

# **RESAP** **EDIÇÃO ESPECIAL**

**ESTUDOS CIENTÍFICOS DO NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE  
TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS/  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE GOIÁS**

**PRODUÇÃO 2025**



## SUMÁRIO

<b>EDITORIAL.....</b>	<b>2</b>
<b>PREGABALINA OU VALPROATO SÓDICO PARA PROFILAXIA DAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>5</b>
<b>OXCARBAZEPINA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EM CRIANÇAS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA EM COMPARAÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DISPONÍVEIS NO SUS .....</b>	<b>24</b>
<b>CANABINOIDES VERSUS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO MANEJO DA DOR CRÔNICA EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA .....</b>	<b>38</b>
<b>DUPILUMABE NO TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPOS NASAIS EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA EM COMPARAÇÃO A TERAPIAS DISPONÍVEIS NO SUS .....</b>	<b>51</b>
<b>CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA: REVISÃO RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.....</b>	<b>63</b>
<b>REALIDADE VIRTUAL IMERSIVA NA REABILITAÇÃO MOTORA APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS .....</b>	<b>75</b>
<b>EFICÁCIA E SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA RESISTÊNCIA CARDIOVASCULAR DE CICLISTAS DE ENDURANCE: UMA REVISÃO RÁPIDA.....</b>	<b>89</b>
<b>ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS.....</b>	<b>105</b>
<b>EFFECTS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON BONE FRACTURE HEALING: SYSTEMATIC REVIEW .....</b>	<b>128</b>
<b>MORTALIDADE MATERNA NO BRASIL E NO ESTADO DE GOIÁS: SÉRIE TEMPORAL 1996-2023 .....</b>	<b>146</b>

## EDITORIAL

Alessandra Marques **Cardoso**<sup>1</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>2</sup>

1. Biomédica, doutora, Editora Chefe da Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública Cândido Santiago – RESAP, Goiânia-GO, Brasil, [alemarquespuc@gmail.com](mailto:alemarquespuc@gmail.com).
2. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador de Avaliação de Tecnologias em Saúde na Gerência de Pesquisa e Inovação da Superintendência da Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (GEPI/SESG/SES-GO), Goiânia-GO Brasil, [aurelio.barbosa@goias.gov.br](mailto:aurelio.barbosa@goias.gov.br).

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um campo multidisciplinar que busca avaliar, de forma sistemática e transparente, os aspectos clínicos, econômicos, éticos e organizacionais relacionados ao uso de tecnologias em saúde — compreendidas aqui em sentido amplo, abrangendo medicamentos, dispositivos, procedimentos, programas e sistemas de atenção. Ao fornecer informações robustas e contextualizadas, a ATS permite orientar gestores, profissionais e formuladores de políticas quanto à incorporação, manutenção ou desincorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo maior racionalidade no uso de recursos e melhorando a qualidade da atenção oferecida à população.<sup>1-4</sup>

Nesse contexto, os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), espalhados em diferentes estados e instituições de saúde e ensino, desempenham um papel fundamental como braços técnicos da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), coordenada pelo Ministério da Saúde<sup>5</sup>. Inserido nessa rede<sup>5</sup>, o NATS da Escola de Saúde de Goiás, vinculado à Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO), atua de forma estratégica na produção de evidências para apoiar a Secretaria de Estado da Saúde de Goiás em decisões sobre incorporação de novas tecnologias, atualização de protocolos assistenciais, bem como em processos de judicialização da saúde, contribuindo para decisões mais embasadas e alinhadas às necessidades coletivas do SUS<sup>6</sup>.

É com grande satisfação que a *Revista Científica da Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás "Cândido Santiago" - RESAP* apresenta esta edição especial, dedicada à disseminação da produção científica do NATS da Escola de Saúde de Goiás. Esta edição reúne dez artigos, que contemplam diferentes desenhos de síntese de evidências (revisões sistemáticas, revisões rápidas, overviews e meta-análise de rede), bem como um estudo original de epidemiologia, evidenciando a maturidade metodológica e a diversidade temática da agenda de ATS no âmbito do SUS.

O primeiro artigo apresenta uma revisão sistemática com metanálise de rede sobre o uso de pregabalina ou valproato de sódio na profilaxia de cefaleias primárias e secundárias em adultos, mostrando ambas as opções como eficazes e seguras, com desempenho semelhante na redução da frequência e intensidade das crises. Em seguida, uma revisão rápida avalia a oxcarbazepina no tratamento da epilepsia farmacorresistente em crianças, comparando-a a anticonvulsivantes disponíveis no SUS e discutindo benefícios em controle de crises e perfil de segurança.



O terceiro artigo sintetiza evidências sobre canabinoides no manejo da dor crônica em adultos, comparando-os a medicamentos hoje disponíveis no SUS, discutindo eficácia, segurança e implicações para o uso racional dessas terapias. O quarto trabalho examina o dupilumabe no tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em adultos, destacando ganhos em desfechos clínicos e qualidade de vida, mas também a necessidade de considerar cuidadosamente custos e incertezas de segurança.

O quinto artigo aborda o canabidiol no tratamento da esquizofrenia, por meio de uma revisão rápida de revisões sistemáticas, explorando a consistência dos achados, lacunas de conhecimento e possíveis nichos de uso dessa tecnologia. Na sequência, uma overview de revisões sistemáticas analisa a realidade virtual imersiva na reabilitação motora após acidente vascular cerebral, discutindo seus efeitos funcionais, aceitabilidade e potencial integração a serviços de reabilitação públicos.

O sétimo estudo é uma revisão rápida sobre a suplementação de creatina na resistência cardiovascular de ciclistas de endurance, discutindo impacto em desempenho, segurança e aplicabilidade dos resultados em contextos de prática esportiva e de saúde. O oitavo artigo reúne evidências sobre a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no tratamento da depressão maior, a partir de overviews de revisões sistemáticas, explorando sua eficácia como intervenção não farmacológica e seus desafios de implementação em serviços de saúde mental.

Complementando o bloco de sínteses de evidências, uma revisão sistemática em inglês avalia os efeitos da terapia por laser de baixa intensidade (low-level laser therapy, LLLT) na consolidação de fraturas ósseas, discutindo mecanismos potenciais, magnitude dos benefícios e qualidade metodológica dos estudos que sustentam essa tecnologia.

Este fascículo também inclui um artigo original: um estudo de série temporal sobre mortalidade materna no Brasil e no estado de Goiás entre 1996 e 2023, descreve tendências, desigualdades regionais e o impacto da pandemia de COVID-19, ressaltando a urgência de políticas públicas sustentáveis e equitativas para a redução de mortes evitáveis.

Ao articular sínteses de evidências clínicas, análises de segurança e estudo epidemiológico, este fascículo especial reafirma o papel do NATS da Escola de Saúde de Goiás como produtor de conhecimento científico aplicado à realidade do SUS. Espera-se que os trabalhos aqui publicados apoiem a tomada de decisão em saúde, contribuindo para uma gestão mais justa, eficiente e explicitamente baseada em evidências, em benefício da população usuária do sistema público de saúde.

## 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário – manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde;2012.
2. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde;2014.
3. Ministério da Saúde (BR), Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Guia de avaliação de tecnologias em saúde na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde;2017.
4. Drummon MF, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4. ed. Oxford: Oxford University Press;2015.
5. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. Membros da Rebrats. Brasília: Ministério da Saúde;2025. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/membros>.
6. Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS. Goiânia: SES-GO;2025. Disponível em: <https://goias.gov.br/escoladesaude/nucleo-de-avaliacao-de-tecnologias-em-saude-nats/>.

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

## PREGABALINA OU VALPROATO SÓDICO PARA PROFILAXIA DAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS EM ADULTOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### PREGABALIN OR SODIUM VALPROATE FOR PROPHYLAXIS OF PRIMARY AND SECONDARY HEADACHES IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW

Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>1</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>2</sup>, Fernanda Pimenta Simon **Ferreira**<sup>3</sup>, Thays Norberto **Ribeiro**<sup>4</sup>, Eline Nicole **Assad**<sup>5</sup>, Edmila Lucas **Lima**<sup>6</sup>

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 e coordenador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

3. Farmacêutica, doutora, gerente da GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, fernanda.ferreira@goias.gov.br.

4. Farmacêutica, membro do Núcleo de ATS da SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, thays.darelli@goias.gov.br.

5. Médica Psiquiatra em Minas Gerais, eline.assad@gmail.com.

6. Enfermeira, especialista em Economia da Saúde, doutora em Enfermagem, analista de saúde na Secretaria de Saúde Aparecida de Goiânia-Goiás, membro do Núcleo de ATS da SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, edmiladelima@gmail.com.

#### RESUMO

**Tecnologia:** Pregabalina ou valproato sódico. **Indicação clínica:** Profilaxia da cefaleia primária e secundária em adultos. **Pergunta clínica:** A pregabalina ou valproato sódico é mais eficaz e segura do que placebo ou comparador ativo no manejo da profilaxia da cefaleia primária e secundária em adultos? **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da pregabalina ou valproato sódico na profilaxia da cefaleia primária e secundária em adultos. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática com meta-análise de rede de ensaios clínicos randomizados, utilizando as bases PUBMED, EMBASE e Cochrane Library. A avaliação de viés foi feita pela ferramenta Cochrane RoB 2.0. **Resultados:** Foram incluídos cinco estudos, totalizando 308 participantes. Ambas as intervenções foram superiores ao placebo na redução da frequência e intensidade da cefaleia, com eficácia comparável entre pregabalina e valproato de sódio. Para a frequência da cefaleia, a pregabalina apresentou uma redução da frequência com diferença média padronizada (SMD) = -1,31 [-2,15; -0,46] IC 95%, enquanto o valproato de sódio teve uma diminuição da frequência com SMD = -2,19 [-2,80; -1,59] IC 95%. Além disso, os resultados para a intensidade da cefaleia foram semelhantes entre a pregabalina e o valproato de sódio. **Conclusão:** Pregabalina e valproato de sódio são opções terapêuticas viáveis para a profilaxia de cefaleias, sem diferença significativa de eficácia. A interpretação dos resultados deve considerar o número reduzido de estudos e a heterogeneidade metodológica observada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cefaleia; Enxaqueca; Pregabalina; Ácido Valpróico; Revisão Sistemática; Meta-análise.

#### ABSTRACT

**Technology:** Pregabalin or sodium valproate. **Clinical indication:** Prophylaxis of chronic headache in adults. **Indication:** Prophylaxis of chronic headache in adults **Question:** Is pregabalin or sodium valproate more effective and safer than placebo or active comparator in the management of headache prophylaxis in adults? **Objective:** To

evaluate the efficacy and safety of pregabalin or sodium valproate in headache prophylaxis in adult patients, comparing their effects with placebos or active comparators. **Methods:** A systematic review and network meta-analysis were conducted by searching PUBMED, EMBASE, and the Cochrane Library. Methodological quality was assessed using the modified Cochrane RoB 2.0 tool. **Results:** Five randomized clinical trials including 308 participants were analyzed. Both pregabalin and sodium valproate significantly reduced the frequency and intensity of headaches compared to placebo, with no significant difference between them. Regarding headache frequency, pregabalin showed a reduction with standardized mean difference (SMD) = -1.31 [-2.15; -0.46] 95% CI, while sodium valproate showed a decrease in frequency with SMD = -2.19 [-2.80; -1.59] 95% CI. Furthermore, the results for headache intensity were similar between pregabalin and sodium valproate. **Conclusion:** Pregabalin and sodium valproate are viable therapeutic options for headache prophylaxis, with no significant difference in efficacy. The interpretation of the results should take into account the limited number of studies and the observed methodological heterogeneity.

**KEYWORDS:** Headache; Migraine; Pregabalin; Valproic Acid; Systematic Review; Meta-Analysis.

## INTRODUÇÃO

A cefaleia atinge grande parte da população e ocupa o terceiro lugar entre as causas globais de incapacidade, representando mais de 78 milhões de dólares por ano em custos diretos e indiretos nos Estados Unidos<sup>1,2</sup>. A prevalência de cefaleia ao longo da vida é de 96%, com predominância feminina<sup>3</sup>, e essa alta prevalência no mundo<sup>1</sup> se relaciona a ampla gama de possíveis etiologias, que de tal modo, torna-se imprescindível realizar diagnóstico correto<sup>4</sup>.

