerando este contexto, o modelo de Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) Neonatal Neurológica vem sendo introduzido em diversos centros norte-americanos, bem como alguns centros brasileiros. Nessas unidades destaca-se o Monitoramento Cerebral Contínuo de todos os recém-nascidos de alto risco como importante manejo clínico para evitar lesões cerebrais⁴.

De acordo com o *Protecting Brains & Saving Futures* – PBSF em seu Protocolo de crises convulsivas neonatais: "A monitorização cerebral contínua com vídeo-EEG convencional ou vídeo-aEEG (EEG de amplitude integrada) deve ser realizada assim que possível, para avaliação de movimentos suspeitos, triagem de crises convulsivas subclínicas e avaliação do padrão de atividade cerebral de base. O método padrão ouro, é o EEG convencional contínuo, mas por não ser facilmente disponível e necessitar de neurofisiologistas especializados para a sua leitura, o aEEG tornou-se uma opção à beira leito, pois não exige uma leitura especializada por neonatologistas, tem boa sensibilidade e especificidade quando associado ao traçado de EEG bruto e vídeo imagem⁶.

O grupo de trabalho da ILAE também indica em seu relatório, realizar eletroencefalograma (EEG) para diferenciar convulsões de atividade não convulsiva, através de vídeo EEG (vEEG) e se o vEEG não estiver disponível, utilizar o EEG com amplitude integrada (aEEG)^{2,3}.

Atualmente, existem vários eletroencefalógrafos que possuem a função aEEG com autorização para comercialização e uso no Brasil. Alguns dos registros na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) são: 80986669006, 80694819008, 80694810005.

O objetivo deste estudo era avaliar o uso da monitorização do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) em recém-nascidos em UTI neonatal para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais em comparação com a avaliação clínica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de revisões sistemáticas (*overview*), elaborada de acordo com o método proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)^{7,8}, um guia da Colaboração Cochrane⁹, a Declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)¹⁰ de 2020 e a Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil¹¹.

As revisões rápidas são definidas como um tipo de síntese do conhecimento científico que segue um processo semelhante ao das revisões sistemáticas, mas com a simplificação de algumas etapas para que seja possível produzir informações de forma mais rápida¹². Assim, tal método se caracteriza como uma alternativa eficiente na síntese de evidências para o apoio à elaboração de políticas públicas e à tomada de decisões em saúde, sendo empregado tanto nos processos de incorporação, alteração e exclusão de tecnologias em saúde, quanto nas decisões clínicas¹³.

Questão clínica

A monitorização do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) em recém-nascidos em UTI neonatal é superior para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais em comparação à avaliação clínica?

PICOS

População: Recém-nascidos em UTI

Intervenção: Encefalograma de amplitude integrada (aEEG).

Comparadores: Avaliação clínica

Outcomes – desfechos primário: prognóstico de encefalopatias neonatais; detecção de convulsões; e secundários: outras medidas de função neurológica.

Studies – tipos de estudos: Revisões sistemáticas (RS) de ensaios clínicos randomizados (ECR) com e sem meta-análise.

Métodos de busca para identificação de estudos

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PubMed, Embase, Cochrane Library, Virtual Health Library (BVS – Biblioteca Virtual em Saúde) e Epistemonikos. Foram realizadas buscas exploratórias no repositório de estudos da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) e em bases de registro de protocolos de revisões em andamento, como Prospero e *Open Science Framework*.

Estratégias de busca

Os termos de busca foram selecionados a partir do *Medical Subject Headings* (MeSH), *Embase Subject Headings* (Emtree) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), considerando cada elemento da estratégia PICOS. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR e AND. A estratégia de busca completa pode ser consultada nos Materiais Suplementares (Estratégias de busca).

Cabe ressaltar que as estratégias de busca incluíram, como filtros de tipo de estudo, tanto revisões sistemáticas e meta-análises quanto ensaios clínicos randomizados, a fim de facilitar a identificação de artigos de ECRs eventualmente publicados após a data de coleta de dados das revisões mais recentes.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que tivessem como participantes recém-nascidos em UTI, sem restrição de idioma ou data, com ou sem metanálise de dados quantitativos.

Foram excluídos os artigos que não respondam à pergunta de pesquisa, artigos sem acesso integral e estudos publicados em formato que não integral, como resumos de congressos.

Coleta e análise de dados

Os artigos identificados nas bases de dados foram adicionados ao gerenciador de referências Zotero (versão 6). Em seguida os estudos foram transferidos para o software Rayyan, onde foram removidos os duplicados e dois revisores independentes (GFCS, LCF) fizeram a leitura de títulos e resumos e seleção de artigos para leitura completa, seguindo os critérios de elegibilidade. Em caso de conflito, este foi resolvido por um terceiro revisor (SVF), após discussão e consenso com os demais.

Os artigos selecionados para leitura completa foram avaliados por dois revisores independentes (GFCS, LCF). Os artigos que não respondiam à questão de pesquisa e não atendiam aos critérios de inclusão foram excluídos. Discordâncias foram resolvidas por consenso ou por meio de discussão com o terceiro revisor (SVF). Todos os motivos de exclusão de estudos foram registrados e quantificados.

Buscou-se, dentre os resultados recuperados a partir da estratégia de busca inicial, ensaios clínicos randomizados eventualmente publicados após a data de publicação das revisões sistemática selecionadas. Mas não foram identificados artigos que preenchessem aos critérios de elegibilidade.

Por fim, foi realizada uma busca na literatura cinzenta e nas referências da revisão sistemática incluída neste artigo de revisão. Todo o processo de identificação e seleção de estudo foi registrado em um fluxograma, de acordo com a declaração PRISMA 2020¹⁰, a fim de comunicar de forma clara e objetiva como as evidências encontradas foram selecionadas.

As informações extraídas de cada artigo foram inseridas em uma planilha de extração de dados previamente construída no Microsoft Excel, contendo os seguintes campos: Fonte, Ano, Título, Autores, Tipo de estudo, Objetivo do estudo, Bases de dados pesquisadas, Critérios de inclusão, Critérios de exclusão, Total de estudos incluídos, Amostra dos estudos incluídos, População, Tempo de seguimento, Intervenção, N intervenção, Comparador, N comparador, Desfecho (primário e secundários), Resultados, Extração do primeiro parágrafo da discussão, Extração do último parágrafo da discussão, Conclusão dos autores, Financiamento, Limitações do estudo, Análise de risco de viés dos estudos (se houve ou não e resultados), Observações e Decisão final dos revisores.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica da revisão sistemática selecionada foi avaliada a partir da ferramenta AMSTAR 2¹⁴, que possui os seguintes critérios¹⁵: Alta: se a revisão sistemática não apresentar nenhuma ou uma única resposta "NÃO" para um item considerado não crítico; Moderada: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta "NÃO" em itens considerados não críticos; Baixa: se a revisão sistemática apresentar, pelo menos, uma resposta "NÃO" em um item crítico, com ou sem resposta "NÃO" para itens considerados não críticos; Criticamente baixa: se a revisão sistemática apresentar mais de uma resposta "NÃO" para itens considerados críticos, com ou sem respostas "NÃO" para itens não críticos.

RESULTADOS

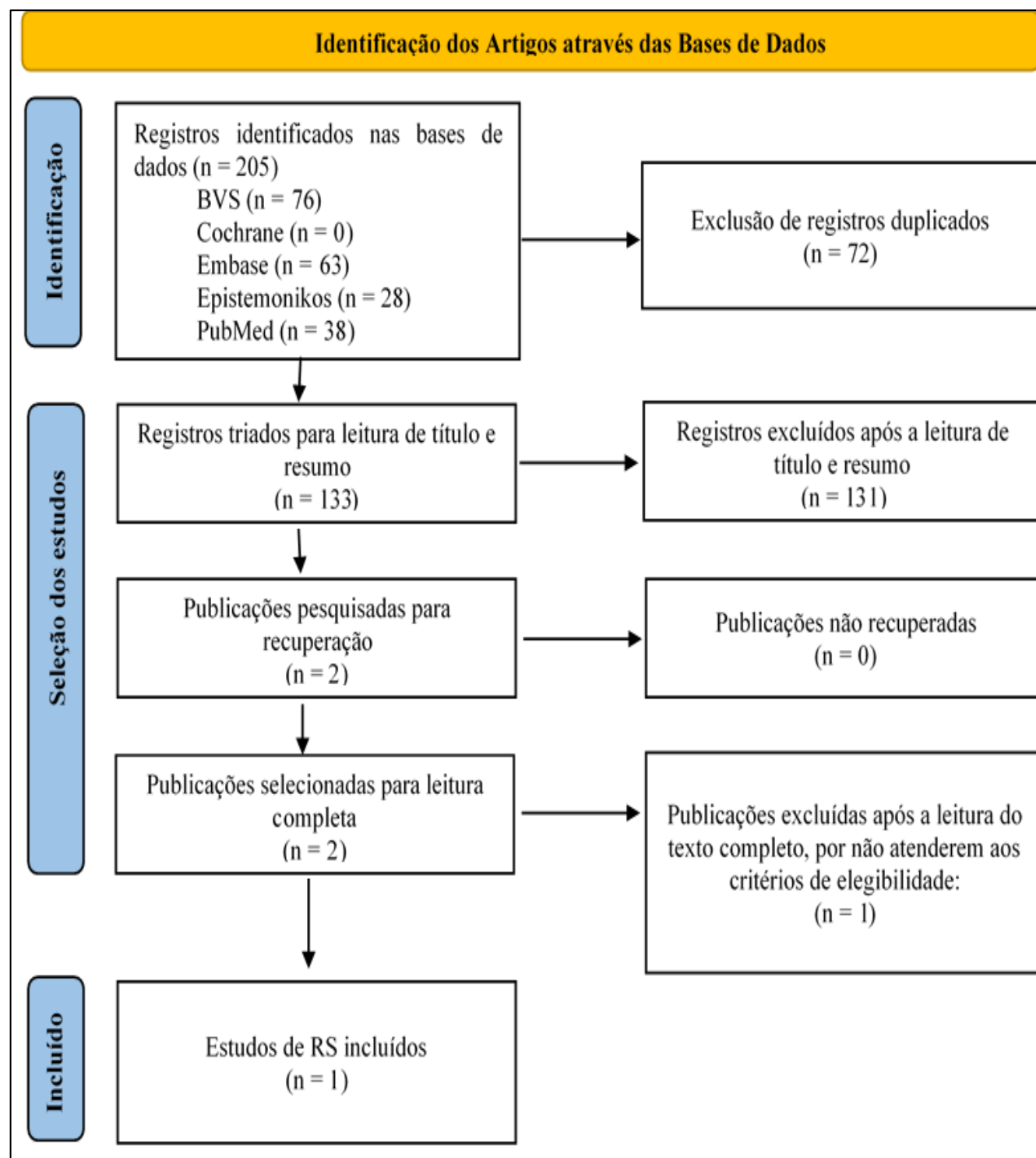
As buscas foram realizadas em 17 de abril de 2024 nas bases BVS, Embase, Cochrane, PubMed e em 01 de maio de 2024 na base Epistemonikos. A partir das estratégias de busca descritas no Materiais Suplementares, foram identificadas 205 referências. Após a eliminação das duplicadas, restaram 133 artigos. Após a leitura de títulos e resumos, considerando os critérios de inclusão/exclusão previamente definidos, foram selecionados e recuperados dois artigos para leitura completa. Ao final, restou um artigo de revisão sistemática de ECRs com metanálise: Yadav, B. et al¹⁶. O processo de seleção completo está descrito na Figura 1.