O diagnóstico adequado é a chave para o tratamento bem-sucedido das cefaleias, como identificar a etiologia, seguido do refinamento dentro destas categorias mais amplas, distinguir os tipos e subtipos de cefaleia. A classificação dos tipos de cefaleias é clínica<sup>5</sup>. O diagnóstico detém abordagem prática e sistemática e é baseado no exame neurológico geral e na história clínica sobre a dor, como frequência, duração, caráter, gravidade, localização, qualidade e características desencadeantes, agravantes e aliviadoras<sup>3,4</sup>.

As primeiras propostas de classificação dos distúrbios de cefaleia foram feitas na década de 1960 pelos Institutos Nacionais de Saúde e pelo Grupo de Pesquisa sobre Enxaqueca e Cefaleia da Federação Mundial de Neurologia. Em 1988, O primeiro sistema de classificação dos distúrbios de cefaleia surgiu em 1988, publicado e orientado pela *International Classification of Headache Disorders*<sup>2</sup>.

De acordo com a 3ª edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) as cefaleias são classificadas em: parte 1 - Cefaleias primárias: 1) Enxaqueca; 2) Cefaleia do tipo tensional; 3) Cefaleia autonômica trigeminal; 4) Outros distúrbios primários de cefaleia. Parte 2: Cefaleias secundárias, ou seja, aquelas atribuídas a: 5) Trauma ou lesão na cabeça e/ou

pescoço 6) Doença vascular craniana ou cervical 7) Distúrbio intracraniano não vascular 8) Uma substância ou sua retirada 9) Infecção 10) Desordem da homeostase 11) Distúrbio do crânio, pescoço, olhos, ouvidos, nariz, seios da face, dentes, boca ou outra estrutura facial ou cervical 12) Transtorno psiquiátrico. Parte 3: neuropatias cranianas dolorosas, outras dores faciais e outras dores de cabeça 13) Neuropatias cranianas dolorosas e outras dores faciais 14) Outras cefaleias (não classificáveis)<sup>2</sup>.

As cefaleias primárias não têm causa subjacente conhecida, já a cefaleia secundária é o resultado de outra condição que causa tração ou inflamação de estruturas sensíveis à dor. As cefaleias primárias, conhecidas como cefaleias crônicas diárias, incluem enxaqueca, cefaleia tensional e Cefaleia autonômica trigeminal<sup>3</sup>.

As cefaleias são os distúrbios neurológicos mais comuns relatadas em atendimentos de saúde e cerca de 70% das pessoas com cefaleias atendidas não recebem um diagnóstico formal. Entretanto, para um grupo substancial de pessoas, as cefaleias tornam-se uma condição crônica e incapacitante<sup>6</sup>.

As cefaleias crônicas são as que persistem por meses ou anos e em geral são cefaleias primárias. Podem ser recidivantes (variam de acordo com o tempo: minutos, horas ou dias e depois desaparecem e reaparecem algum tempo depois, como a enxaqueca e cefaleia em salvas, cefaleia tipo tensional) e as persistentes (que ocorrem diariamente ou quase, por um período mínimo de quatro horas). A intensidade da dor geralmente permanece a mesma em todos os episódios<sup>7</sup>.

Apesar da cefaleia crônica ser amplamente relatada na literatura, ela não possui diagnóstico oficial na 3ª edição da *International Classification of Headache Disorders*, uma vez que a edição não fornece a possibilidade de codificar a frequência ou gravidade, mas recomenda que frequência e gravidade sejam especificadas<sup>3</sup>.

A prevalência ativa global de cefaleia do tipo tensional é de aproximadamente 40% e enxaqueca de 10%. A enxaqueca ocorre mais comumente entre as idades de 25 a 55 anos e é 3 vezes mais comum em mulheres<sup>3</sup>. A enxaqueca afeta 1 bilhão de pessoas em todo o mundo e mais de 30 milhões de brasileiros, além disso, é uma doença subdiagnosticada e subtratada<sup>8</sup>.

Para a Sociedade Brasileira de Cefaleia (SBCe) o tratamento consiste em anticonvulsivantes, antidepressivos tricíclicos, anticorpos monoclonais anti-peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (anti-CGRP), betabloqueadores, anti-hipertensivos, inibidores dos canais de cálcio, outros antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação da serotonina, ISRSs e medicamentos de dupla ação antidepressivos), outros medicamentos e politerapia, incluindo tratamento hormonal, anti-inflamatórios, triptanos e betabloqueadores nos esquemas de miniprofilaxia<sup>8</sup>.

O tratamento das cefaleias de modo geral, não é uniforme, mas é proporcional à gravidade dos sintomas e à incapacidade. Os sintomas leves e infrequentes podem ser inicialmente tratados com modificações no estilo de vida, técnicas de controle do estresse e medicamentos abortivos vendidos sem receita médica<sup>3</sup>.



A principal Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)<sup>9</sup> para cefaleia crônica é: A G44.2 é frequentemente utilizada para descrever cefaleias persistentes que não respondem aos tratamentos convencionais, enquanto a G44.3 se refere a cefaleias de tensão que ocorrem de forma crônica.

Atualmente tanto a pregabalina quanto o valproato de sódio apresentam uma opção de tratamento da cefaleia crônica, sendo investigada por diversos estudos clínicos<sup>3,4,5</sup>. A pregabalina, conhecida por seu efeito analgésico, tem demonstrado eficácia significativa em reduzir a frequência e a intensidade das dores de cabeça, especialmente em condições de cefaleia cervicogênica e dor neuropática<sup>3</sup>.

Estudos recentes apontam que pregabalina mostra-se promissora no manejo da cefaleia crônica, particularmente em cefaleias de origem cervicogênica. A melhora observada na frequência e intensidade das dores, juntamente com a boa tolerabilidade dos pacientes, justifica a consideração de seu uso como parte do protocolo de tratamento para cefaleia crônica<sup>3,12</sup>. Além disso, apresenta melhora na qualidade de vida dos pacientes<sup>2</sup>.

O valproato de sódio é convertido a ácido valpróico que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. Seu mecanismo de ação ainda não foi estabelecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro<sup>10</sup>.

A pregabalina está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>12</sup> sob diversos registros (105730716), incluindo como medicamento genérico e similar. Diversos laboratórios produzem pregabalina, incluindo Aché<sup>8</sup>, Pfizer, Medley, EMS, entre outros. A via de administração é oral e a posologia comumente recomendada é de 75 mg duas vezes ao dia, podendo ser ajustada conforme a resposta clínica e a tolerância do paciente até um máximo de 600 mg por dia, dividido em duas ou três doses diárias<sup>8,11</sup>.

A pregabalina não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, no entanto, foi incluída na Relação Municipal de Medicamentos de alguns municípios brasileiros, por meio de PCDT para o tratamento de dor neuropática e fibromialgia, assim está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) a depender do local de moradia do usuário.

O valproato de sódio está registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária<sup>12</sup> sob diversos registros<sup>10</sup> (105530315003), incluindo como medicamento referência e genérico. Diversos laboratórios o produzem incluindo Biolab, Torrent do Brasil, Teuto, Prati, Hipolabor, Abbott, entre outros. É indicado como monoterapia ou como terapia adjuvante ao tratamento de pacientes adultos e crianças acima de 10 anos, com crises parciais complexas. A via de administração é oral e a posologia comumente recomendada é de 50 mg/ml (xarope) crianças e adultos 250mg, 300mg ou 500 mg em até duas vezes ao dia, podendo ser ajustada conforme a resposta clínica e a tolerância do paciente até um máximo de 600 mg por dia, dividido em duas ou três doses diárias.

O Valproato de sódio consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais<sup>13</sup> e está disponível no SUS para tratamento da Epilepsia.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)<sup>14</sup> está atualmente avaliando a incorporação de sete tecnologias para o tratamento da dor crônica. A pregabalina ainda não foi incorporada ao SUS para o tratamento de nenhuma cefaleia primária em condição crônica e não está sendo avaliada pela CONITEC<sup>14</sup> para possível incorporação. O Valproato de Sódio/ Ácido Valpróico foi incluído e recomendado como tratamento para Epilepsia mioclônica juvenil e Epilepsia resistente a medicamentos<sup>15</sup>.

## OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança da pregabalina ou valproato de sódio na profilaxia da cefaleia crônica em pacientes > 18 anos, comparando seus efeitos com placebos ou comparador ativo.

## MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática com meta-análise de rede para comparar as intervenções ativas (pregabalina ou valproato de sódio) e placebo. O estudo adota uma metodologia bem definida e transparente, baseada nas diretrizes estabelecidas pelo Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>16</sup> e na declaração PRISMA (Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises)<sup>17</sup>. A estratégia para este estudo envolveu a seleção criteriosa de estudos relevantes, utilizando bases de dados de Ciências da Saúde (PUBMED, EMBASE, Cochrane Library).

Adicionalmente, realizamos uma busca manual nas referências e em estudos disponíveis no Google acadêmico no dia 26 de junho de 2024, para garantir a abrangência da pesquisa. Também realizamos uma busca complementar nas referências dos estudos selecionados e na literatura cinza para assegurar a relevância e a atualidade das informações compiladas.

Os termos de busca foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos *Medical Subject Headings* (MeSH), correspondendo a cada elemento do modelo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados e Tipo de Estudo). Os termos principais e seus sinônimos foram combinados utilizando operadores booleanos OR e AND para ampliar a abrangência e a precisão das buscas. O detalhamento completo da estratégia de busca, incluindo todos os termos e combinações utilizados, pode ser consultado nos materiais suplementares.

A pergunta clínica era: A pregabalina ou valproato sódico é mais eficaz e segura do que placebo ou comparador ativo no manejo da profilaxia da cefaleia primária e secundária em pacientes maiores de 18 anos)?

Incluíram-se estudos clínicos, que avaliaram a eficácia e a segurança da pregabalina e valproato de sódio na profilaxia da cefaleia crônica em pacientes maiores de 18 anos. Consideraram-se estudos de qualquer período e idioma, garantindo uma ampla inclusão de dados relevantes. Os participantes deviam ser adultos com diagnóstico de cefaleia primária, e também aqueles com cefaleias secundárias e condições mistas em qualquer intensidade, frequência e gravidade.

As informações do PICOS que nortearam este estudo são:

- População: Pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) diagnosticados com cefaleia primária e secundária e condições mistas em qualquer frequência, intensidade e gravidade.
- Intervenção: Pregabalina ou Valproato de sódio.

- Comparador: Placebo ou comparador ativo (tratamento padrão do sistema público de saúde brasileiro medicamentos).
- Desfechos:
  - Primários: Incluem a medição da redução da dor utilizando escalas validadas, avaliação da qualidade de vida, eventos adversos graves, e taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.
  - Secundários: frequência geral de eventos adversos relacionados ao tratamento.
- Desenho de estudo Revisões sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise ou ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Foram excluídos da análise estudos que envolvem menores de 18 anos, pesquisas conduzidas em animais, e estudos publicados em idiomas diferentes do inglês. 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 e terapias alternativas ou outras intervenções não medicamentosas. Além disso, estudos que não fornecem dados quantitativos suficientes para meta-análise.

Em primeiro plano, 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. Dois autores (MHFN, AMB) fizeram independentemente a triagem dos títulos e resumos dos estudos identificados pela pesquisa bibliográfica para verificar a elegibilidade. As divergências foram resolvidas por meio de discussão.

Os estudos selecionados nesta fase tiveram seus textos completos lidos e revisados independentemente pelos mesmos autores. Qualquer divergência na seleção dos textos completos foi resolvida por meio de discussão interna e consenso entre os autores (MHFN, AMB).

Para assegurar a consistência e a validade, o processo rigoroso de triagem e revisão visou minimizar vieses e garantir a inclusão dos estudos mais relevantes na revisão sistemática com meta-análise. Aqueles que não atenderam critérios de elegibilidade foram excluídos e as justificativas de exclusão são apresentadas na Figura 1 e materiais suplementares.

A extração dos dados para o estudo foi realizada utilizando uma ferramenta padronizada de extração de dados implementada no Microsoft Excel e foi conduzida por dois pesquisadores, MHFN e AMB. Vale ressaltar que as ferramentas de extração de dados passaram por um processo de teste e revisão pelos autores do estudo antes da finalização da extração dos resultados.

Foram extraídos dados sobre características do ensaio (por exemplo, país), características dos pacientes (tipo de enxaqueca episódica vs. crônica, idade), características da intervenção (dose e duração) e resultados de interesse no seguimento. Especificamente, extraímos informações sobre a proporção de pacientes que experimentaram uma redução de pelo menos 50% na frequência das cefaleias, bem como outros desfechos de eficácia e segurança relevantes. Além disso, foram coletados dados sobre eventos adversos, abandono do tratamento e qualidade de vida dos pacientes.

A avaliação do risco de viés para os ensaios clínicos, foi realizada independentemente por dois autores (MHFN, AMB) utilizando a ferramenta Cochrane RoB 2.0 modificada<sup>18,19</sup>. Os resultados foram classificados nos seguintes domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios da intervenção pretendida, viés devido à falta de dados do resultado, viés na medição do resultado e viés na seleção dos resultados relatados.

Cada domínio foi avaliado como “baixo risco de viés”, “algumas preocupações-provavelmente baixo risco de viés”, “algumas preocupações-provavelmente alto risco de viés” e “alto risco de viés”. Preenchemos uma tabela de 'Risco de viés' para cada estudo, nos seguintes domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios da intervenção pretendida, viés devido à falta de dados do resultado, viés na medição do resultado, viés na seleção dos resultados nos seguintes domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios da intervenção pretendida, viés devido à falta de dados do resultado, viés na medição do resultado, viés na seleção dos resultados relatados. As divergências foram resolvidas por meio de consenso.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o MetaXL, um suplemento do Excel que permite a execução de análises meta-analíticas diretamente na planilha<sup>20</sup>. Primeiramente, os dados foram extraídos dos estudos selecionados e inseridos em uma planilha do Excel. Em seguida, utilizamos o MetaXL para calcular as estimativas combinadas de efeito, empregando um modelo de efeitos aleatórios para considerar a heterogeneidade entre os estudos.

As medidas de efeito incluíram a diferença média padronizada (SMD – *standardized mean difference*), conforme apropriado para os diferentes desfechos analisados. A heterogeneidade foi avaliada usando o índice  $I^2$ , e testes de subgrupo foram conduzidos para examinar os resultados da frequência e intensidade da cefaleia. A significância estatística foi determinada considerando um valor de  $p < 0,05$ .

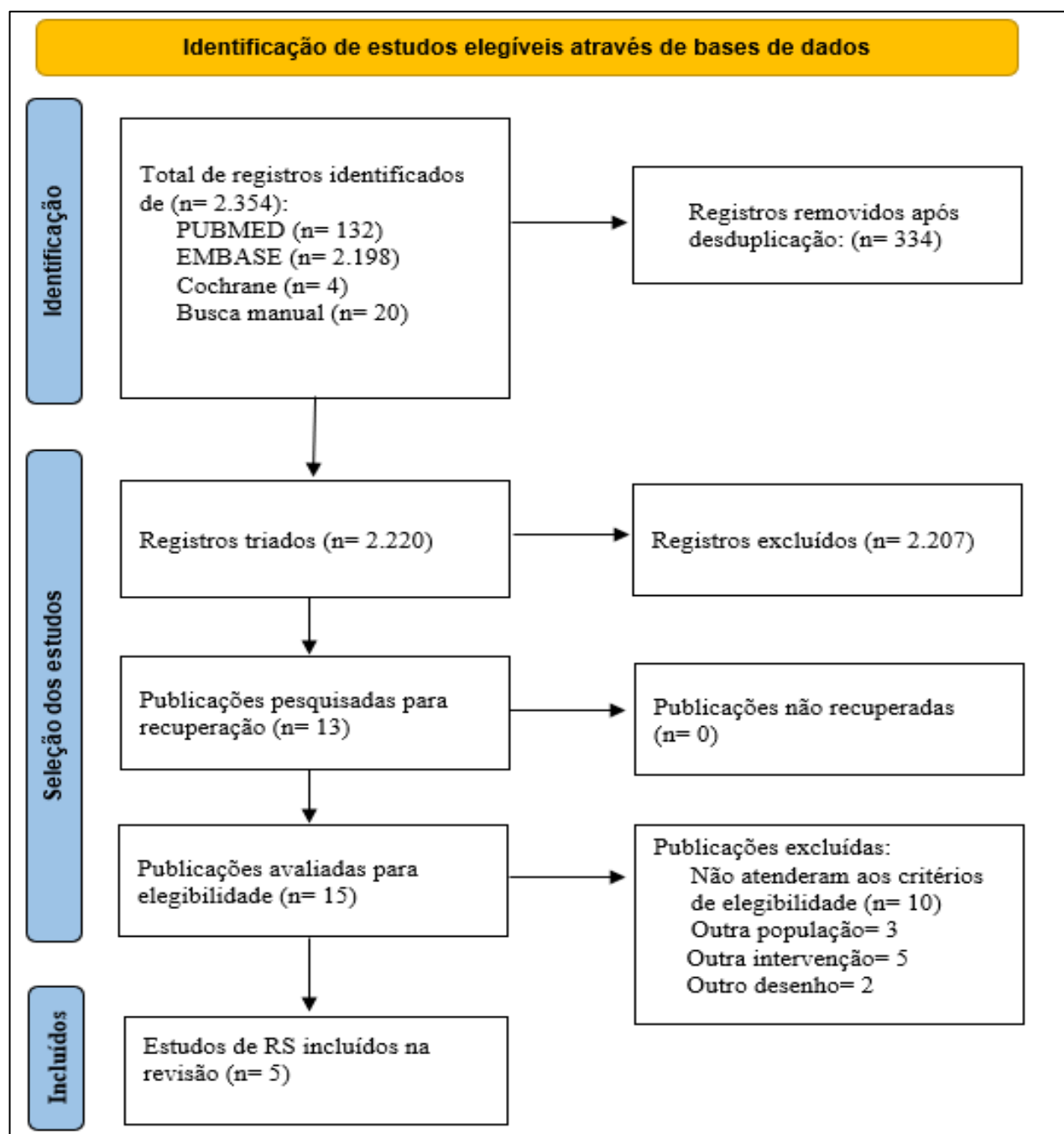
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica foi realizada em 2 de maio de 2024, com o objetivo de identificar Ensaios Clínicos que atendessem aos critérios de elegibilidade para inclusão em nosso estudo. Inicialmente, identificamos 2.354 registros, que foram selecionados para a triagem de títulos e resumos. Após a eliminação de duplicatas (334) e a avaliação conforme os critérios de elegibilidade, descartamos 2.207 registros, restando 15 estudos. Destes, apenas cinco cumpriram todos os critérios e foram incluídos nesta revisão: Jensen et al.<sup>21</sup>; Yurekli et al.<sup>22</sup>; Boudreau e Marchand<sup>23</sup>; Sarchielli et al.<sup>24</sup>; Hesami et al.<sup>25</sup>.

O processo de seleção está ilustrado no diagrama de fluxo na Figura 1, as características dos estudos incluídos no Quadro 2, e o detalhamento dos estudos excluídos nesta etapa pode ser consultado nos materiais suplementares.

Os cinco ensaios incluíram um total de 308 participantes: o estudo de Hesami et al.<sup>25</sup> envolveu 88 pacientes com enxaqueca, com idade média de 36 anos, e comparou a eficácia do valproato de sódio (200 mg duas vezes ao dia) com a pregabalina (50 mg duas vezes ao dia) durante três meses. Os resultados mostraram que ambos os medicamentos foram igualmente eficazes na redução da frequência, intensidade e duração das enxaquecas.

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



Fonte: PRISMA 2020<sup>21</sup>.

O estudo de Yurekli et al.<sup>22</sup> incluiu 70 pacientes com cefaleia crônica diária, divididos entre valproato (500 mg duas vezes ao dia) e placebo, e demonstrou que o valproato foi mais eficaz na redução da intensidade e frequência da dor.

Boudreau e Marchand<sup>23</sup>, investigaram a pregabalina na cefaleia cervicogênica em 28 participantes, mostrando sua eficácia na redução da dor e frequência das crises. Jensen et al.<sup>21</sup> com 34 participantes e Sarchielli et al.<sup>24</sup> com 88 participantes focaram na profilaxia da enxaqueca com valproato de sódio, ambos mostrando reduções significativas na frequência das crises.



**Quadro 2.** Principais características dos estudos incluídos ordenados por ano de publicação do estudo.

Autor/ ano	Tipo de Estudo	Intervenção/ comparador	Objetivo	Ferramenta	Desfecho	Principais resultados	País	Financiamento
Jensen et al., 1994 <sup>21</sup>	ECR/ duplo- cego crossover	Valproato de sódio (1.000 mg ou 1.500 mg/dia) /placebo.	Examinar a eficácia do valproato de sódio na profilaxia da enxaqueca, especificamente na redução da frequência das crises.	VAS	Número de dias com enxaqueca; Intensidade das dores de cabeça; Efeitos colaterais	Redução no número de dias com enxaqueca, diminuição da intensidade das dores de cabeça. Para os eventos adversos houve aumento da dispneia em diferentes períodos do estudo.	Dinamarca	Ercopharm Ltd.
Yurekli et al., 2008 <sup>22</sup>	ECR/ duplo- cego paralelo	Valproato de sódio (500 mg ou 1.000 mg/dia) /placebo.	Avaliar a eficácia do valproato de sódio no tratamento da cefaleia crônica diária e seus subgrupos, e cefaleia tensional crônica.	VAS, GnVAS, MaxVAS	Nível geral de dor, nível máximo de dor, frequência da dor.	Redução da dor, o tratamento foi mais eficaz em pacientes com enxaqueca crônica do que em pacientes com cefaleia tensional crônica, reduções significativas nos parâmetros MaxVAS.	Turquia	NI
Boudreau & Marchand, 2014 <sup>23</sup>	ECR/ duplo- cego paralelo	Pregabalina (150 a 450 mg/dia) /placebo (substância inativa).	Avaliar a eficácia do pregabalina no manejo da cefaleia cervicogênica.	HIT-6 = Headache Impact Test	Mudança na frequência e intensidade da cefaleia cervicogênica, e qualidade de vida dos pacientes.	Os resultados indicaram que a pregabalina foi eficaz na redução da frequência e intensidade da cefaleia cervicogênica comparado ao placebo.	Canadá	Não há menção sobre o financiamento

Autor/ ano	Tipo de Estudo	Intervenção/ comparador	Objetivo	Ferramenta	Desfecho	Principais resultados	País	Financiamento
Sarchielli et al., 2014 <sup>24</sup>	ECR/ duplo- cego paralelo	Valproato de sódio (800 mg /dia) /placebo.	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do ácido valproato em comparação com placebo em pacientes com cefaleia e histórico de enxaqueca sem aura.	LDQ, BDI, BAI, YBOCS, TSQM, MSQ, MIDAS	Proporção de pacientes com $\geq 50\%$ de redução de cefaleia em número de dias e mês (taxa de respondedores), redução da intensidade da cefaleia, Frequência, duração e severidade dos ataques de cefaleia, melhora da qualidade de vida, e redução de alterações psicossomáticas.	$\geq 50\%$ de redução nos dias de cefaleia por mês após 12 semanas de tratamento, redução estatisticamente significativa nos dias de cefaleia ao final do terceiro mês de tratamento, redução significativamente no uso excessivo de medicação em 63,6%, melhor qualidade de vida, e redução de alterações psicossomáticas.	Itália	Projeto AREA "Estudos Farmacoepidem iológicos.
Hesami et al., 2017 <sup>25</sup>	ECR/ duplo- cego paralelo	Pregabalina (50 a 150 mg/dia) /valproato de sódio (400mg/dia).	Comparar a eficácia do pregabalina e do valproato de sódio na profilaxia da enxaqueca.	Escala Visual Análogica (VAS), onde os pacientes avaliaram a intensidade da dor em uma escala de 0 a 10.	A duração, o número e a intensidade crises de enxaqueca.	Os resultados indicaram que a pregabalina e valproato de Sódio foram igualmente eficazes na redução da duração, número e intensidade das crises. Embora, o pregabalina não tenha sido significativamente eficaz na redução do número de ataques durante o primeiro mês de terapia em comparação com a linha de base	Irã	IRCT

**Legenda:** NI= Não informado; HIT-6= teste de impacto da cefaleia; VAS escala visual analógica; GnVAS= os níveis de dor geral; MaxVAS= dor máxima; LDQ= Questionário de Dependência de Leeds; BDI= Inventário de Depressão de Beck; BAI = Inventário de Ansiedade de Beck; YBOCS= Escala de Obsessão-Compulsão de Yale-Brown; TSQM= Questionário de Satisfação o Tratamento; MSQ= Questionário de Qualidade de Vida Específico para Enxaqueca; MIDAS= Questionário de Incapacidade por Enxaqueca.