Yadav et al¹⁶ (Quadro 1) publicaram, em 2023, uma revisão sistemática com meta-análise intitulada "Tratamento de convulsões eletrográficas versus convulsões clínicas em neonatos: uma revisão sistemática e meta-análise", tendo como desfecho primário a proporção de neonatos com deficiências de desenvolvimento neurológico aos 18–24 meses.

Os critérios de exclusão foram: estudos além do período neonatal, desenhos de estudo que não sejam ECR paralelos e revisões, pesquisas, comentários e editoriais. Os autores selecionaram cinco ensaios clínicos randomizados, publicados em 2009, 2010, 2014, 2015 e 2021: Lawrence R et al.¹⁷, com uma amostra de 40 recém-nascidos, Van Rooji, LGM et al.¹⁸, com 33 recém-nascidos, Yin XJ et al.¹⁹, com 120 recém-nascidos, Srinivasakumar, P et al.²⁰, com 69 recém-nascidos e Hunt RW et al.²¹, com 212, totalizando uma amostra de 474 bebês prematuros

tardios ou a termo que foram divididos entre dois grupos: crises eletrográficas (ESG) e crises clínicas (CSG). A Revisão Sistemática foi registrada sob o número CRD 42022340865 na plataforma Prospero.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: os autores.

Quadro 1. Características do estudo incluído.

Estudo	Yadav <i>et al.</i> ¹⁶															
Objetivo	Avaliar se o tratamento de todas as crises eletrográficas, em comparação com o tratamento das crises clínicas, leva a um melhor resultado do desenvolvimento neurológico aos 18-24 meses em neonatos.															
Métodos	Foram feitas buscas por ensaios clínicos randomizados publicados até 31 de outubro de 2022 nas bases de dados Medline, Cochrane Library, Embase e Web of Science. Foi utilizado o software RevMan 5.4 para a análise estatística. Para metanálise, realizada quando dados de mais de um estudo estavam disponíveis, uma estimativa de efeitos aleatórios da razão de risco (RR) agrupada (para variáveis dicotômicas) ou diferença média (MD) (para variáveis contínuas) com intervalo de confiança (IC) de 95% de cada desfecho foi calculada usando o método de Mantel-Haenszel. Também foi fornecido uma diferença de risco (com IC de 95%) para resultados binários para compreender a redução absoluta do risco diferença de risco. A heterogeneidade dos estudos incluídos foi avaliada examinando os gráficos florestais e com o Cochrane's Q-test. A ferramenta Risk of Bias versão 2 foi utilizada para avaliar o risco de viés.															
Participantes	Cinco ensaios clínicos randomizados, totalizando uma amostra de 474 bebês prematuros tardios ou a termo que foram divididos entre dois grupos: crises eletrográficas e crises clínicas.															
Intervenções	Encefalograma de amplitude integrada (aEEG). Comparador: avaliação clínica.															
Desfechos	Primários: proporção de neonatos com deficiências de desenvolvimento neurológico aos 18-24 meses Secundários: (i) mortalidade até o último acompanhamento, (ii) desfechos relacionados às convulsões (carga de convulsões, estado de mal epilético e epilepsia pós-neonatal), (iii) uso de medicamentos anticonvulsivantes (proporção de bebês com qualquer anticonvulsivante). medicação (ASM), exigindo múltiplas, ou seja, três ou mais ASM, (iv) lesão cerebral (avaliada por ressonância magnética) na idade neonatal imediata ou posteriormente, (v) duração da internação hospitalar e (vi) tempo para completar alimentação.															
Resultados	De acordo com a metanálise realizada pelos autores os escores cognitivos foram menores em bebês do grupo de convulsões eletrográficas, não havendo diferença significativa nos escores de habilidades motora e de linguagem. Em relação ao neurodesenvolvimento aos 18-24 meses, não foram encontradas nenhuma diferença significativa nos resultados entre o grupo de crises eletrográficas e o grupo de crises clínicas (RR:0.59, 95% IC:0.27-1.32). Não houve diferença significativa na mortalidade entre os bebês nos grupos de crises eletrográficas e clínicas (RR:1.12; 95% IC:0.57-2.19; I2 -17%). Também não houve diferença significativa na carga de convulsão de crises entre os dois grupos (DM:9.93 min; 95% IC: - 4.8 to 24.6; I2 :0%). Da mesma forma, nenhuma diferença foi observada em bebês com estado de mal epilético ou com desenvolvimento de epilepsia mais tarde na vida. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no número de bebês que receberam qualquer ASM ou múltiplos ASMs (>= 3) entre os dois grupos. E nem nos escores de lesão cerebral entre os dois grupos (Standardized Mean Difference - SMD, - 0.60; 95% IC: - 1.60 to 0.39, I2-0%). Em relação a hora de alimentação completa, apenas um estudo (Hunt et al., 2021) relatou tempo para alimentação completa e não encontrou nenhuma diferença significativa entre os grupos de convulsões eletrográficas e clínicas (20,3 [11,3-40,3] vs. 19,3 [10,6-40,2] dias, p=0,97). Nenhum dos ensaios relatou os dados desejados em relação à duração da internação hospitalar.															
Limitações	Limitação no número de ensaios, alta heterogeneidade, utilização de hipotermia terapêutica, inclusão de participantes após as primeiras 24 horas de vida, maioria dos resultados vinculados a apenas um estudo.															
Qualidade da evidência	Resultado: Revisão de qualidade metodológica ALTA QUALIDADE															
	Itens do AMSTAR-2:															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

Fonte: Yadav *et al.*¹⁶.

Segundo Yadav, B et al.¹⁶, após metanálise dos escores específicos de domínio, evidências de qualidade moderada foram encontradas para um risco de deficiência intelectual em neonatos submetidos a tratamento para convulsões clínicas versus convulsões eletrográficas. De acordo com os autores, os escores cognitivos da Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID III 3. ed) foram menores em bebês que tiveram tratamento para convulsões eletrográficas, não havendo diferença significativa nos escores de habilidades motora e de linguagem. Em relação ao neurodesenvolvimento aos 18-24 meses, não foram encontradas nenhuma diferença significativa nos resultados entre o grupo de crises eletrográficas e o grupo de crises clínicas (RR:0.59, 95% IC:0.27–1.32). Também não houve diferença significativa nos desfechos relativos à mortalidade entre os bebês nos grupos de crises eletrográficas e clínicas (RR:1.12; 95% IC:0.57–2.19; I² -17%) e carga de convulsão de crises entre os dois grupos (DM:9.93 min; 95% IC: - 4.8 to 24.6; I² :0%). Da mesma forma, nenhuma diferença foi observada em bebês com estado de mal epilético ou com desenvolvimento de epilepsia mais tarde na vida. Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no número de bebês que receberam quaisquer medicações anticonvulsionantes (ASM) ou múltiplos ASMs (≥ 3) entre os dois grupos, e nem nos escores de lesão cerebral entre os dois grupos (*Standardized Mean Difference* - SMD, - 0.60; 95% IC: - 1.60 to 0.39, I²-0%). Em relação a hora de alimentação completa, apenas um estudo (Hunt et al., 2021) incluído na RS relatou tempo para alimentação completa e não encontrou nenhuma diferença significativa entre os grupos de convulsões eletrográficas e clínicas (20,3 [11,3–40,3] vs. 19,3 [10,6–40,2] dias, p=0,97). Por fim, nenhum dos ensaios relatou os dados desejados em relação à duração da internação hospitalar.

Várias limitações foram observadas pelos autores em relação aos estudos analisados, mostrando que apesar das características dos participantes e o protocolo para medicações anticonvulsionantes (ASMs) serem parecidos, houve alta heterogeneidade no modo de identificação e monitoramento das crises.

Além disso, a maioria dos resultados está ligada a apenas um estudo (Hunt et al.²¹); somente dois ensaios forneceram dados sobre os resultados do neurodesenvolvimento aos 18–24 meses de idade (Hunt, RW et al.²¹ e Srinivasakumar, P et al.²⁰). No estudo de Hunt, RW et al.²¹ bebês foram incluídos além das primeiras 24 horas de vida, podendo, portanto, subestimar a carga de convulsões das primeiras 24 horas (justamente o tempo em que a carga convulsiva atinge o pico em bebês com Encefalopatia Isquêmica Hipóxica (HIE). E ainda houve três estudos que utilizaram a hipotermia terapêutica como estratégia neuroprotetora (Hunt, RW et al.²¹; Srinivasakumar, P et al.²⁰, Lawrence, R et al.¹⁷), podendo ter afetado os resultados da análise. Diante disso, não foi possível tirar conclusões sólidas sobre a evidência.

Por fim, a RS¹⁶ refere devido aos números de ensaios clínicos incluídos e a heterogeneidade, não há evidências suficientes que demonstrem melhores resultados de desenvolvimento neurológico ou melhor sobrevivência em neonatos tratados para convulsões eletrográficas versus convulsões clínicas. Além disso, a introdução de grandes fatores de confusão - sem usar o EEG contínuo como padrão-ouro - para estimativa da carga de convulsões na maioria dos ensaios, impediu a oportunidade de observar um efeito real do tratamento para convulsões eletrográficas em neonatos. Isto destaca a necessidade de ensaios adequadamente desenhados

usando cEEG para responder a esta questão de pesquisa, considerando as principais implicações clínicas, especialmente em ambientes com poucos recursos e sem cEEG à beira do leito. Por fim, os autores referem que estudos futuros comparando o aEEG e o cEEG na orientação do manejo das convulsões neonatais devem ser realizados considerando fatores de confusão, como a gravidade da lesão cerebral e a hipotermia terapêutica¹⁶.

A partir da verificação de qualidade feita com a ferramenta AMSTAR 2¹⁴, a revisão de Yadav, B et al.¹⁶ pode ser classificada como estudo de alta qualidade.

DISCUSSÃO

Os resultados indicam uma escassez de evidências científicas disponíveis acerca do manejo de convulsões neonatais. Em razão das diversas limitações e grande heterogeneidade dos estudos incluídos, a revisão sistemática de Yadav et al.¹⁶ não identificou evidências que apresentassem melhores resultados no desenvolvimento neurológico ou melhora na sobrevivência de neonatos tratados para convulsões eletrográficas versus convulsões clínicas. Os bebês no grupo de crises eletrográficas tiveram pontuações mais baixas no domínio cognitivo do que seus pares no grupo de crises clínicas, porém esses resultados podem estar ligados a muitos fatores de confusão. Essa diferença não foi observada nos domínios motor e linguagem.

Para os desfechos relacionados a: mortalidade, carga de convulsões, estado de mal epilético e epilepsia pós-neonatal, uso de medicamentos anticonvulsivantes e lesão cerebral, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Para o desfecho tempo para completar alimentação (trazido apenas pelo estudo do Hunt et al.²¹, os resultados não foram estatisticamente significativos. Nenhum estudo relatou os dados em relação à duração da internação hospitalar.

A revisão sistemática incluída foi insuficiente para apresentar conclusões robustas acerca da questão clínica e, portanto, novas buscas foram realizadas para encontrar outros ECR mais recentes e aqueles ECR registrados em plataformas específicas sem, contudo, trazer resultados que pudessem contribuir para uma recomendação mais segura. Por fim, foi realizada uma pesquisa nas referências da RS incluída, bem como na literatura cinzenta, onde foram resgatadas três publicações que não atenderam aos critérios de inclusão, mas foram analisadas na tentativa de aprofundar a discussão dos resultados.

Uma das publicações foi o Relatório Especial do Grupo de Trabalho da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) produzido por Pressler et al.²², reunindo recomendações mais recentes para o tratamento de convulsões em neonatos baseadas na prática clínica. Inicialmente, os autores tinham a intenção de elaborar as diretrizes a partir de uma revisão sistemática. No entanto, as evidências identificadas não permitiram estabelecer se os esforços clínicos para reduzir a carga de convulsões estavam associados a uma melhoria no resultado de neurodesenvolvimento. O único ensaio que randomizou grupos de neonatos para tratamento de convulsões identificadas no aEEG versus convulsões clínicas também não apresentou resultados significativamente diferentes entre os dois grupos analisados.

Entendendo que as evidências identificadas na literatura eram insuficientes, Pressler et al.²² deram continuidade ao estudo utilizando o método Delphi para fazer uma avaliação e busca de consenso envolvendo uma equipe internacional de neurologistas, neonatologistas,

pediatras, epileptologistas e um representante dos pais. Os resultados mostraram que 74% dos especialistas concordaram completamente ou em sua maioria que o tratamento de todas as convulsões (eletroclínicas e apenas eletrográficas) estava associado a um melhor resultado no neurodesenvolvimento e reduzia a probabilidade de epilepsia mais tarde na vida. Também apontaram que, na opinião dos especialistas, o uso de eletroencefalograma (EEG ou aEEG) no diagnóstico de convulsões neonatais é necessário, pois a maioria das convulsões em recém-nascidos não se manifestam clinicamente, e diferenciar convulsões e outros movimentos anormais seria difícil. E que o tratamento ASMs pode causar desacoplamento eletroclínico no qual os sinais desaparecem, mas a convulsão continua²².

Além do Relatório da Liga Internacional contra a Epilepsia de Pressler et al.²², a pesquisa na literatura cinzenta identificou dois artigos de opinião: o primeiro, Vanhatalo et al.²³, foi submetido em março de 2022 e o segundo, Soul et al., em abril do mesmo ano, logo após a publicação do ECR de Hunt et al.²¹ e antes da RS de Yadav et al.¹⁶. Ambas as publicações rebatem a metodologia do ECR de Hunt et al.²⁴, que é o principal estudo da revisão sistemática de Yadav et al.¹⁶.

Vanhatalo et al.²³ ponderam que é difícil projetar novos estudos com resultados influentes para a pesquisa neonatal, quando o uso de desfechos de neurodesenvolvimento a longo prazo resulta em ciclos de estudo muito longos. E pontuam os erros e vieses do ensaio clínico: (1) No estudo NEST²¹, o aEEG foi iniciado após 24 horas; portanto, o NEST²¹ provavelmente perdeu a maior parte da carga de convulsões e só avaliou os resquícios das convulsões que estavam decaindo espontaneamente; (2) o estudo NEST²¹ introduz um grande fator de confusão nas estimativas da carga de convulsões, já que diretrizes internacionais estabeleceram que o aEEG por si só não pode fornecer estimativas precisas o suficiente da carga de convulsões; (3) o relatório não fornece detalhes importantes sobre o aEEG, por exemplo, quais canais de gravação foram usados, como a revisão do aEEG foi realmente feita à beira do leito, se algoritmos de detecção de convulsões foram (ou não) utilizados, quando o(s) tratamento(s) foi(ram) administrado(s) e como a carga de convulsões e a resposta ao tratamento foram subsequentemente quantificadas. Além disso, análises dos padrões de fundo do aEEG não são relatadas, apesar de suas fortes associações com o resultado.

Soul et al.²⁴ elaboraram uma crítica mais detalhada do desenho do estudo de Hunt et al. e apontam como uma das principais preocupações a possível conclusão de que o uso de monitoramento de aEEG ou vídeo-EEG convencional (cvEEG) não é necessário. Os autores afirmam que "os dados apresentados no artigo não apoiam suas conclusões e devem ser interpretados com cautela". Os pontos de inconsistência citados por eles se baseiam na inclusão de todas as etiologias de convulsões, questões relacionadas à determinação da carga de convulsões e preocupações em relação aos dados do desfecho primário.

Vanhatalo et al.²³ ainda relatam que várias entidades, como o Consórcio Neonatal Internacional, a Agência Europeia de Medicamentos, Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), a Colaboração Brighton, a Sociedade Americana de Neurofisiologia Clínica e a Liga Internacional Contra a Epilepsia, concordam que os estudos envolvendo o tratamento de convulsões neonatais devem avaliar as convulsões a partir dos registros de EEG. Essas organizações concluíram que o monitoramento EEG é necessário para um diagnóstico

confiável e monitoramento de convulsões neonatais, pois a maioria das convulsões neonatais confirmadas por EEG não apresenta sinais clínicos, enquanto o monitoramento EEG pode confirmar que muitos eventos clínicos têm origem não epilética²².

No entanto, é importante considerar que os artigos de opinião, assim como o relatório da ILEA, se baseiam na opinião de especialistas e, portanto, possuem menor força que a revisão sistemática identificada nesta revisão rápida e sintetizada no Quadro 1, especialmente por não permitirem avaliar os possíveis riscos de viés e conflitos de interesses dessas publicações.

CONCLUSÃO

Esta revisão rápida buscou avaliar o uso da monitorização do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) em recém-nascidos em UTI neonatal para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais em comparação à avaliação clínica.

Uma única revisão sistemática com metanálise¹⁶ atendeu aos critérios de inclusão e concluiu que não houve diferenças significativas nos resultados dos desfechos analisados. Embora tenham sido identificados outras publicações com recomendações baseadas em consenso de especialistas que indicam o aEEG com algoritmos adequadamente validados como uma tecnologia adequada para a detecção automatizada de convulsões em neonatos, conclui-se que essas evidências não são suficientes para responder à questão clínica desta revisão rápida e fazer uma recomendação consistente. Isso reforça a necessidade de geração de evidências mais robustas acerca da eficácia e segurança do eletroencefalograma de amplitude integrada (aEEG) para detecção de convulsões e para o prognóstico de encefalopatias neonatais em comparação à avaliação clínica em recém-nascidos em UTI neonatal.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as pesquisadoras integrantes da equipe do PEPTS/NATS da FIOCRUZ/Brasília, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe da ESP/SES/GO, cujo apoio foi fundamental para publicação do estudo.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um [link](#) para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Clinical features, evaluation, and diagnosis of neonatal seizures - UpToDate [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-neonatal-seizures>
2. Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia* [Internet]. 2021 [citado 18 de maio de 2024];62(3):615–28. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/epi.16815>
3. Neonatal Seizures - DynaMed [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.dynamed.com/condition/neonatal-seizures#GUID-E3888763-806C-483E-82F7-D5E8C507F6F2>
4. Recomendações às uti neonatais neurológicas - SPDF [Internet]. 2019 [citado 18 de maio de 2024]. Disponível