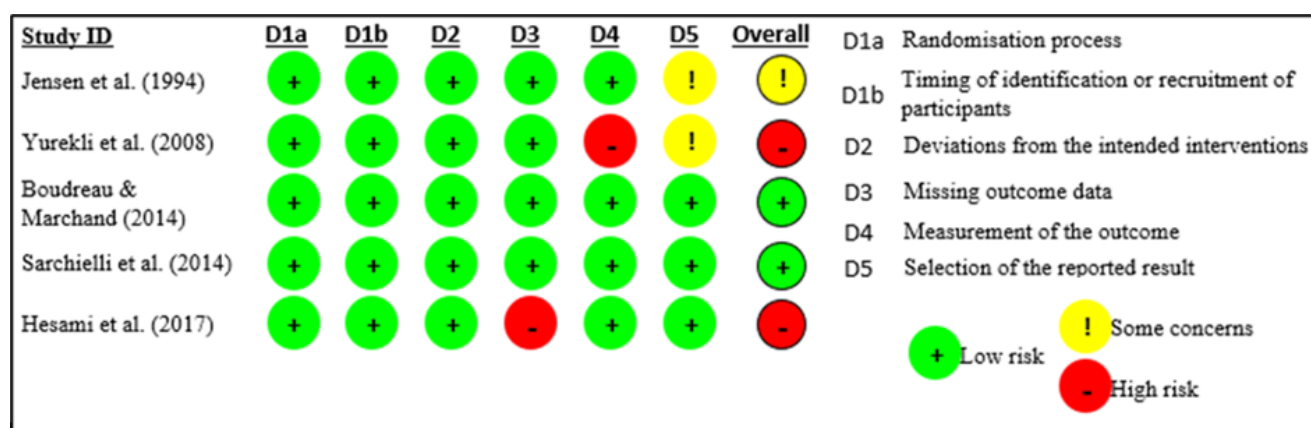
**Fonte:** Os ensaios clínicos 21-25.

O resultado da avaliação do Rob 2 indica que apenas dois<sup>23,24</sup> dos cinco estudos forneceu uma avaliação metodológica adequada, sendo avaliada com baixo risco de viés.

Jensen et al.<sup>21</sup> e Yurekli et al.<sup>22</sup> apresentaram algumas preocupações em relação a D4 e D5. Neste caso faltou fornecer informações mais específicas sobre se os dados foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado para os dados de desfecho disponíveis para análise.

O estudo de Hesami et al.<sup>21</sup> foi considerado de alto risco devido aos dados de desfechos ausentes e à medição do desfecho, não foram encontradas explicações sobre o fato no relatório (Figura 2).

**Figura 2.** Análise do risco de viés dos estudos incluídos.



Fonte: Os ensaios clínicos<sup>21-25</sup>.

A Tabela 1 mostra os resultados da meta-análise de rede para a comparação entre intervenções ativas (pregabalina e valproato de sódio) e placebo para o desfecho de redução na frequência da cefaleia. O estudo de Boudreau e Marchand<sup>23</sup> mostraram que a pregabalina resultou em redução da SMD= -1,31 [-2,15; -0,46] IC 95%. Hesami et al.<sup>21</sup> compararam a pregabalina com o valproato de sódio, encontrando uma redução na SMD= -0,30 [-0,12; -0,72] IC 95%. O estudo de Jensen et al.<sup>21</sup> avaliou o valproato de sódio contra placebo, SMD de -1,23 [-1,97; -0,49] IC 95%. Sarchielli et al.<sup>24</sup> também compararam o valproato de sódio com placebo, na intervenção ativa com uma SMD -2,19 [-2,80; -1,59] IC 95%. Finalmente, Yurekli et al.<sup>22</sup> investigaram o valproato de sódio vs. placebo resultando em uma SMD de -0,51 [-0,97; -0,09] IC 95%.

Esses resultados indicam que tanto o valproato de sódio e a pregabalina são eficazes na redução da frequência de cefaleias, apesar das variações na magnitude dos efeitos pontuais. Essas diferenças podem ser atribuídas às particularidades e condições específicas de cada estudo, como tamanho da amostra, dosagens utilizadas e características dos participantes. Em resumo, a evidência sugere que tanto o valproato de sódio quanto a pregabalina são opções viáveis para a redução da frequência de cefaleias, com o valproato de sódio geralmente mostrando efeitos mais robustos, considerando os critérios de Cohen<sup>26</sup>. Ambas as intervenções são estatisticamente significativas na comparação com o placebo.

**Tabela 1.** Redução média na frequência da cefaleia

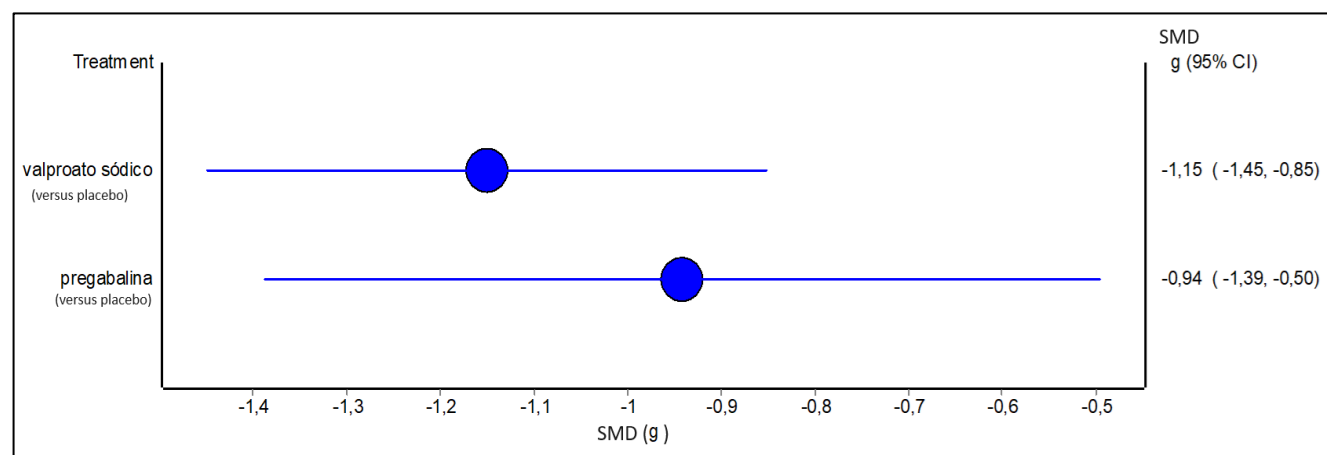
Tipo de intervenção		Estudo/ano	Intervenção ativa			Controle			SMD [IC95%]
Ativa	Controle		N1	Média	Ativa	N2	Média	DP	
pregabalina	placebo	Boudreau e (2014)	17	-10	6,65	11	-2,5	3,15	-1,31 [-2,15; -0,46]
pregabalina	valproato sódico	Hesami (2017)	42	-5,56	3,39	46	-6,32	1,29	-0,30 [-0,12; -0,72]
valproato sódico	placebo	Jensen (1994)	18	-2,8	1,73	16	-0,7	1,6	-1,23 [-1,97; -0,49]
valproato sódico	placebo	Sarchielli (2014)	44	-8,1	6,7	44	-4,6	6,8	-2,19 [-2,80; -1,59]
valproato sódico	placebo	Yurekli (2008)	40	-14,5	6,4	30	-0,3	6,4	-0,51 [-0,97; -0,09]

**Legenda:** SMD: Diferença média padronizada. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

**Fonte:** As mencionadas na tabela<sup>21-25</sup>.

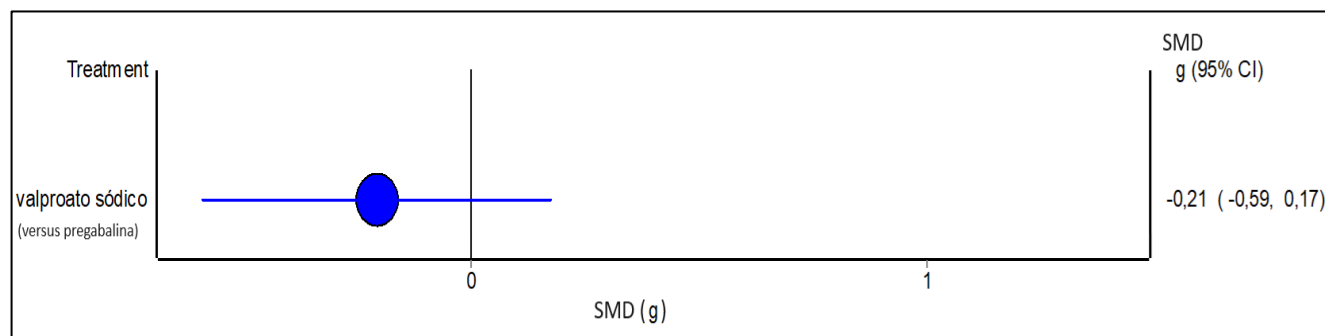
Por outro lado, as Figuras 3 e 4 corroboram os achados apresentados na Tabela 1, reforçando a eficácia do valproato de sódio e da pregabalina na redução da frequência de cefaleias quando comparados ao placebo. A meta-análise de rede destaca que o valproato de sódio tende a ser ligeiramente mais eficaz do que a pregabalina, com uma estimativa de efeito mais maior. Esses resultados são consistentes com os dados individuais dos estudos incluídos e sugerem que, enquanto ambas as intervenções são opções válidas para a profilaxia da cefaleia, o valproato de sódio, disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), pode oferecer uma vantagem ligeiramente maior em termos de eficácia. Assim, na prática clínica, o valproato de sódio pode ser considerado a primeira linha de tratamento, especialmente em casos onde uma redução mais significativa na frequência das cefaleias é desejada.

**Figura 3.** Gráfico de floresta da meta-análise de rede comparando intervenções ativas e placebo quanto à redução média na frequência da cefaleia.



**Fonte:** Os ensaios clínicos<sup>21-25</sup>.

**Figura 4.** Gráfico de floresta da meta-análise de rede comparando intervenções ativas e placebo quanto à redução média na frequência da cefaleia.



Fonte: Os ensaios clínicos <sup>21-25</sup>.

A Tabela 2 apresenta a redução média na intensidade da cefaleia para as intervenções ativas em comparação aos controles. Os estudos de Boudreau e Marchand<sup>23</sup> e Yurekli et al.<sup>22</sup> apresentaram melhores resultados do ponto de vista estatístico. O estudo de Boudreau e Marchand<sup>23</sup> mostrou que a pregabalina resultou em uma redução média de 3,7 pontos na intensidade da cefaleia, resultando em uma SMD= -3,68 [-4,96; -2,39] IC 95%. Enquanto que Yurekli et al.<sup>22</sup> investigaram o valproato de sódio vs. placebo, resultando em uma SMD= -1,04 [-1,54; -0,53] IC 95%. Contudo, os estudos de Hesami et al.<sup>25</sup> e Jensen et al.<sup>21</sup> não apresentaram resultados estatisticamente significativa conforme os critérios de Cohen<sup>26</sup>, apesar de apresentar ligeiramente vantagem em comparação com o placebo. Assim, esses resultados indicam que a pregabalina e o valproato de sódio são eficazes na redução da intensidade da cefaleia, com vantagem para pregabalina na análise. Os gráficos de floresta das Figuras 5 e 6 os resultados da comparação entre os dois ativos (pregabalina e valproato de sódio), respostas similares entre ambas as intervenções. Em resumo, tanto a pregabalina quanto o valproato de sódio são opções viáveis para a redução da intensidade das cefaleias, com diferenças sutis na eficácia dependendo do contexto clínico específico e da variabilidade entre os estudos.