- em: <https://spdf.com.br/recomendacoes-as-uti-neonatais-neurológicas/>
5. TabNet Win32 3.2: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
 6. Protocolo PBSF de Crises Convulsivas Neonatais.pdf.
 7. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: a JBI position statement. JBI Evid Synth [Internet]. abril de 2022 [citado 18 de maio de 2024];20(4):944. Disponível em: https://journals.lww.com/jbisr/fulltext/2022/04000/rapid_reviews_and_the_methodological_rigor_of.1.aspx
 8. JBI Manual for Evidence Synthesis - JBI Global Wiki [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>
 9. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. J Clin Epidemiol [Internet]. 1o de fevereiro de 2021 [citado 18 de maio de 2024];130:13–22. Disponível em: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(20\)31146-X/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(20)31146-X/fulltext)
 10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 30 de dezembro de 2022 [citado 18 de maio de 2024];46:e112. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9798848/>
 11. Diretrizes metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_ptc.pdf/view
 12. Khangura S, Konnyu K, Cushman R, Grimshaw J, Moher D. Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. Syst Rev [Internet]. 10 de fevereiro de 2012 [citado 18 de maio de 2024];1(1):10. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-10>
 13. Toma TS, Soares AC. Uma revisão rápida sobre revisões rápidas. Bol Inst Saúde - BIS [Internet]. 1o de julho de 2016 [citado 18 de maio de 2024];17(1):142–51. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/35388>
 14. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <https://amstar.ca/index.php>
 15. SeTIC-UFSC. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático (COBE/UFSC) [Internet]. [citado 18 de maio de 2024]. Disponível em: <https://guiariscodetecobepaginas.ufsc.br/capitulo-14-analise-da-qualidade-metodologica-de-revisoes-sistematicas-com-a-ferramenta-amstar-2/>
 16. Yadav B, Madaan P, Meena J, Kumar J, Sahu JK. Treatment of electrographic seizures versus clinical seizures in neonates: A systematic review and meta-analysis. Epilepsy Res [Internet]. 2023;198((Yadav B.) Department of Neonatology, Atal Bihari Vajpayee Institute of Medical Sciences and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, New Delhi, India). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2028049545&from=export>
 17. Lawrence R, Mathur A, Tich SNT, Zempel J, Inder T. A Pilot Study of Continuous Limited-Channel aEEG in Term Infants with Encephalopathy. J Pediatr [Internet]. 1o de junho de 2009 [citado 18 de maio de 2024];154(6):835–841.e1. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00002-X/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00002-X/abstract)
 18. Van Rooij LGM, Toet MC, Van Huffelen AC, Groenendaal F, Laan W, Zecic A, et al. Effect of Treatment of Subclinical Neonatal Seizures Detected With aEEG: Randomized, Controlled Trial. Pediatrics [Internet]. 1o de fevereiro de 2010 [citado 9 de abril de 2024];125(2):e358–66. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/125/2/e358/72048/Effect-of-Treatment-of-Subclinical-Neonatal>
 19. Yin XJ, Wei W, Han T, Shang MX, Han X, Chai YN, et al. Value of amplitude-integrated electroencephalograph in early diagnosis and prognosis prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Int J Clin Exp Med [Internet]. 15 de abril de 2014 [citado 18 de maio de 2024];7(4):1099–104. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057868/>
 20. Srinivasakumar P, Zempel J, Trivedi S, Wallendorf M, Rao R, Smith B, et al. Treating EEG Seizures in Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Controlled Trial. Pediatrics. novembro de 2015;136(5):e1302–1309.
 21. Hunt RW, Liley HG, Wagh D, Schembri R, Lee KJ, Shearman AD, et al. Effect of Treatment of Clinical Seizures vs Electrographic Seizures in Full-Term and Near-Term Neonates: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open [Internet]. 17 de dezembro de 2021 [citado 9 de abril de 2024];4(12):e2139604. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787243>
 22. Pressler RM, Abend NS, Auvin S, Boylan G, Brigo F, Cilio MR, et al. Treatment of seizures in the neonate: Guidelines and consensus-based recommendations—Special report from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. Epilepsia [Internet]. outubro de 2023 [citado 23 de abril de 2024];64(10):2550–70. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17745>

23. Vanhatalo S, Stevenson NJ, Pressler RM, Abend NS, Auvin S, Brigo F, et al. Why monitor the neonatal brain—that is the important question. *Pediatr Res* [Internet]. 2023 [citado 18 de abril de 2024];93(1):19–21. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9876788/>
24. Soul JS, Glass HC, Mohammad K, Ment LR, Smyser CD, Bonifacio SL, et al. Continuous EEG monitoring still recommended for neonatal seizure management: commentary on NEST trial. *Pediatr Res* [Internet]. fevereiro de 2023 [citado 18 de abril de 2024];93(3):469–70. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-022-02138-0>
25. Hochberg O, Berger I. Bedside EEG Monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit. *Curr Treat Options Pediatr* [Internet]. 20 de maio de 2022 [citado 18 de abril de 2024];8(3):295–307. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s40746-022-00248-9>

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégias de busca utilizadas.

Base de dados	Estratégia de Busca
BVS	mh:"Eletroencefalografia" OR (electroencephalography) OR (electroencefalografía) OR (électroencéphalographie) OR (eeg) OR (eletroencefalograma) OR mh:e01.370.376.300* OR mh:e01.370.405.245* OR "EEG com amplitude integrada" OR (amplitude-integrated eeg) OR (aeeg)) AND (mh:"Recém-Nascido" OR (infant, newborn) OR (recién nacido) OR (nouveau-né) OR (criança recém-nascida) OR (crianças recém-nascidas) OR (lactente recém-nascido) OR (lactentes recém-nascidos) OR (neonato) OR (neonatos) OR (recém-nascido (rn)) OR (recém-nascidos) OR mh:m01.060.703.520*) AND (type_of_study:("systematic_reviews"))
PubMed	("Electroencephalography"[Mesh] OR "Electroencephalogram" OR "Electroencephalograms" OR "amplitude-integrated EEG" OR aEEG) AND ("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates") Filters: Systematic Review
Embase	('electroencephalography'/exp OR 'electric encephalography' OR 'electrical encephalography' OR 'electro encephalography' OR 'electroencephalography' OR 'amplitude-integrated eeg'/exp OR 'aeeg' OR 'amplitude-integrated electroencephalograph' OR 'cerebral function analyser monitor' OR 'cerebral function analysing monitor' OR 'cerebral function analysis monitor' OR 'cerebral function analyzer monitor' OR 'cerebral function analyzing monitor' OR 'cerebral function monitor' OR 'unique+ cfm' OR 'amplitude-integrated eeg') AND ('newborn'/exp OR 'child, newborn' OR 'full term infant' OR 'human neonate' OR 'human newborn' OR 'infant, newborn' OR 'neonatal animal' OR 'neonate' OR 'neonatus' OR 'newborn baby' OR 'newborn child' OR 'newborn infant' OR 'newly born baby' OR 'newly born child' OR 'newly born infant' OR 'newborn') AND 'systematic review'/de
Cochrane	"Electroencephalography" OR "Electroencephalogram" OR "Electroencephalograms" OR "amplitude-integrated EEG" OR aEEG in Title Abstract Keyword AND "Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates" in Title Abstract Keyword - in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
Epistemonikos	(title:("Electroencephalography" OR "Electroencephalogram" OR "Electroencephalograms" OR "amplitude-integrated EEG" OR aEEG) OR abstract:("Electroencephalography" OR "Electroencephalogram" OR "Electroencephalograms" OR "amplitude-integrated EEG" OR aEEG)) AND (title:("Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates") OR abstract:("Infant, Newborn" OR "Infants, Newborn" OR "Newborn Infant" OR "Newborn Infants" OR "Newborns" OR "Newborn" OR "Neonate" OR "Neonates")) AND "Systematic Review"

Fonte: os autores.

Estudos excluídos.

Autores	Hochberg O, Berger Itai, 2022 ²⁵
Título	Bedside EEG Monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit
Resumo	Revisão de literatura que tem como objetivo o uso do monitoramento do eletroencefalograma (EEG) na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). O artigo destaca as características especiais do monitoramento EEG na UTIN para os médicos. Segundo os autores descobertas recentes indicam que o uso do EEG é o melhor e, às vezes, o único meio de detecção de convulsões em neonatos. Relatam sobre a necessidade de desenvolver diretrizes atualizadas que caracterizem quais neonatos correm maior risco de convulsões e quem deve ser conectado ao EEG e quando, a fim de melhorar a eficiência das estratégias de monitoramento do EEG na UTIN.
Motivo da Exclusão	Não é uma revisão sistemática de ensaio clínico randomizado.

Fonte: os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E REPRODUTIVAS PELA EXPOSIÇÃO HUMANA POR MICROPLÁSTICOS: REVISÃO RÁPIDA RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

ENDOCRINE AND REPRODUCTIVE CHANGES FROM HUMAN MICROPLASTIC EXPOSURE: A RAPID REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Anne Caroline Luz Grudtner da Silva¹, Missifany Silveira², Flávia Tavares Silva Elias³

1. Fisioterapeuta e Doutora em Saúde Coletiva. Tecnologista em Saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador, Coordenação Geral de Vigilância em Saúde do Trabalhador, Brasília-DF, Brasil, anne.grudtner@saude.gov.br.
2. Engenheira Agrônoma e Doutora em Geografia Humana. Consultora Técnica da Gerência Regional da Fiocruz Brasília, Brasília-DF, Brasil, fanysil@gmail.com.
3. Nutricionista, doutora, pesquisadora em saúde pública no Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde (PEPT) da Fundação Oswaldo Cruz de Brasília (FIOCRUZ Brasília), Brasília-DF, Brasil flavia.elias@fiocruz.br.

RESUMO

Tecnologia: Microplásticos. **Indicação:** Efeitos negativos na saúde humana. **Objetivo:** Identificar os riscos de alterações endócrinas e reprodutivas devido à exposição humana por microplásticos. **Pergunta:** Quais os riscos de alterações endócrinas e reprodutivas pela exposição humana por microplásticos? **Métodos:** Revisão rápida com base em um *overview* de revisões sistemáticas. Utilizada estratégia de busca nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scielo*, *Pub Med* via *Medline*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, *Scopus*. A qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada com a ferramenta *AMSTAR-2* (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*). **Resultados:** Foram selecionados quatro artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Os seres humanos estão expostos a MPs por diversas vias (ingestão, inalação e dérmica), e por terem formas, composições químicas e mecanismos diferentes de exposição ao corpo humano, os MPs tem padrões e efeitos diversos. Sendo assim, é fundamental estudos de avaliação, assim como novas evidências teóricas sobre os efeitos dos MPs na saúde, considerando que a exposição aos MPs já tenha ocorrido na população em geral. **Conclusão:** As evidências provenientes desta revisão rápida trazem um panorama de potenciais impactos dos Microplásticos no sistema endócrino e reprodutivo, mas não existem estudos suficientes que possam elucidar completamente essa relação.

PALAVRAS-CHAVE: Microplásticos, Riscos à saúde humana, Disruptores endócrinos, Revisão rápida.