**Tabela 2** Redução média na intensidade da cefaleia.

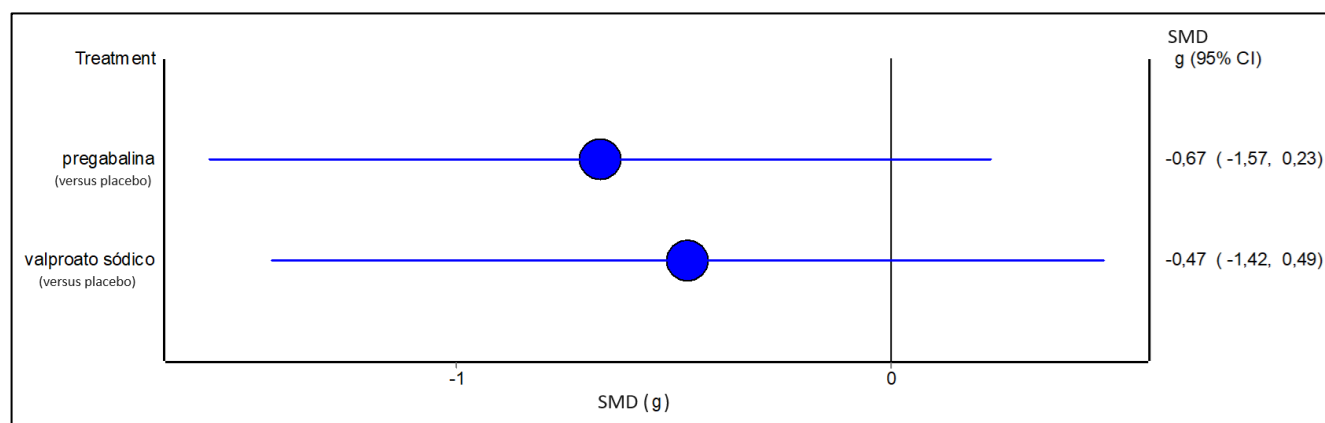
Tipo de intervenção		Estudo/ano	Intervenção ativa			Controle			SMD [IC95%]
Ativa	Controle		N1	Média	DP	N2	Média	DP	
Pregabalina	Placebo	Boudreau (2014)	17	-3,5	0,7	11	-1	0,59	-3,68 [-4,96; -2,39]
Pregabalina	Valproato sódico	Hesami (2017)	42	-3,59	1,07	46	-3,71	0,26	-0,16 [-0,26; -0,57]
Valproato sódico	Placebo	Jensen (1994)	18	-0,5	0,2	16	-0,5	0,2	-0,00 [-0,67; -0,67]
Valproato sódico	Placebo	Yurekli (2008)	40	-4,1	1,6	30	-2,4	1,65	-1,04 [-1,54; -0,53]

**Legenda:** SMD: Diferença média padronizada. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

**Fonte:** As mencionadas na tabela<sup>21-25</sup>.

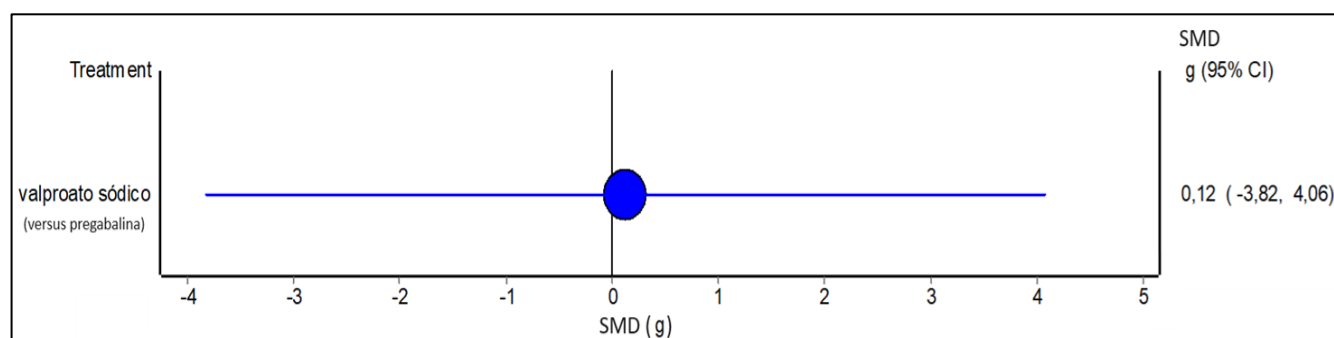


**Figura 5.** Gráfico de floresta da meta-análise de rede comparando intervenções ativas e placebo quanto à redução média na intensidade da cefaleia.



Fonte: Os ensaios clínicos <sup>21-25</sup>.

**Figura 6.** Gráfico de floresta da meta-análise de rede comparando intervenções ativas e placebo quanto à redução média na intensidade da cefaleia.



Fonte: Os ensaios clínicos <sup>21-25</sup>.

Os cinco estudos incluídos<sup>21,22,23,24,25</sup>, relataram que ambos os medicamentos, pregabalina e valproato de sódio, foram bem tolerados pelos pacientes. No geral, os eventos adversos foram geralmente leves ou moderados, e não houve eventos adversos graves. Três estudos relataram a presença de sonolência, tontura e náusea<sup>22,23,25</sup>. Jensen et al. (1994)<sup>21</sup> mencionou que, devido aos efeitos teratogênicos do valproato de sódio, é recomendada a descontinuação do medicamento um a dois meses antes de uma gravidez planejada.

Além disso, um estudo<sup>22</sup>, afirma que avaliações hematológicas e de bioquímica sanguínea foram realizadas no início, ao final da quarta semana e ao final da décima segunda semana, com todos os testes permanecendo na faixa normal durante todo o período de tratamento.

Conforme Hesami et al. (2017)<sup>25</sup>, não foi observado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em termos de eventos adversos de pregabalina e valproato de sódio. Outros eventos adversos relatados foram edema periférico (4 casos) e boca seca (2 casos)<sup>23</sup>. Todavia, ambos os medicamentos, pregabalina e valproato de sódio, mostraram-se opções sem ocorrências significativas.

Esta revisão sistemática apresenta diversos diferenciais metodológicos que reforçam sua robustez e a confiabilidade de suas conclusões. Primeiramente, seguiu-se rigorosamente os critérios metodológicos recomendados pelas diretrizes PRISMA e pelo Instituto Joanna Briggs (JBI), com definição clara da pergunta de pesquisa utilizando o modelo PICOS.

A busca bibliográfica foi ampla e estruturada, contemplando três das bases de dados internacionais mais relevantes para a área da saúde — PUBMED, EMBASE e Cochrane Library —, além da inclusão da literatura cinzenta, anais de congressos, e busca manual em listas de referências e registros de ensaios clínicos, o que amplia a sensibilidade da revisão.

Outro ponto de destaque é a utilização de uma meta-análise de rede, abordagem estatística avançada que permite comparações indiretas entre intervenções quando a evidência direta é limitada. A análise foi conduzida com modelo de efeitos aleatórios, uso do índice  $I^2$  para avaliação de heterogeneidade, e avaliação de risco de viés com a ferramenta Cochrane RoB 2.0 modificada.

Até o momento, a literatura internacional apresenta revisões sistemáticas<sup>27-28</sup> que investigam isoladamente a eficácia do valproato de sódio e, em menor grau, da pregabalina, na profilaxia das cefaleias, especialmente enxaquecas. No entanto, poucas revisões comparam diretamente essas duas intervenções. Além disso, a maioria das revisões publicadas não utiliza a abordagem metodológica de meta-análise de rede, que permite comparações indiretas robustas entre terapias.

Nesse contexto, destaca-se a revisão sistemática da Colaboração Cochrane, de Linde et al.<sup>29</sup>, que deliberadamente excluiu valproato de sódio e pregabalina, considerando-os já estabelecidos, e concentrou-se em anticonvulsivantes alternativos. Diferentemente, o presente estudo atualiza e fortalece a evidência comparativa para essas duas intervenções em adultos, utilizando uma meta-análise de rede moderna e foco clínico prático, preenchendo lacunas deixadas por revisões anteriores.

De maneira complementar, o estudo recente de Gargari et al.<sup>30</sup> demonstrou a relevância das meta-análises de rede na avaliação de medicamentos preventivos para enxaqueca, ainda que focado na população pediátrica. Embora compartilhem a abordagem metodológica robusta, o presente estudo diferencia-se por restringir-se à população adulta e por avaliar intervenções disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), contribuindo de forma inédita para a prática clínica pública e preenchendo um espaço negligenciado em revisões globais.

Por outro lado, este estudo apresenta algumas limitações importantes. Portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela, considerando essas limitações.

Embora tenham sido feita uma ampla busca na literatura, apenas três bases de dados foram pesquisadas. Assim, reconhece-se a possibilidade de perdas amostrais, especialmente de estudos publicados em periódicos regionais ou locais, que não são indexados em bases internacionais. Isso pode limitar a abrangência total da amostra, mesmo diante de uma estratégia robusta e diversificada de busca.

O número de estudos incluídos foi relativamente pequeno ( $n = 5$ ), o que pode limitar o poder estatístico e a generalização dos resultados. Houve variabilidade entre os estudos em relação às doses de pregabalina e valproato de sódio, aos perfis de pacientes (tipo de cefaleia primária

ou secundária) e à duração dos tratamentos, o que pode introduzir heterogeneidade clínica não totalmente capturada pelas análises estatísticas.

Além disso, nem todos os estudos apresentaram metodologia com baixo risco de viés, como evidenciado pelas avaliações da ferramenta Cochrane RoB 2.0. O viés devido à ausência de dados de desfecho e ausência de planos de análise pré-especificados em alguns estudos compromete parcialmente a robustez das conclusões.

Ressalta-se ainda que a maioria dos estudos comparou as intervenções ativas ao placebo, com apenas uma comparação direta entre pregabalina e valproato de sódio, limitando a força das comparações indiretas. Também não foi possível realizar análise de subgrupos ou de sensibilidade devido à limitação de dados nos estudos incluídos.

Futuros estudos são necessários para fortalecer as evidências sobre a eficácia comparativa entre pregabalina e valproato de sódio na profilaxia da cefaleia. Propomos a realização de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, com amostras maiores, comparando diretamente essas intervenções em subgrupos específicos de pacientes, como aqueles com cefaleia do tipo tensional crônica ou migrânea com e sem aura.

Além disso, sugere-se que esses estudos adotem delineamentos que estratifiquem os participantes segundo características demográficas (idade, sexo) e clínicas (gravidade e frequência da cefaleia), utilizando instrumentos validados de qualidade de vida e critérios rigorosos para avaliação de eventos adversos.

A adoção de protocolos registrados previamente, como a plataforma ClinicalTrials.gov, e o uso de métodos de análise por intenção de tratar são fortemente recomendados para reduzir o risco de viés.

## CONCLUSÃO

As evidências demonstram que tanto o valproato de sódio quanto a pregabalina são eficazes na redução da frequência e da intensidade das cefaleias. Embora haja variações nos resultados entre os estudos, essas diferenças são atribuídas a fatores clínicos específicos e à heterogeneidade metodológica das pesquisas incluídas. Na prática clínica, o valproato de sódio — por ser uma alternativa já disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) — apresenta-se como uma opção viável para padronização como terapia de primeira linha na profilaxia das cefaleias. Todavia, ambas as intervenções se mostraram estatisticamente superiores ao placebo, reforçando sua utilidade terapêutica e possibilidade de padronização no SUS.