ABSTRACT

Technology: Microplastics. **Indication:** Negative effects on human health. **Objective:** Identify the risks of endocrine and reproductive alterations due to human exposure to microplastics. **Question:** What are the risks of endocrine and reproductive alterations from human exposure to microplastics? **Methods:** Rapid review based on an overview of systematic reviews. Search strategy utilized in databases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scielo*, *PubMed* via *Medline*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, *Scopus*. The quality of the systematic reviews was assessed using the *AMSTAR-2* tool (*A MeaSurement Tool to*

Assess systematic Reviews). **Results:** Four articles were selected that met the eligibility criteria. Humans are exposed to microplastics through various routes (ingestion, inhalation and dermal), and due to their different shapes, chemical compositions, and mechanisms of exposure to the human body, microplastics have diverse patterns and effects. Therefore, it is essential to conduct evaluation studies, as well as develop new theoretical evidence on the effects of microplastics on health, considering that exposure to microplastics has already occurred in the general population. **Conclusion:** The evidence from this rapid review provides an overview of the potential impacts of microplastics on the endocrine and reproductive systems, but there are not enough studies to fully elucidate this relationship.

KEYWORDS: Microplastics, Health Risk, Endocrine disruptors, Rapid review.

SIGLAS E ABREVIATURAS

AMSTAR-2: Escala Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews versão 2 para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

BVS: Biblioteca Virtual em Salud.

MPs: Microplásticos.

PECOS: Estratégia utilizada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa estruturada e facilitar a revisão da literatura. Acrônimo para população (population), intervenção (intervention), comparador (comparator), desfecho (outcome) e tipo de estudo (study).

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

RS: revisão(ões) sistemática(s).

INTRODUÇÃO

A poluição global por plástico é uma preocupação ambiental e de saúde pública. Entre 1950 e 2015, a geração cumulativa de resíduos plásticos primários e secundários (reciclados) totalizou 6.300 milhões de toneladas, dos quais, aproximadamente 12% foram incinerados e apenas 9% foram reciclados. Cerca de 60% de todos os plásticos já produzidos, ou seja 4.900 milhões de toneladas foram descartados e estão se acumulando em aterros ou no ambiente natural¹.

Microplásticos (MPs) são pequenas partículas, fragmentos ou pedaços de plástico com menos de 5 mm de diâmetro, facilmente liberados para o ambiente. Quando utilizados intencionalmente em determinados produtos e processos de fabricação são chamados microplásticos primários, ou quando produzidos involuntariamente, a partir da degradação de objetos plásticos são chamados microplásticos secundários. Dado seu tamanho, podem ser ingeridos por uma ampla gama de espécies, seja em ambientes marinhos ou em ambientes de água doce. Considerado um poluente emergente em ambientes marinhos, os microplásticos tem riscos ambientais para organismos aquáticos devido sua biodisponibilidade².

Sua alta persistência e distribuição extrema fazem com que os resíduos de MPs causem sérios problemas nos ecossistemas marinhos e de água doce, além de danos econômicos globais. A quebra de plásticos maiores em menores, ou seja, os MPs (<5 mm) até nanoplásticos (NPs) (<1 µm), e) estão chamando a atenção devido seus impactos nos ecossistemas naturais, bem como riscos prejudiciais à saúde humana³.

As fontes de MPs são categorizadas como primárias, a exemplo das fábricas têxteis e tecidos sintéticos (35%), pneus (28%), poeira urbana (24%), marcações rodoviárias (7%), revestimentos marítimos (3,5%), produtos de higiene pessoal (2 %). As fontes secundárias ocorrem por meio da degradação de garrafas plásticas maiores, redes de pesca, sacos e outros³.

Quanto à sua composição, os microplásticos podem conter dois tipos de produtos químicos: os aditivos e matérias-primas poliméricas (monômeros ou oligômeros), originários dos plásticos; e os produtos químicos que são absorvidos do ambiente circundante⁴. Os aditivos químicos associados aos plásticos são igualmente tóxicos, pois MPs e NPs podem acumular produtos químicos tóxicos que podem ter riscos crônicos à saúde humana³.

Os polímeros do plástico mais comuns são o polietileno (PE), polipropileno (PP), policloreto de vinila (PVC), poliuretano (PUR), polietileno tereftalato (PET), o poliestireno (PS), além das poliamidas (PA) e do policarbonato (PC) (Blackburn e Green, 2022). Já os aditivos são produtos químicos adicionados intencionalmente durante a produção de plástico para dar qualidades ao plástico, como cor e transparência, e para melhorar o desempenho dos produtos, melhorando a resistência à degradação⁴.

Entre os aditivos usados nos microplásticos, alguns já são classificados como perigosos para a saúde, como: Bisfenol A (BPA), Ftalatos – como o bis(2-etilhexil) ftalato ou DEHP, metais pesados – como chumbo, cromo e outros – e retardantes de chamas – como éteres difenílicos polibromados (PBDEs)⁴. O Bisfenol A (BPA), produzido em grandes quantidades em todo o mundo, é frequentemente utilizado na produção de plásticos de policarbonato e no revestimento de resina de latas de alimentos e bebidas. A exposição ao BPA tem sido associada a uma ampla gama de resultados adversos à saúde humana⁵.

Os microplásticos podem ser transportados pelos diversos compartimentos ambientais (água, ar e correntes marítimas), podendo atrair e concentrar poluentes orgânicos persistentes da água circundante, representando uma ameaça significativa aos ecossistemas marinhos e à saúde quando ingeridos⁶. Ainda que os efeitos da exposição aos MPs na saúde humana estão sendo pesquisados, estudos demonstram seu potencial comprometimento e genotoxicidade em células humanas⁶.

A entrada de MPs no ambiente aquático é originada de uma variedade de fontes, como escoamento de águas pluviais, efluentes de estações de tratamento de águas residuais e deposição atmosférica, sendo que sua distribuição nos rios é influenciada por vários fatores⁷. Por terem tamanhos pequenos (<5 mm) e acumularem em todas as partes, os MPs em ambientes naturais são propícios à ingestão por vários organismos, causando riscos potenciais à saúde humana através das cadeias alimentares⁷.

Os efeitos dos microplásticos à saúde humana podem ser classificados em três categorias principais: efeitos químicos, físicos e biológicos, além da categorização por via de exposição e

por efeitos clínicos potenciais⁸. Há evidências crescentes de que os seres humanos estão expostos aos microplásticos através da ingestão de alimentos e bebidas, através da inalação e do contato dérmico^{8,9}. A detecção de microplásticos em vários produtos alimentares, como frutos do mar, mel, cerveja, sal de cozinha, leite, frutas, vegetais e água potável, sugere que a exposição humana aos microplásticos é inevitável^{3,10}.

Estudos demonstram que microplásticos foram encontrados no sangue e em órgãos humanos, tendo sido absorvidos via inalação, ingestão ou contato dérmico, causando problemas nos sistemas digestivo, respiratório, nervoso, imune, cardiovascular, endócrino e reprodutivo¹¹. Também foram identificados múltiplos efeitos biológicos, incluindo citotoxicidade, estresse oxidativo, resposta inflamatória, genotoxicidade, embriotoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade renal e até carcinogenicidade. Os órgãos comumente mais afetados são o fígado, os rins, o coração, o sistema nervoso (incluindo o cérebro), além de danos nos tecidos, distúrbios metabólicos e reprodutivos³.

Os microplásticos não podem ser considerados inertes, pois podem liberar oligômeros ou moléculas tóxicas provenientes da degradação química, que também pode ser catalisada por enzimas oxigenases produzidas por algumas bactérias intestinais. Muitos destes compostos, especialmente bisfenol A, ftalatos, metais pesados e retardadores de chama bromados, apresentam interesse toxicológico particular, pois atuam como potentes desreguladores endócrinos, pró-inflamatórios e agentes pró-oxidantes¹².

Quanto aos grupos mais vulneráveis à poluição por plásticos, destaca-se os fetos e as crianças pequenas, devido à alta sensibilidade a produtos químicos perigosos durante seu desenvolvimento inicial, estando essa exposição associada a aumento do risco de prematuridade, natimortos, baixo peso ao nascer, defeitos congênitos dos órgãos reprodutivos, perturbações do desenvolvimento neurológico, perturbações do crescimento pulmonar, e câncer infantil. Além disso, exposições precoces a produtos químicos associados ao plástico tendem a aumentar o risco de múltiplas doenças não transmissíveis no decorrer do desenvolvimento das crianças¹³.

Estudos indicaram que partículas plásticas podem acumular-se nas gônadas desencadeando degeneração seminífera, morte das células de Sertoli, ruptura da barreira hemato-testicular, degeneração espermática (malformação, número e mobilidade reduzidos), cistos ovarianos, redução do crescimento folicular e morte de células da granulosa¹².

Nesse contexto, esta revisão rápida tinha o objetivo de identificar os potenciais riscos de alterações endócrinas e reprodutivas devido à exposição humana por microplásticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida com base em um *overview* de revisões sistemáticas. O processo de revisão e os fluxos de trabalho foram simplificados, mas seguiram as etapas do método proposto pelo *Joanna Briggs Institute (JBI)*¹⁴ e do *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)*¹⁵.

Questão clínica e PECOS

Foi delineada pelo acrônimo PECOS, onde: **População (P)** são os seres humanos sem distinção de sexo; a **Exposição (E)** são os microplásticos seja por inalação, ingestão e/ou contato dérmico; e **Outcomes (O)** são alterações endócrinas e reprodutivas. Não se aplicou **Comparador (C)**. O tipo de **Estudo (S)**, são as Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análises.

A pergunta de pesquisa formulada foi: *Quais os riscos de alterações endócrinas e reprodutivas pela exposição humana por microplásticos?*

Métodos de busca para identificação de estudos

Foram utilizadas as bases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scielo*, *Pub Med* via *Medline*, *Cochrane*, *Embase*, *Web of Science*, *Scopus*. A literatura cinzenta foi buscada através do *Open Grey*. Além disso, foi realizada a busca manual na lista de referências dos estudos incluídos. O software *Rayyan* foi utilizado para seleção dos estudos.

Na estratégia de busca de cada base foram utilizados vocabulários padronizados *Medical Subject Headings (MeSH)* e *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)*, combinados por operadores Booleanos, conforme os Materiais Suplementares, para busca por revisões sistemáticas.

Crítérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos que avaliaram alterações endócrinas e reprodutivas em humanos, de qualquer idade e sexo, relacionadas à exposição por microplásticos por inalação, ingestão e/ou contato dérmico.

Foram excluídos estudos com animais; outros riscos à saúde humana; tipos de estudos como carta ao editor; opiniões de especialistas; protocolo de pesquisa; ensaios clínicos registrados que não relataram resultados parciais; editoriais e artigos sem acesso a texto completo.

Coleta e análise de dados

A seleção dos artigos foi realizada, de forma independente, por dois revisores (ACLG e MS). As discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por consenso e discussão com um terceiro revisor (FTSE). Os dados dos estudos foram extraídos e analisados ordenadamente, sendo avaliados de forma padronizada (ACLG e MS) e revisada (FTSE).

Foram extraídos os seguintes dados: autor, ano de publicação, tipo de revisão, objetivo, número de estudos, tipo de exposição, desfechos avaliados, resultado do *AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews)* em caso de revisão sistemática.

Avaliação da qualidade da evidência

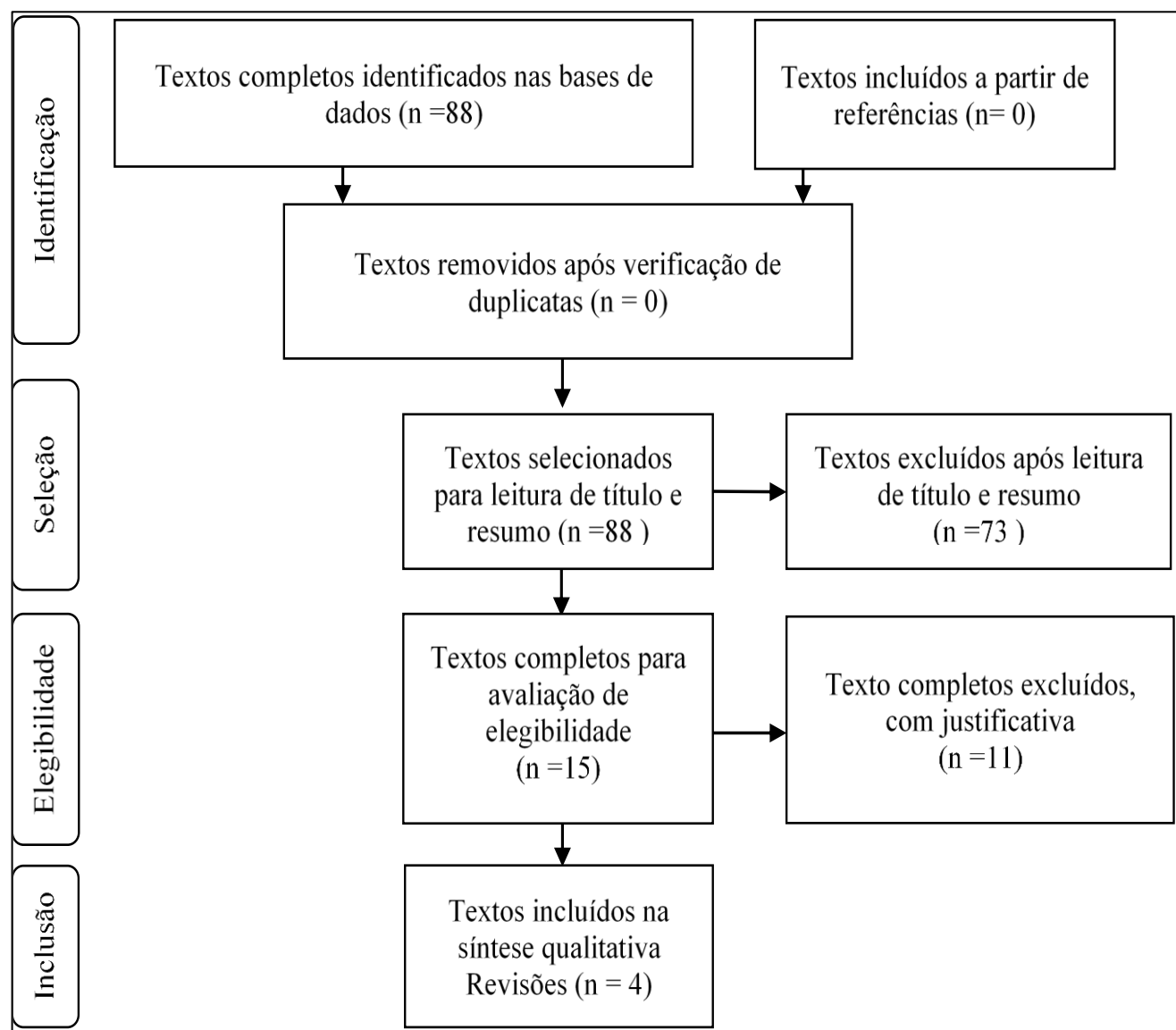
Todos os artigos foram analisados por dois revisores independentes (ACLG e MS), os quais avaliaram a qualidade dos estudos por meio da ferramenta *AMSTAR 2*¹⁶ (*A Measurement Tool*

to Assess systematic Reviews) (Shea BJ *et al*, 2017) para revisões sistemáticas da literatura. Em caso de discordâncias houve a participação do terceiro revisor (FTSE).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta revisão rápida de revisões explorou os potenciais riscos de alterações endócrinas e reprodutivas pela exposição humana por microplásticos. A busca detalhada nas várias bases de dados permitiu identificar 88 artigos, sendo 73 excluídos, e 15 artigos selecionados para leitura completa. Ao analisar os artigos na íntegra quatro atenderam aos critérios de elegibilidade^{17,18,19,20}, a saber três revisões sistemáticas - Lee e Jeong (2023)¹⁷, Feng W *et al.* (2023)¹⁸, Feng Y *et al* (2023)¹⁹ e uma revisão narrativa - Dusza *et al* (2023)²⁰. O processo completo de seleção está representado no fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: os autores.

As revisões incluídas descreveram via de exposição à microplásticos em placenta e inalação, ingestão ou exposição dérmica, avaliando desfechos desde mudança de função do órgão afetado à toxicidade e disfunção endócrina e reprodutiva (Quadro 1).

Quadro 1. Características do estudo incluído.

Autor/ano	Tipo de revisão	Objetivo	n	Tipo de exposição	Desfechos avaliados	AMSTAR 2
Dusza et al, 2023	Revisão Narrativa	Recapitular diferentes modelos placentários humanos, resumir o entendimento atual da captação, transporte e toxicidade placentária de MNPs e definir lacunas de conhecimento	NI	via placentária	Mudanças na função da placenta	NA
Feng, Y et al, 2023	Revisão Sistemática	Compreender melhor o potencial impacto das MNPs na saúde humana	17 *	inalação, ingestão e dérmica	Consequências para sistema endócrino, e sistema reprodutivo	Muito Baixa qualidade
Lee, J; Jeong, S; 2023	Revisão Sistemática	Apresentar rotas de exposição humana e métodos de identificação dos MP e produtos químicos expostos simultaneamente (SECs), identificando os problemas existentes com a quantificação dessa exposição no corpo humano e dar sugestões para estudos futuros	7	inalação, ingestão e dérmica	Interação com os receptores de estrogênio e ativar ou desativar o sinal, resultando em distúrbios endócrinos na infertilidade feminina e masculina.	Muito Baixa qualidade
Feng, W et al.; 2023	Revisão Sistemática	Investigar as tendências de pesquisas sobre Contaminantes de preocupação emergente (CECs) em todo o mundo nos últimos 10 anos	3	NI	Toxicidade e desregulação endócrina, crescimento e desenvolvimento	Muito Baixa qualidade

Notas: (*) 3 estudos relacionados a sistema reprodutivo e 5 ao sistema endócrino

Legenda: n- Número Estudos incluídos que atendem ao desfecho, MP- Microplásticos, MNP - Micronanoplasticos, NI - não informado, NA - não aplicado.

Fonte: os autores.

De acordo com Lee e Jeong (2023)¹⁷, para avaliar o risco dos Microplásticos (MPs) para a saúde humana, é necessário estimar sua entrada no organismo através da ingestão, inalação e contato dérmico, sob condições de exposição padronizadas na vida diária. Além disso, deve considerar a migração de aditivos químicos provenientes de produtos plásticos simultaneamente com a liberação de MPs.

De acordo com levantamento realizado por Lee e Jeong (2023)¹⁷, devido à estrutura fenólica dos Bisfenóis A (BPAs), eles podem interagir com os receptores de estrogênio e ativar ou desativar o sinal, resultando em alterações endócrinas relacionada a infertilidade feminina e masculina¹⁷. Estes autores apontam nos estudos em saúde humana que a exposição ao BPA pode ter efeitos adversos na resposta ovariana, no sucesso da fertilização in vitro, reduzir o sucesso da fertilização, na qualidade do esperma, alterar a concentração do hormônio tireoidiano, função imunológica embotada, estresse oxidativo e inflamação.

Estudos levantados por Feng W *et al.* (2023)¹⁸ apontaram os potenciais riscos ecológicos e à saúde humana dos contaminantes de preocupação emergente (*Contaminants of Emerging Concern – CECs*, sigla em inglês), conjunto heterogêneo de poluentes, que inclui produtos farmacêuticos, produtos de higiene pessoal, inseticidas, retardadores de chama, aditivos industriais, surfactantes, plastificantes e nanomateriais. Os CECs tendem a se bioacumular em organismos e humanos, sendo liberados no meio ambiente durante a produção, uso e descarte de produtos, podendo ser encontrados em resíduos plásticos. Os microplásticos têm comportamento de transporte especial e podem absorver CECs como antibióticos, POPs, PFAS, pesticidas e desreguladores endócrinos do meio ambiente¹⁸.

Os autores afirmam que há interações dependentes do tamanho entre microplásticos e *Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs)*, onde os microplásticos menores podem exacerbar a toxicidade dos POPs, diferente dos maiores que podem ser menos tóxicos. No entanto, ainda necessita de maiores investigações sobre os efeitos das misturas de CECs para avaliações de riscos mais precisas¹⁸.

Na revisão de Feng Y *et al.* (2023)¹⁹ foi encontrada uma pesquisa em humanos, na qual detectou-se MPs significativamente mais elevados em placentas de gestantes com restrição de crescimento intrauterino (302 partículas/13 placentas) do que naquelas com placentas normais (6 partículas/13 placentas)¹⁹. Portanto, em relação ao impacto dos MPs no sistema reprodutivo humano, uma das preocupações é a ameaça potencial para as gerações futuras, o que requer pesquisas futuras para este tipo de investigação. Estudos *in vivo* usando modelos animais, também demonstram que os MPs podem causar toxicidade e ter efeitos transgeracionais na saúde reprodutiva da prole¹⁹.