## 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.

## 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Utukuri PS, Shih RY, Ajam AA, Callahan KE, Chen D, Dunkle JW, et al. ACR Appropriateness Criteria® Headache: 2022 Update. *Journal of the American College of Radiology*. 2023 May;20(5):S70–93.
2. Jordan JE, Flanders AE. Headache and Neuroimaging: Why We Continue to Do It. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Jul;41(7):1149–55.
3. Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *The American Journal of Medicine*. 2018 Jan;131(1):17–24.
4. Bobker SM, Safdieh JE. Approach to Headache. *Seminars in Neurology*. 2021 Dec 26;41(06):633–43.
5. Levin M. Classification and Diagnosis of Primary Headache Disorders. *Seminars in Neurology*. 2022 Aug 3;42(04):406–17.
6. Underwood M, Achana F, Carnes D, Eldridge S, Ellard DR, Griffiths F, et al. Non-pharmacological educational and self-management interventions for people with chronic headache: the CHES research programme including a RCT. *Programme Grants for Applied Research*. 2023 Jun;1–107.
7. Speciali JG. Classificação das cefaleias. In: Ribeiro Preto, SP; 1997. p. 421–7. (4). Available from: [https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1334664541classificacao\\_cefaleias.pdf](https://www.saudedireta.com.br/docsupload/1334664541classificacao_cefaleias.pdf).
8. Melhado EM, Santos PSF, Kaup AO, Costa ATNM, Roesler CA de P, Piovesan ÉJ, et al. Consensus of the Brazilian Headache Society (SBCe) for the Prophylactic Treatment of Episodic Migraine: part I. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2022 Aug 17;80(08):845–61.
9. 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/>.
10. ABBOTT Laboratórios do Brasil LTDA. DEPAKENE® (ácido valpróico/ valproato de sódio) [Internet]. 2024. p. 1–29. Available from: <https://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/depakene.pdf>.
11. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>.
12. ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. 2022 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>.
13. Paula A, Pinho NM De. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/rename>.
14. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Consultas Públicas avaliam tecnologias para tratamento da dor crônica [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2021/maio/consultas-publicas-avaliam-tecnologias-para-tratamento-da-dor-cronica>.
15. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 17, DE 21 DE JUNHO DE 2018: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia [Internet]. 2018. p. 1–63. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt\\_epilepsia\\_2019.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_epilepsia_2019.pdf).
16. Translated M, Sanit T. Revisões sistemáticas y meta-análise [Internet]. 2023. p. 1–19. Available from: <https://iecs.org.ar/>.
17. 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.
18. Cochrane.org. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Chapter 8 [Internet]. 2024. Available from: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>.
19. Savović J, Weeks L, Sterne JA, Turner L, Altman DG, Moher D, et al. Evaluation of the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials: focus groups, online survey, proposed recommendations and their implementation. *Systematic Reviews*. 2014 Dec 15;3(1):37.
20. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2013 Nov;67(11):974–8.
21. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura. *Neurology*. 1994 Apr;44(4):647–647.
22. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *The Journal of Headache and Pain*. 2008 Feb 23;9(1):37–41.
23. Boudreau GP, Marchand L. Pregabalin for the Management of Cervicogenic Headache: A Double Blind Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2014 Sep 20;41(5):603–10.
24. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. *European Neuropsychopharmacology*. 2014 Aug;24(8):1289–97.
25. Hesami O, Reza Shams M, Ayazkhoo L, Assarzaghegan F, Safarpour Lima B, Delavar Kasmaei H, et al. Comparison of Pregabalin and Sodium Valproate in Migraine Prophylaxis: A Randomized Double-Blinded Study. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2018;17(2):783–9.
26. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Routledge; 2013. 1–570 p.

27. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24;2013(6):CD010611. Available: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010611>.
28. Amini N, Modir H, Omidvar S, Kia MK, Pazoki S, Harorani M, Moradzadeh R, Derakhshani M. The Effect of Sumatriptan, Theophylline, Pregabalin and Caffeine on Prevention of Headache Caused By Spinal Anaesthesia (PDPH): A Systematic Review. J West Afr Coll Surg. 2022 Oct-Dec;12(4):102-116. Available: [https://doi.org/10.4103/jwas.jwas\\_183\\_22](https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_183_22).
29. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate, and valproate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 24;2013(6):CD010608. Available: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010608>.
30. Kohandel Gargari O, Aghajanian S, Togha M, Mohammadifard F, Abyaneh R, Mobader Sani S, Samiee R, Kermanpour A, Seighali N, Haghdoost F. Preventive Medications in Pediatric Migraine: A Network Meta-Analysis. JAMA Netw Open. 2024 Oct 1;7(10):e2438666.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### Estratégias de busca utilizadas para busca por ensaios clínicos.

PUBMED			Resultado
(("Headache"[Mesh] OR Headaches OR Cephalalgia OR Cephalalgias OR Cephalgia OR Cephalgias OR Cephalodynia OR Cranial Pain OR Generalized Headache OR Ocular Headache OR Unilateral Headache)) AND (((((Valproic Acid[MeSH Terms]) OR (Valproic Acid[Text Word])) OR (Valproate[Text Word])) OR (Depakote[Text Word])) OR (("pregabalin"[MeSH Terms] OR (R-)-3-isobutyl GABA OR (S+)-3-isobutyl GABA OR 3-isobutyl GABA OR 3 isobutyl GABA OR CI 1008 OR CI-1008 OR CI1008 OR Lyrica))) Filters: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial			132
EMBASE			Resultado
('headache'/exp OR 'allergic cephalgia' OR 'allergic headache' OR 'cephalalgia' OR 'cephalalgias' OR 'cephalea' OR 'cephalgia' OR 'cephalgias' OR 'cerebral pain' OR 'cranialgia' OR 'head ache' OR 'headaches' OR 'headache') AND ('pregabalin'/exp OR '3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid' OR '3 isobutyl 4 aminobutanoic acid' OR '3 isobutyl 4 aminobutyric acid' OR '3 isobutyl gaba' OR '3 isobutylgaba' OR '4 amino 3 (2 methylpropyl) butanoic acid' OR '4 amino 3 isobutylbutanoic acid' OR '4 amino 3 isobutylbutyric acid' OR 'algerika' OR 'alivax (pregabalin)' OR 'alyse (drug)' OR 'alzain' OR 'andogablin' OR 'apiron (drug)' OR 'averopreg' OR 'axalid' OR 'axual' OR 'balfibro' OR 'bonqat' OR 'brieka' OR 'ci 1008' OR 'ci1008' OR 'clasica (drug)' OR 'convugabalin' OR 'dismedox' OR 'dolica' OR 'dragonor' OR 'ecubalin' OR 'epica' OR 'epiron' OR 'gaba-p' OR 'gabanext' OR 'gabanol' OR 'gabanol cr' OR 'gabica' OR 'gablin' OR 'gablovac' OR 'gabrika' OR 'gavin (pregabalin)' OR 'gialtyn' OR 'glonervya' OR 'helimon' OR 'hexgabalin' OR 'irenypathic' OR 'kabian (pregabalin)' OR 'kemirica' OR 'kineptia (pregabalin)' OR 'lecaent' OR 'lingabat' OR 'linprel' OR 'lyribastad' OR 'lyric' OR 'lyrica' OR 'lyrica cr' OR 'lyrineur' OR 'lyrolin' OR 'lyzalon' OR 'martesia (drug)' OR 'maxgalin' OR 'maxgalin er' OR 'mystika' OR 'nervalin' OR 'nervalin cr' OR 'neugaba' OR 'neugaba er' OR 'neuragabalin' OR 'neurega' OR 'neurica' OR 'neuristan' OR 'neurolin' OR 'neurovan' OR 'neurum' OR 'nuramed' OR 'nurogab' OR 'paden' OR 'pagadin' OR 'pagamax' OR 'painica' OR 'pd 144723' OR 'pd144723' OR 'pergadel' OR 'plenica' OR 'pragiola' OR 'prebanal' OR 'prebel' OR 'prebictal' OR 'prebien' OR 'prefaxil (pregabalin)' OR 'pregalin' OR 'pregalin sr' OR 'pregalodos' OR 'pregamid' OR 'pregan' OR 'pregastar' OR 'pregatrend' OR 'pregavalex' OR 'pregeb' OR 'pregeb od' OR 'pregobin' OR 'prelin' OR 'priga' OR 'provelyn' OR 'regapen' OR 'symra' OR 'vronogabic' OR 'xablin' OR 'xil' OR 'ynp 1807' OR 'ynp1807' OR 'pregabalin')			2,198
COCHRANE LIBRARY			Resultado
#1	MeSH descriptor: [Headache] explode all trees	3.198	4
#2	MeSH descriptor: [Pregabalin] explode all trees	1.066	
#3	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	1.159	
#4	MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees	171.464	
#5	#2 OR #3	2.220	
#6	#5 AND # 4 AND #1	4	

Fonte: os autores.



## Lista dos estudos excluídos.

Autor/ano	Título do artigo	Razão da exclusão	Periódico
Buchfuhrer et al., 2011	Pregabalin is more effective than placebo for restless legs syndrome with mild adverse effects of daytime somnolence, headache and unsteadiness ( <a href="https://doi.org/10.1136/ebm1127">https://doi.org/10.1136/ebm1127</a> )	Outra população	Evid.-Based Med.
Calandre et al., 2010	Pregabalin in the treatment of chronic migraine: An open-label study ( <a href="https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181bf1db e">https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181bf1db e</a> )	Outro desenho (Observacional)	Clin. Neuropharmacol.
Freitag et al., 2002	A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis ( <a href="https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1652">https://doi.org/10.1212/WNL.58.11.1652</a> )	Outras intervenções	Neurology
Klapper et al., 1997	Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study ( <a href="https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1702103.x">https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1702103.x</a> )	Outras intervenções	Cephalalgia
Marson et al., 2007	A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial ( <a href="https://doi.org/10.3310/hta11370">https://doi.org/10.3310/hta11370</a> )	Outras intervenções	Health Technol. Assess.
Mathew et al., 1995	Migraine prophylaxis with divalproex ( <a href="https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540270 077022">https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540270 077022</a> )	Outras intervenções	Archives of Neurology
Pizzolato et al., 2011	Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study ( <a href="https://doi.org/10.1007/s10194-011-0338-0">https://doi.org/10.1007/s10194-011-0338-0</a> )	Outro desenho (Observacional)	Headache Pain
Schmidt et al., 2018	Effects of gabapentin, pregabalin and gastroretentive gabapentin on simulated driving, daytime sedation and cognition ( <a href="https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0005">https://doi.org/10.2217/pmt-2018-0005</a> )	Outra população	Pain Manage
Sotnikov et al., 2018	The comparative efficacy of prophylactic treatment of chronic migraine	Outra intervenção	Cephalalgia
Sugimine et al., 2017	Endogenous analgesic effect of pregabalin: A double-blind and randomized controlled trial ( <a href="https://doi.org/10.1002/ejp.1007">https://doi.org/10.1002/ejp.1007</a> )	Outra população	Eur. J. Pain

Fonte: os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 12 de dezembro de 2025.

# OXCARBAZEPINA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE EM CRIANÇAS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA EM COMPARAÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DISPONÍVEIS NO SUS

## OXCARBAZEPINE FOR THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY IN CHILDREN: A RAPID REVIEW OF EVIDENCE ON EFFICACY AND SAFETY COMPARED TO ANTICONVULSANTS AVAILABLE IN THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM

Lais Cardoso **Nascimento**<sup>1</sup>, Edmila Lucas **Lima**<sup>2</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>3</sup>, Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>4</sup>, Samuel Dalmo Mariano **Nascimento**<sup>5</sup>

1. Enfermeira, Bombeira Militar-CBMDF, Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás, Especialista em Gestão em Saúde, Urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva, Brasília, Distrito Federal, Brasil, lais\_cardoso99@hotmail.com.
2. Enfermeira, Especialista em Economia da Saúde, Doutora em Enfermagem, Analista de Saúde na Secretaria de Saúde de Aparecida de Goiânia-Goiás, edmiladelima@gmail.com.
3. Fisioterapeuta, doutor, sanitaria, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador 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, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
4. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
5. Farmacêutico, mestrando, pesquisador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, samuel.nascimento@goias.gov.br.

### RESUMO

**Tecnologia:** Oxcarbazepina. **Indicação:** Tratamento de Epilepsia refratária a medicamentos anticonvulsivantes. **Questão clínica:** A oxcarbazepina é eficaz e segura no tratamento da Epilepsia focal resistente em crianças, comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS? **Métodos:** Foi conduzida uma revisão rápida de evidências, com buscas nas bases PubMed e Embase. A seleção seguiu critérios definidos pelo modelo PICOS e a qualidade metodológica foi avaliada com a ferramenta AMSTAR-2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews - version 2). **Resultados:** Foram identificados 89 estudos, dos quais apenas uma revisão sistemática com metanálise em rede (14 estudos, 16 ensaios clínicos randomizados e 2.464 crianças) atendeu aos critérios de elegibilidade. As evidências sugerem que a oxcarbazepina, assim como a lamotrigina e o levetiracetam, apresentou melhor desempenho na redução de convulsões de início focal quando comparada a outros anticonvulsivantes. Entretanto, a oxcarbazepina esteve associada a maiores taxas de abandono devido a eventos adversos, destacando limitações em sua tolerabilidade. **Conclusão:** A oxcarbazepina demonstra eficácia superior à maioria dos anticonvulsivantes disponíveis no SUS para epilepsia refratária em crianças, com exceção da lamotrigina e do levetiracetam. Contudo, seu perfil de segurança menos favorável, refletido nas maiores taxas de descontinuação, deve ser considerado na tomada de decisão clínica e em eventuais discussões sobre incorporação no SUS.