O sistema endócrino é responsável por regular as atividades fisiológicas normais do corpo através de hormônios. Os autores Feng Y *et al.* (2023)¹⁹ apresentam estudos que demonstram que os MPs podem transportar e desorver alguns produtos químicos desreguladores endócrinos, como bisfenol A (BPA), ftalatos, ou hormônios esteroides. Apontam ainda evidências, provenientes de estudos epidemiológicos e animais, de que os desreguladores endócrinos podem interferir no desenvolvimento do sistema endócrino e afetar a função de órgãos que respondem a sinais hormonais. Isso pode acarretar uma variedade de problemas de saúde, como redução da qualidade do esperma e das concentrações de hormônios sexuais, efeitos no desenvolvimento infantil, diabetes tipo 2, obesidade e outros¹⁹.

Dusza *et al.* (2023)²⁰ ressaltam a possibilidade de os MPs apresentarem toxicidade durante a gravidez, que é um período de maior suscetibilidade a alterações ambientais. A placenta fornece uma interface única entre a circulação materna e fetal, que é essencial para a vida intrauterina²⁰. De acordo com levantamento realizado por Dusza *et al.* (2023)²⁰ o aspecto mais estudado da

exposição placentária *in vitro* aos MPs é o transporte transplacentário de MPs através da interface materno-fetal²⁰. Esses autores levantaram que dependendo da quantidade de MPs podem ocorrer a redução da viabilidade celular, apoptose e vazamento de lactato desidrogenase. O tipo de polímero, tamanho, carga e grupos funcionais na superfície da partícula podem alterar a reatividade biológica das partículas o que pode afetar a formação da coroa proteica, a absorção celular e consequentemente a toxicidade dos MPs²⁰.

Contudo, nos estudos selecionados por Dusza et al (2023)²⁰, que avaliaram o impacto dos MPs durante a perfusão, nenhum dos cinco estudos indicou que a viabilidade e funcionalidade do tecido placentário é afetado por partículas de polímeros durante a perfusão²⁰. Sem efeitos sobre integridade da barreira, na produção de pino gonadotrófico coriônico humano, leptina ou lactato, ou no consumo de glicose.

Entre as lacunas levantadas por Dusza et al (2023)²⁰, quanto a toxicidade de MPs transportados via placentária, estão: incluir modelos placentários adequados à finalidade; focar na transferência placentária e na função placentária; investigar partículas ambientalmente relevantes; e usar materiais de referência e métodos de detecção padronizados²⁰. Além disso, os autores chamam atenção para a necessidade de biomonitoramento humano longitudinal e de estudos epidemiológicos com coortes de nascimento nos quais as exposições fetais e os resultados de saúde devem ser mais bem caracterizados.

Existem limitações no campo das evidências de exposição humana a resíduos como os microplásticos haja vista os poucos estudos encontrados e as fragilidades em relação a avaliação da qualidade metodológicas. No entanto a revisão rápida é útil pois aborda tema escasso envolvendo aspectos ambientais e a saúde humana.

CONCLUSÃO

Esta revisão rápida procurou responder sobre a relação dos riscos de alterações endócrinas e reprodutivas pela exposição humana por microplásticos. Apesar de alguns estudos apontarem as principais fontes de liberação, possíveis rotas de MPs do ambiente para o corpo humano e seus potenciais efeitos adversos, não existem estudos suficientes que possam elucidar completamente essa relação.

Foi destacado que, os humanos estão expostos a MPs por diversas vias (ingestão, inalação e dérmica), e por terem formas, composições químicas e mecanismos diferentes de exposição ao corpo humano, os MPs tem padrões e efeitos diversos. Sendo assim, é fundamental estudos de avaliação, assim como novas evidências teóricas sobre os efeitos dos MPs na saúde, considerando que a exposição aos MPs já tenha ocorrido na população em geral.

Portanto, esta revisão rápida aponta para alguns desafios, como a necessidade de se avançar em metodologias de exposição aos MPs, bem como em diretrizes de amostragem e métodos analíticos que caracterizem os potenciais riscos para a saúde humana. Há necessidade de novas pesquisas, com evidências mais robustas e bem delineadas, as quais requererá financiamentos para arcar com tamanho desafio, tendo em vista ser os MPs um problema iminente de saúde, seja pelos impactos ainda incertos, como pela falta de uma regulação que determine mais

transparência na cadeia dos processos industriais e nos produtos ingeridos pelos consumidores expostos aos microplásticos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos as pesquisadoras integrantes da equipe do PEPTS/NATS da FIOCRUZ/Brasília, pelo apoio indispensável na realização deste estudo. Um agradecimento especial também é estendido à equipe da ESP/SES/GO, cujo apoio foi fundamental para publicação do estudo.

ACESSO ABERTO



Este artigo está licenciado sob Creative Commons Attribution 4.0 International License, que permite o uso, compartilhamento, adaptação, distribuição e reprodução em qualquer meio ou formato, desde que você dê crédito apropriado ao(s) autor(es) original(is) e à fonte, forneça um [link](#) para o Creative Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site creativecommons.org/licenses/by/4.0/

REFERÊNCIAS

1. Geyer, R et al. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv.* 3,e1700782(2017). DOI:10.1126/sciadv.1700782. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.1700782>.
2. Li J, Qu X, Su L, Zhang W, Yang D, Kolandhasamy P, Li D, Shi H. Microplastics in mussels along the coastal waters of China. *Environ Pollut.* 2016 Jul; 214:177-184. doi: 10.1016/j.envpol.2016.04.012. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27086073. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0269749116302767?via%3Dihub>.
3. Kumar R, Manna C, Padha S, et al. Micro(nano)plastics pollution and human health: How plastics can induce carcinogenesis to humans? *Chemosphere.* 2022; 298:134267. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.134267.
4. Campanale C, Massarelli C, Savino I, Locaputo V, Uricchio VF. A Detailed Review Study on Potential Effects of Microplastics and Additives of Concern on Human Health. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1212. Published 2020 Feb 13. doi:10.3390/ijerph17041212.
5. Liao C, Liu F, Alomirah H, et al. Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environ Sci Technol.* 2012;46(12):6860-6866. doi:10.1021/es301334j.
6. Ghosh S, Sinha JK, Ghosh S, Vashisth K, Han S, Bhaskar R. Microplastics as an Emerging Threat to the Global Environment and Human Health. *Sustainability.* 2023; 15(14):10821. <https://doi.org/10.3390/su151410821>.
7. Liu Y, You J, Tang Y, He Y, Breider F, Tao S, Liu W. Quantified effects of multiple parameters on inputs and potential sources of microplastics from a typical river flowing into the sea. *ACS ES&T Water.* 2022 Mar 8;2(4):556-64.
8. Blackburn K, Green D. The potential effects of microplastics on human health: What is known and what is unknown. *Ambio.* 2022;51(3):518-530. doi:10.1007/s13280-021-01589-9.
9. Zhu L, Kang Y, Ma M, et al. Tissue accumulation of microplastics and potential health risks in human. *Sci Total Environ.* 2024;915:170004. doi:10.1016/j.scitotenv.2024.170004.
10. Xu JL, Lin X, Wang JJ, Gowen AA. A review of potential human health impacts of micro- and nanoplastics exposure. *Sci Total Environ.* 2022;851(Pt 1):158111. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.158111.
11. Li Y, Tao L, Wang Q, Wang F, Li G, Song, M. Potential Health Impact of Microplastics: A Review of Environmental Distribution, Human Exposure, and Toxic Effects. *Environ. Health* 2023, 1, 4, 249–257. Publication Date: August 10, 2023. Available from: <https://doi.org/10.1021/envhealth.3c00052>.
12. Marcelino RC, Cardoso RM, Domingues ELBC, Gonçalves RV, Lima GDA, Novaes RD. The emerging risk of microplastics and nanoplastics on the microstructure and function of reproductive organs in mammals: A systematic review of preclinical evidence. *Life Sci.* 2022;295:120404. doi:10.1016/j.lfs.2022.120404.
13. Landrigan PJ, Raps H, Cropper M, et al. The Minderoro-Monaco Commission on Plastics and Human Health [published correction appears in *Ann Glob Health.* 2023 Oct 11;89(1):71]. *Ann Glob Health.* 2023;89(1):23. Published 2023 Mar 21. doi:10.5334/aogh.4056.
14. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: A JBI position statement. *JBI Evid Synth [Internet].* 2022 Apr 9 [cited 2023 Feb 24];20(4):944–9. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00371>.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020

- statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2023 Feb 24];18(3). Available from: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pmed.1003583>.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
 17. Lee J, Jeong S. Approach to an answer to "How dangerous microplastics are to the human body": A systematic review of the quantification of MPs and simultaneously exposed chemicals. J Hazard Mater. 2023; 460:132404. doi:10.1016/j.jhazmat.2023.132404.
 18. Feng W, Deng Y, Yang F, Miao Q, Ngien SK. Systematic Review of Contaminants of Emerging Concern (CECs): Distribution, Risks, and Implications for Water Quality and Health. Water. 2023; 15(22):3922. <https://doi.org/10.3390/w15223922>.
 19. Feng Y, Tu C, Li R, et al. A systematic review of the impacts of exposure to micro- and nano-plastics on human tissue accumulation and health. Eco Environ Health. 2023;2(4):195-207. Published 2023 Aug 21. doi:10.1016/j.eehl.2023.08.002.
 20. Dusza HM, van Boxel J, van Duursen MBM, Forsberg MM, Legler J, Vähäkangas KH. Experimental human placental models for studying uptake, transport and toxicity of micro- and nanoplastics. Sci Total Environ. 2023; 860:160403. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.16040.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Estratégias de busca utilizadas.