**PALAVRAS-CHAVE:** Epilepsia Resistente a Medicamentos; Anticonvulsivantes; Oxcarbazepina; Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Technology:** Oxcarbazepine. **Indication:** Treatment of epilepsy refractory to anticonvulsant drugs. **Clinical question:** Is oxcarbazepine effective and safe for the treatment of drug-resistant focal epilepsy in children compared to the usual treatments available in the Brazilian Public Health System? **Methods:** A rapid evidence review was conducted with searches in PubMed and Embase databases. Study selection followed criteria based on the PICOS framework, and methodological quality was assessed using the AMSTAR-2 tool (A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews – version 2). **Results:** A total of 89 studies were identified, of which only one systematic review with network meta-analysis (14 studies, 16 randomized clinical trials, and 2,464 children) met the eligibility criteria. Evidence suggests that oxcarbazepine, as well as lamotrigine and levetiracetam, showed superior performance in reducing focal-onset seizures compared to other anticonvulsants. However, oxcarbazepine was associated with higher discontinuation rates due to adverse events, indicating limitations in tolerability. **Conclusion:** Oxcarbazepine demonstrates greater efficacy than most anticonvulsants available in the SUS for the treatment of drug-resistant epilepsy in children, except for lamotrigine and levetiracetam. Nevertheless, its less favorable safety profile, reflected in higher discontinuation rates, should be carefully considered in clinical decision-making and in potential discussions regarding incorporation into the Brazilian Public Health System.

**KEYWORDS:** Drug-Resistant Epilepsy; Anticonvulsants; Oxcarbazepine; Systematic Review.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

**AMSTAR-2:** Escala “A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2” para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

**ASD:** Anti-Seizure Drug, Anticonvulsivante

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

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

**DeCS:** Descritores em Ciências da Saúde

**EAGs:** Eventos adversos graves.

**ECR:** Ensaio clínico randomizado.

**DRE:** epilepsia resistente a medicamentos

**GRADE:** Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

**MD:** Diferença média.

**MeSH:** Medical Subject Headings.

**NICE:** National Institute for health and care Excellence.

**PCDT:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

**PUBMED:** Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contêm a MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

**RA:** Risco absoluto.

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

**RD:** Risk Difference ou diferença de risco, redução do risco absoluto.

**RoB:** Risk of Bias, ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.

**RR:** razão de risco ou risco relativo.

**RS:** Revisão sistemática.

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**ICER:** Incremental Cost Effectiveness Ratio

**QALY:** Quality-Adjusted Life Years

## INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico comum que afeta mais de 50 milhões de pessoas mundialmente<sup>1-3</sup>. Embora a maioria apresente bom prognóstico e controle satisfatório das convulsões com o uso de um único medicamento antiepilético, cerca de 30% dos casos não respondem adequadamente aos anticonvulsivantes (ASD), evoluindo para a epilepsia refratária, também conhecida como epilepsia resistente a medicamentos<sup>4-7</sup>. Esses pacientes têm um risco elevado de lesões e, na pior das hipóteses, morte súbita inesperada<sup>7</sup>, uma vez que a continuidade das convulsões afeta a qualidade de vida e o bem-estar social. As crises podem também acarretar consequências comportamentais, cognitivas e financeiras<sup>2,7,8</sup>.

A incidência de epilepsia é mais elevada nas faixas etárias extremas, como crianças e idosos. Em crianças, a resistência aos medicamentos é comum em casos de encefalopatia epilética e do neurodesenvolvimento, bem como em pacientes com início precoce de convulsões, múltiplos tipos de convulsões, anormalidades estruturais cerebrais, deficiência intelectual e comorbidades neurológicas ou somáticas<sup>9</sup>. A epilepsia refratária a medicamentos é definida como uma falha de dois ou mais regimes adequados de medicamentos antiepiléticos (AED), tolerados e usados apropriadamente, seja em monoterapia ou em combinação, na tentativa de controlar as convulsões.

O pilar do tratamento para epilepsia são os medicamentos anticonvulsivantes. Apesar da disponibilidade de mais de 20 ASDs nos últimos 25 anos para controle sintomático das crises epiléticas, aproximadamente um terço dos pacientes permanece sem controle adequado<sup>10</sup>. Novas abordagens terapêuticas estão em andamento e ditas promissoras<sup>5</sup>, como a oxcarbazepina, que é um análogo cetônico da carbamazepina, anticonvulsivante estabelecido,

e pode ser usada como um tratamento complementar para epilepsia resistente a medicamentos.

Quando a terapia medicamentosa não oferece controle eficaz em crianças que apresentam crises múltiplas e refratárias, outros métodos têm apresentado resultados positivos, como a dieta cetogênica<sup>11</sup>, a estimulação do nervo vago<sup>12</sup> e o uso de canabidiol<sup>13</sup>. No Brasil, o canabidiol está regulamentado por meio da Resolução do Conselho Federal de Medicina nº 2.113/2021 e é indicado para síndromes epiléticas refratárias ao tratamento convencional<sup>14</sup>.

O número crescente de opções terapêutica, aliado aos altos custos da epilepsia, promoveram a realização de avaliações econômicas na área.<sup>15</sup> Um estudo apontou que, entre os tratamentos não farmacológicos para crianças com epilepsia resistente a medicamentos, a dieta cetogênica não se mostrou custo-efetiva<sup>16</sup>.

A estimulação do nervo vago, por sua vez, demonstrou segurança e boa tolerabilidade. Os eventos adversos relacionados ao procedimento cirúrgico ou à própria estimulação indicam um perfil custo-efetivo e potencial economia para os sistemas de saúde. Dados sugerem que essa técnica pode reduzir o risco de morte súbita<sup>12</sup>. Entretanto, apesar da redução de convulsões e melhora na qualidade de vida relacionada à saúde, um estudo australiano identificou que procedimentos cirúrgicos, como a estimulação do nervo vago, são significativamente mais caros do que o tratamento médico contínuo, com um *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) de AU\$ 75.541 por QALY (Quality-Adjusted Life Years) para cirurgia de epilepsia em comparação ao tratamento clínico convencional<sup>17</sup>. Até o momento, não há evidências conclusivas sobre o custo-benefício dos tratamentos à base de *cannabis* para epilepsia pediátrica resistente a medicamentos<sup>18</sup>.

Em 2023, a Associação Brasileira de Neurologia Infantil publicou recomendações com o objetivo de estimular e expandir o uso da dieta cetogênica no Brasil, reforçando sua segurança e eficácia no tratamento da epilepsia farmacorresistente em crianças<sup>19</sup>.

## 1.2 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)<sup>20</sup>

A seguir, apresentam-se os códigos da CID-10 relevantes para a epilepsia e suas variantes, conforme estabelecido pela OMS<sup>20</sup>:

G40.0: Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

G40.1: Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples

G40.2: Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas

G40.3: Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas



G40.4: Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas

G40.5: Síndromes epiléticas especiais

G40.6: Crise de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)

G40.7: Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal

G40.8: Outras epilepsias

CID G40.9: Epilepsia, não especificada.

### **Registro da tecnologia na ANVISA<sup>21</sup>**

A oxcarbazepina é indicada para tratar crises parciais (convulsões simples, complexas e secundariamente generalizadas) e generalizadas tônico-clônicas. Pode ser administrada isoladamente (monoterapia) ou em combinação com outros medicamentos antiepiléticos. Em casos de epilepsia mais grave, pode ser necessária a combinação de dois ou mais medicamentos para o controle das crises.

Atualmente, há quatro registros ativos da oxcarbazepina na ANVISA, sob responsabilidade das indústrias farmacêuticas Sanofi Medley (registro nº 183260062), Torrent Brasil (105250079), Ranbaxy (123520211) e União Química (104971421), todos na forma genérica.

O uso desse medicamento é constante, sendo mais comumente disponível na forma de comprimidos revestidos de 300 mg e 600 mg. As doses de manutenção variam, entre 600 e 2.400 mg ao dia. Em situações excepcionais, a dose máxima pode chegar a 4.200 mg/dia. Também está disponível a apresentação em suspensão oral (60mg/ml), em frasco de 100 ml com seringa dosadora, fabricada pela União Química.

### **Estágio de incorporação ao SUS**

A oxcarbamazepina não consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)<sup>22</sup> e, por isso, não é disponibilizada para o tratamento de epilepsia refratária em crianças no Sistema único de Saúde (SUS). No entanto, a oxcarbamazepina está disponível na saúde suplementar, sendo amplamente acessível por meio de planos de saúde e farmácias privadas.

### **Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais**

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) para tratamento de epilepsia, elaborado pela CONITEC, não indicou a incorporação da oxcarbazepina, uma vez que o medicamento não apresentou vantagens terapêuticas em relação aos demais fármacos já disponíveis. Apenas um estudo demonstrou superioridade da oxcarbazepina em relação à fenitoína. Observou-se contudo, carência de estudos comparativos entre oxcarbazepina e carbamazepina, esta última considerada a primeira escolha no tratamento da epilepsia. No que se refere à incorporação da oxcarbazepina para epilepsia refratária em crianças, até o momento não há evidências de que o fármaco seja superior à atual primeira escolha para crises focais: a carbamazepina<sup>11</sup>.

## Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança da oxcarbazepina comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS, para tratamento da epilepsia refratária em crianças.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Para sua condução, foram seguidas as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*<sup>23</sup>. Como complemento, consultamos o protocolo proposto por Silva et al. (2019)<sup>24</sup> e o método do Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>25</sup>. A pesquisa foi realizada nas bases Medline/PubMed e Embase, utilizando termos associados à epilepsia refratária e à oxcarbazepina. A estratégia de busca foi estruturada com base nos elementos P, I, S da estrutura PICOS (População, Intervenção, Tipo de Estudo). Os termos foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos *Medical Subject Headings* (MeSH), garantindo ampla cobertura dos conceitos relevantes. Os termos principais e seus sinônimos foram combinados usando o operador booleano OR, enquanto o operador AND foi utilizado para integrar os diferentes elementos entre si. A estratégia de busca detalhada, incluindo os termos específicos e suas combinações, está disponível nos materiais suplementares.

A busca foi realizada no dia 17 de dezembro de 2024. Primeiramente, os artigos duplicados foram removidos com o auxílio do Mendeley *Reference Manager*, antes da leitura dos títulos e resumos. A triagem de títulos e resumos, assim como a leitura completa dos estudos potencialmente elegíveis, foi realizada por dois revisores independentes (LCN e ELL). As etapas de coleta e seleção bibliográfica, extração de dados e avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foram realizadas de forma independente por dois revisores (LCN e ELL). Conflitos durante a triagem e seleção dos estudos foram resolvidos por consenso entre os revisores, assegurando a integridade metodológica do processo e a qualidade do material produzido. Além disso, para garantir transparência e confiabilidade, todas as divergências foram registradas e discutidas detalhadamente até se alcançar uma concordância total, assegurando que as decisões fossem bem fundamentadas e refletissem os critérios pré-estabelecidos para a revisão.

## Questão clínica

A oxcarbazepina é eficaz e segura no tratamento da epilepsia resistente em crianças, quando comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS?

## Métodos de busca para identificação de estudos e critérios de elegibilidade

Foram incluídas revisões sistemáticas (RSs), publicadas o mais recentemente possível, que englobassem o maior número de ensaios clínicos randomizados (ECRs) disponíveis e que apresentassem meta-análises diretas ou indiretas de dados quantitativos, comparando a oxcarbazepina ao placebo e aos medicamentos disponíveis no SUS (ácido valpróico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital,

gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina) no tratamento da epilepsia refratária em crianças. Também foram incluídas revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, publicadas em qualquer idioma, nos últimos cinco anos.

Foram excluídos estudos com adolescentes e adultos; casos de epilepsia sem resistência a medicamentos; e publicações sem dados originais, tais como revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor, resumos de conferências, protocolos e comentários de especialistas, bem como estudos transversais, de coorte, caso-controle e experimentais com animais. Também foram excluídos aqueles que não ofereciam informações suficientes para avaliação da qualidade metodológica ou da aplicabilidade clínica dos resultados.

O quadro 1 apresenta as informações do PICOS, a partir do qual foi estruturada a questão clínica e os critérios de inclusão deste estudo.

**Quadro 1.** Estruturação da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICOS.

<b>População</b>	Crianças com epilepsia refratária (resistente a medicamentos), em uso de anticonvulsivantes
<b>Intervenção</b>	Oxcarbazepina
<b>Comparador</b>	Placebo e tratamento disponível no SUS (ácido valpróico/valproato de sódio, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etossuximida, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, primidona, topiramato e vigabatrina).
<b>Desfechos</b>	Primários: eficácia (redução dos episódios convulsivos) Secundários: segurança (eventos adversos graves, e taxas descontinuação do tratamento).
<b>Tipo de estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

Fonte: os autores.