BASE DE DADOS	BUSCA ULTRASENSÍVEL	RESULTADOS
PUBMED	"Microplastics"[Mesh] OR (Micro plastic) OR (Plastic Microparticles) OR (Microparticle, Plastic) OR (Microparticles, Plastic) OR (Plastic Microparticle) AND "Risk Assessment"[Mesh] OR (Risk Assessments) OR (Health Risk Assessment) OR (Assessment, Health Risk) OR (Health Risk Assessments) OR (Risk Assessment, Health) OR (Assessment, Risk) OR (Risk Analysis) OR (Analysis, Risk) OR (Risk Analyses) AND "Endocrine System Diseases"[Mesh] OR (Disease, Endocrine System) OR (Diseases, Endocrine System) OR (Endocrine System Disease) OR (System Disease, Endocrine) OR (System Diseases, Endocrine) OR (Endocrine Diseases) OR (Disease, Endocrine) OR (Diseases, Endocrine) OR (Endocrine Disease) OR (Diseases of Endocrine System) OR "Endocrine Disruptors"[Mesh] OR (Disruptors, Endocrine) OR (Endocrine Disruptor) OR (Disruptor, Endocrine) OR (Endocrine Disruptor Effect) OR (Disruptor Effect, Endocrine) OR (Effect, Endocrine Disruptor) OR (Endocrine Disruptor Effects) OR (Disruptor Effects, Endocrine) OR (Effects, Endocrine Disruptor) OR "Reproduction"[Mesh]	38 RESULTADOS FILTRO PARA RS = 11 25-01-2024
EMBASE	'microplastic'/exp OR 'micro (nano) plastic' OR 'micro (nano) plastics' OR 'micro-plastic' OR 'micro-plastics' OR 'micro-sized plastic' OR 'micro-sized plastics' OR 'micrometer to millimeter plastics' OR 'microplastics' OR 'microscopic plastic' OR 'microsized plastics' OR 'nano/micro plastics' OR 'nano/microplastics' OR 'plastic microparticle' OR 'ultra-fine plastics' OR 'ultrafine plastic' OR 'microplastic' OR 'microplastic pollution'/exp OR 'contamination by microplastics' OR 'micro- and nanoplastic contamination' OR 'micro- and nanoplastic pollution' OR 'micro-plastic contamination' OR 'micro-plastic pollution' OR 'micro-plastics pollution' OR 'micro-sized plastic debris' OR 'micro/nanoplastics pollution' OR 'microparticulate plastic pollution' OR 'microplastic contamination' OR 'microplastic debris' OR 'microplastic litter' OR 'microplastic particles pollution' OR 'microplastics (MPs) pollution' OR 'microplastics contamination' OR 'microplastics environmental pollution' OR 'microplastics pollution' OR 'microscopic plastic debris' OR 'microscopic plastic fragments' OR 'microscopic plastic litter' OR 'MPs pollution' OR 'nano- and micro-plastic contamination' OR 'nano- and micro-plastic pollution' OR 'nano-sized plastic debris' OR 'nanoplastic debris' OR 'nanoplastic pollution' OR 'nanoplastics environmental pollution' OR 'plastic microparticulate contamination' OR	110 RESULTADOS FILTRO RS = 6 RESULTADOS 25-01-2024

	'plastic particle pollution' OR 'pollution by microplastics' OR 'ultra-fine plastic pollution' OR 'ultrafine plastic debris' OR 'microplastic pollution' AND 'health hazard'/exp OR 'hazard, health' OR 'health risk' OR 'health hazard' OR 'risk assessment'/exp OR 'assessment, safety' OR 'risk adjustment' OR 'risk analysis' OR 'risk evaluation' OR 'safety assessment' OR 'risk assessment' AND 'endocrine disease'/exp OR 'disease, endocrine' OR 'endocrinal disorder' OR 'endocrine diseases' OR 'endocrine disorder' OR 'endocrine disturbance' OR 'endocrine dysfunction' OR 'endocrine gland disease' OR 'endocrine syndrome' OR 'endocrine system diseases' OR 'endocrinological disease' OR 'endocrinopathy' OR 'hormonal disorder' OR 'hormone dysfunction' OR 'hormone imbalance' OR 'endocrine disease' OR 'endocrine disruptor'/exp OR 'endocrine disrupter' OR 'endocrine disrupters' OR 'endocrine disrupting agent' OR 'endocrine disrupting agents' OR 'endocrine disrupting compound' OR 'endocrine disrupting compounds' OR 'endocrine disruptors' OR 'hormone disruptor' OR 'endocrine disruptor' OR 'reproduction'/exp OR 'human reproduction' OR 'reproduction, sexual' OR 'sexual reproduction'	
BVS SAÚDE	mh:"Microplásticos"OR (Microplásticos) OR (Microplastics) OR (Microplastiques) OR (Micropartículas Plásticas) OR mh:D05.750.716.294\$ OR mh:D25.720.716.294\$ OR mh:J01.637.051.720.716.294\$ AND mh:"Risco à Saúde Humana" OR (Risco à Saúde Humana) OR (Health Risk) OR (Riesgo a la Salud) OR (Risque de Santé) OR (Risco Sanitário) OR (Risco à Saúde) OR (Riscos à Saúde) OR (Riscos à Saúde Humana) OR mh:SP8.190.540\$ AND mh:"Doenças do Sistema Endócrino" OR (Doenças do Sistema Endócrino) OR (Endocrine System Diseases) OR (Enfermedades del Sistema Endocrino) OR (Maladies endocriniennes) OR (Doenças Endócrinas) OR (Endocrinopatias) OR mh:C19\$ OR mh:"Disruptores Endócrinos" OR (Disruptores Endócrinos) OR (Endocrine Disruptors) OR (Disruptores Endocrinos) OR (Perturbateurs endocriniens) OR (Desregulador Endócrino) OR (Desreguladores Endócrinos) OR (Desreguladores Hormonais) OR (Disruptor Endócrino) OR (Disruptores Hormonais) OR (Efeito Disruptor Endócrino) OR (Substância Desreguladora Endócrina) OR (Substância de Desregulação Endócrina) OR (Substâncias Desreguladoras Endócrinas) OR (Substâncias Disruptoras Endócrinas) OR (Substâncias de Disrupção Endócrina) OR mh:D27.505.696.353\$ OR mh:D27.888.141\$ mh:"Reprodução" OR (Reprodução) OR (Reproduction) OR (Reproducción) OR mh:G08.686.784\$	6 RESULTADOS 25-01-2024
SCOPUS	("Microplastic" OR "Plastic Microparticles" OR "Microparticle, Plastic" OR "Microparticles, Plastic" OR "Plastic Microparticle") AND ("Risk Assessments" OR "Health Risk Assessment" OR "Assessment, Health Risk" OR "Health Risk Assessments" OR "Risk Assessment, Health" OR "Assessment, Risk" OR "Risk Analysis" OR "Analysis, Risk" OR "Risk Analyses") AND ("Endocrine System Diseases" OR "Disease, Endocrine System" OR "Diseases, Endocrine System" OR "Endocrine System Disease" OR "System Disease, Endocrine" OR "System Diseases, Endocrine" OR "Endocrine Diseases" OR "Disease, Endocrine" OR "Diseases, Endocrine" OR "Endocrine Disease" OR "Diseases of Endocrine System") OR ("Endocrine Disruptors" OR "Disruptors, Endocrine" OR "Endocrine Disruptor" OR "Disruptor, Endocrine" OR "Endocrine Disruptor Effect" OR "Disruptor Effect, Endocrine" OR "Effect, Endocrine Disruptor" OR "Endocrine Disruptor Effects" OR "Disruptor Effects, Endocrine" OR "Effects, Endocrine Disruptor") OR ("Reproduction") AND ("systematic review")	2.537 RESULTADOS ADICIONANDO A PALAVRA-CHAVE SYSTEMATIC REVIEW 66 RESULTADOS 25-01-2024
COCHRANE	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Microplastics] explode all trees 4 #2 (Micro plastic) OR (Plastic Microparticles) OR (Microparticle, Plastic) OR (Microparticles, Plastic) OR (Plastic Microparticle) 172 #3 #1 OR #2 175 #4 MeSH descriptor: [Risk Assessment] explode all trees 13661 #5 (Risk Assessments) OR (Health Risk Assessment) OR (Assessment, Health Risk) OR (Health Risk Assessments) OR (Risk Assessment, Health) OR (Assessment, Risk) OR (Risk Analysis) OR (Analysis, Risk) OR (Risk Analyses) 177502 #6 #4 OR #5 177522 #7 MeSH descriptor: [Endocrine System Diseases] explode all trees 62424	6 RESULTADOS FILTRO PARA RS = 5 25-01-2024

#8	(Disease, Endocrine System) OR (Diseases, Endocrine System) OR (Endocrine System Disease) OR (System Disease, Endocrine) OR (System Diseases, Endocrine) OR (Endocrine Diseases) OR (Disease, Endocrine) OR (Diseases, Endocrine) OR (Endocrine Disease) OR (Diseases of Endocrine System) 8086	
#9	MeSH descriptor: [Endocrine Disruptors] explode all trees 15	
#10	(Disruptors, Endocrine) OR (Endocrine Disruptor) OR (Disruptor, Endocrine) OR (Endocrine Disruptor Effect) OR (Disruptor Effect, Endocrine) OR (Effect, Endocrine Disruptor) OR (Endocrine Disruptor Effects) OR (Disruptor Effects, Endocrine) OR (Effects, Endocrine Disruptor) 45	
#11	MeSH descriptor: [Reproduction] explode all trees 34389	
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 101210	
#13	#3 AND #6 AND #12 6	
		TOTAL 88

Fonte: os autores.

Busca adicional foi conduzida no Google Acadêmico, usando a estratégia de busca: *Microplastics and risk and endocrine and ("systematic review") and human*. As 5 primeiras páginas foram selecionadas, pois depois os artigos não se enquadravam no escopo da pergunta de pesquisa. Foram encontrados 66 estudos, dos quais foram selecionados 13 após leitura.

Lista De Referências Excluídas.

Número	Autor/Ano	Motivo de Exclusão
1	Peng et al, 2022	Excluído por não abordar o desfecho de interesse
2	Sun et al, 2022	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
3	Auguet et al, 2022	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
4	Marcelino et al, 2022	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
5	Zhao et al, 2024	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
6	Zhang et al, 2023	Excluído por não relacionar o desfecho aos microplásticos
7	Rose, P K et al.; 2023	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
8	Shen, F et al.; 2022	Excluído por não relacionar o desfecho aos microplásticos
9	Leso, V et al.; 2023	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
10	Ullah, R et al; 2023	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos
11	Gopinath, PM et al.; 2022	Excluído por não abordar o desfecho de interesse em humanos

Fonte: os autores.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos (AMSTAR-2).

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Qualidade
Feng et al. 2023	N	N	N	S	N	N	N	S	N	N	NA	NA	N	N	NA	S	Muito Baixa
Lee & Jeong 2023	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	NA	NA	N	N	NA	S	Muito Baixa
Feng et al. 2023	N	N	N	N	N	N	N	S	N	N	NA	NA	N	N	NA	S	Muito Baixa

Legenda: n: não; s: sim; na: não se aplica

Fonte: os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 02 de outubro de 2025