## Extração e análise de dados e avaliação da qualidade metodológica da evidência

A coleta de dados foi realizada com um formulário padronizado no Microsoft Excel®, registrando informações como o número de estudos e participantes, medicamento avaliado e seus comparadores. Também foram extraídos dados como: título, autor, ano, tipo de documento, objetivo do estudo, desenho do estudo, resultados (mudanças em relação ao valor basal e efeitos adversos), conclusões, limitações e qualidade da evidência.

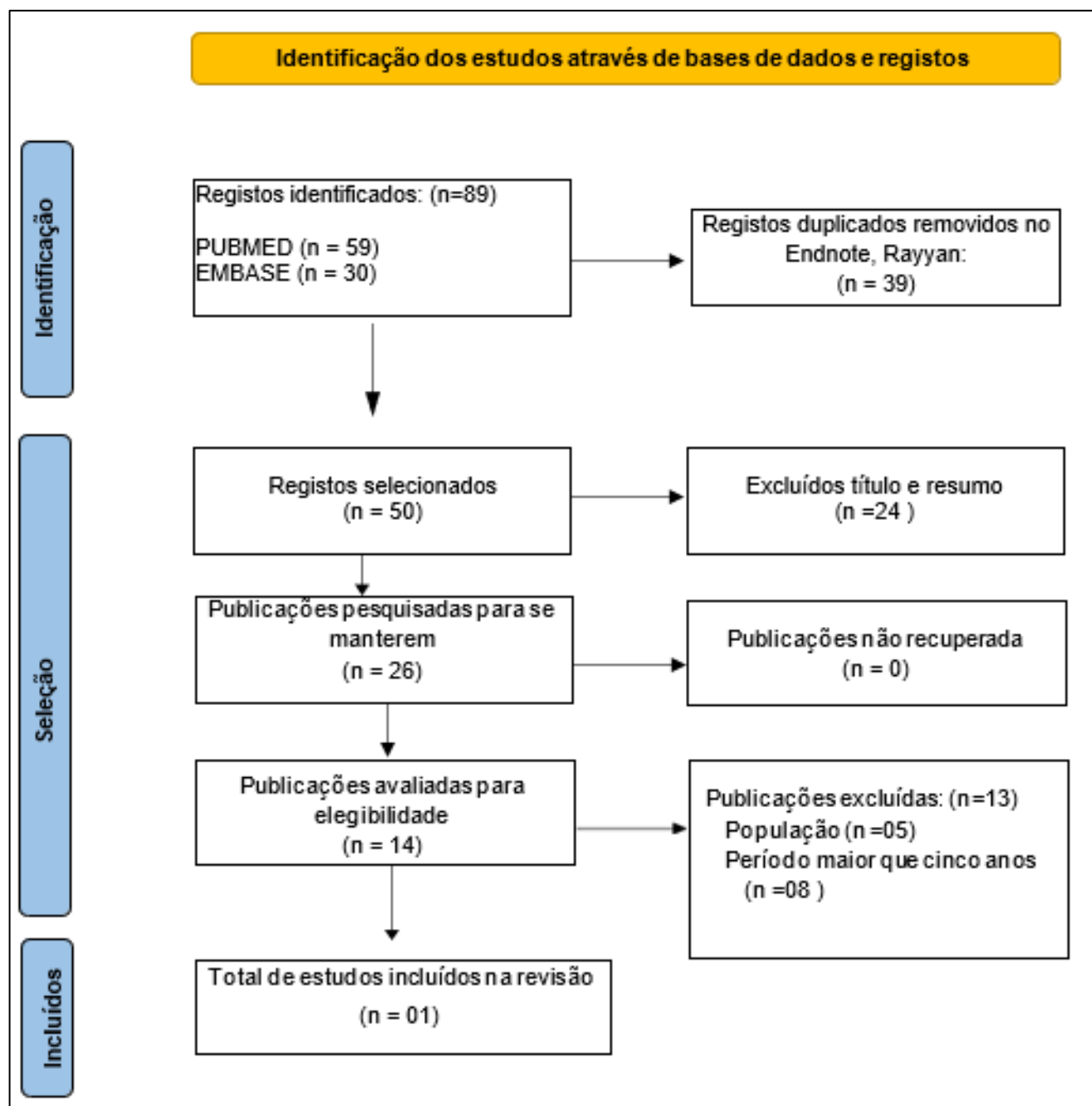
A qualidade metodológica das revisões incluídas foi avaliada com base na ferramenta AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)<sup>26</sup>. A avaliação considerou aspectos como: adequação dos métodos de pesquisa, clareza na formulação das questões, abrangência da estratégia de busca, processo de seleção e extração dos dados e análise dos potenciais vieses.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados 89 artigos. Após a remoção de 39 duplicatas, restaram 50 estudos para a triagem de títulos e resumos. Desses, 17 foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais

12 não atenderam aos critérios de elegibilidade (ver Apêndice II). Além disso, outras quatro duplicatas foram identificadas e excluídas nesta etapa. Apenas uma revisão sistemática com metanálise, conduzida por Zhang *et al.* (2022)<sup>27</sup>, atendeu aos critérios de inclusão, conforme detalhado na Figura 1.

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



Fonte: os autores.

O Quadro 2 apresenta o resumo analítico da RS<sup>27</sup> incluída. O resultado da avaliação da qualidade do estudo<sup>27</sup> está no Quadro 3.

O estudo<sup>27</sup> selecionado corresponde a uma revisão sistemática com meta-análise em rede, cujo objetivo foi comparar e classificar a eficácia e aceitabilidade de medicamentos anticonvulsivantes para tratamento adjuvante de crianças com crises focais de início resistentes a medicamentos. Um total de 14 estudos com 16 ECRs com 2.464 pacientes, com idades entre 1 mês e 18 anos, foram incluídos, envolvendo placebo e 10 medicamentos anticonvulsivantes ativos. Foram encontrados apenas os seguintes medicamentos: eslicarbazepina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, perampanel, topiramato, pregabalina e zonisamida.

### Quadro 2. Característica das revisões sistemáticas incluídas.

<b>Estudo</b>	Zhang et al. <sup>27</sup>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e aceitabilidade de anticonvulsivantes para tratamento adjuvante em crianças com convulsões de início focal resistentes a medicamentos.
<b>Métodos</b>	Foi realizada revisão sistêmica com metanálise em rede, a partir de buscas nas bases PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science e Google Scholar para identificar ensaios clínicos randomizados (RCTs) elegíveis publicados antes de 31 de maio de 2022. Foram incluídos estudos que avaliaram a eficácia e tolerabilidade de medicamentos anticonvulsivantes para crianças com convulsões de início focal resistentes a medicamentos. A eficácia e a segurança foram relatadas em termos de taxa de resposta e abandono, juntamente com eventos adversos graves, os resultados foram classificados por meio da <i>Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA)</i> .
<b>Conclusões</b>	De acordo com a superfície sob a curva de classificação cumulativa, lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina foram mais eficazes do que outros medicamentos anticonvulsivantes ativos em termos de taxa de resposta. Em relação à tolerabilidade, a oxcarbazepina teve maior probabilidade de levar ao abandono e o topiramato foi associado a maior ocorrência de efeitos colaterais.
<b>Limitações</b>	Todos os ensaios incluídos avaliaram tratamentos adjuvantes, o mecanismo de ação de anticonvulsivantes concomitantes e isso impediu a investigação das potenciais interações medicamentosas e combinações. A classificação de ensaios atribuídos como baixos ou pouco claros em relação à ocultação de alocação e geração de sequência por ter sido conduzidos há 20 anos. Por optar em utilizar o <i>SUCRA</i> não houve a possibilidade de avaliar nenhuma diferença estatisticamente significativa. A revisão reuniu várias dosagens em um único desfecho, impossibilitando a avaliação da eficácia específica de múltiplas dosagens de alguns anticonvulsivantes.
<b>Evidência</b>	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2) <sup>26</sup>

Fonte: Zhang et al.<sup>27</sup>, Shea et al.<sup>26</sup>.

### Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 <sup>26</sup>																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	

Zhang <i>et al.</i> <sup>27</sup>	S	S	S	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Avaliação de alta qualidade.
-----------------------------------	---	---	---	---	---	---	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------------------------------

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

**Fonte:** Zhang *et al.*<sup>27</sup>, Shea *et al.*<sup>26</sup>.

Todos os ensaios citados na revisão sistemática de Zhang *et al.*<sup>27</sup> relataram o desfecho primário de pacientes que atingiram uma redução de 50% no início das convulsões. Ademais, todos os medicamentos foram significativamente mais eficazes quando comparados ao placebo, exceto topiramato, acetato de eslicarbazepina e gabapentina.

A lamotrigina apresentou maior taxa de resposta (91,1%), seguida por levetiracetam (80,6%) e oxcarbazepina (74,8%). Entre os cinco medicamentos anticonvulsivantes, apenas o levetiracetam (OR 5,62, IC 95% 2,39–13,22,  $p < 0,001$ ) foi significativamente superior ao placebo, e a classificação *Surface Under the Cumulative Ranking Curve* (SUCRA) sugeriu que o levetiracetam (80,4%) teve a maior probabilidade de ficar em primeiro lugar entre esses medicamentos anticonvulsivantes ativos.<sup>27</sup>

Em termos de aceitabilidade, todos os ensaios relataram que o número de pacientes apresentou efeitos adversos. Quanto aos eventos adversos, topiramato (OR 4,11, IC 95% 1,74–9,7,  $p = 0,001$ ), oxcarbazepina (OR 2,42, IC 95% 1,32–4,43,  $p = 0,004$ ) e gabapentina (OR 1,99, IC 95% 1,03–3,82,  $p = 0,04$ ) apresentaram eventos adversos significativamente maior em comparação ao placebo. A lamotrigina (87,9%) apresentou menor ocorrência de eventos adversos. Não obstante, os pacientes tratados com oxcarbazepina levaram a uma taxa de abandono significativamente maior em relação ao topiramato (OR 9,06, IC 95% 1,43–57,38,  $p = 0,02$ ) e perampanel (OR 5,84, IC 95% 1,12–30,53,  $p = 0,04$ ).<sup>27</sup>

Em relação ao abandono decorrente de eventos adversos, a oxcarbazepina teve uma taxa de abandono significativamente maior em relação ao placebo (OR 4,77, IC 95% 1,32–17,28,  $p = 0,017$ ) e lacosamida (OR 6,9, IC 95% 1,05–45,29,  $p = 0,04$ ). A incidência de eventos adversos graves foi menor em topiramato (74,7%), lacosamida (67,5%) e perampanel (67,0%).<sup>27</sup>

Por fim, lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina demonstraram maior eficácia em termos de taxa de resposta, quando comparadas a outros anticonvulsivantes. Em relação à tolerabilidade, a oxcarbazepina esteve associada a maior taxa de descontinuação, enquanto o topiramato apresentou maior frequência efeitos colaterais.<sup>27</sup>

É importante considerar que, embora a oxcarbazepina tenha se mostrado eficaz na redução de convulsões de início focal, sua maior taxa de descontinuação por eventos adversos reforça a necessidade de monitoramento rigoroso em populações pediátricas. Em contextos como o do SUS, onde a disponibilidade de opções terapêuticas pode ser limitada, a relação entre eficácia e tolerabilidade deve ser cuidadosamente ponderada, de modo a evitar a introdução de medicamentos que possam comprometer a adesão ao tratamento em médio e longo prazo.

Outro aspecto relevante é a ausência da oxcarbazepina na RENAME e nos PCDTs do Ministério da Saúde. A evidência aqui sintetizada pode contribuir para futuras avaliações da CONITEC, especialmente em cenários de judicialização, nos quais familiares de crianças com epilepsia refratária frequentemente recorrem ao sistema judiciário para garantir acesso a terapias não



incorporadas. Assim, estudos como este podem fornecer subsídios técnicos para uma tomada de decisão mais transparente e baseada em evidências.

Vale destacar também que as comparações indiretas da meta-análise em rede incluída no estudo trazem limitações metodológicas, como a heterogeneidade das populações avaliadas, diferentes doses e durações de tratamento. Essas variáveis dificultam a generalização plena dos resultados para o contexto brasileiro. Ainda assim, os achados convergem com recomendações de sociedades internacionais de neurologia pediátrica, que reconhecem a oxcarbazepina como uma alternativa eficaz, porém com perfil de eventos adversos que exige cautela.

Do ponto de vista da pesquisa futura, seria desejável a realização de ensaios clínicos pragmáticos conduzidos em países de baixa e média renda, incluindo o Brasil, a fim de avaliar não apenas a eficácia clínica, mas também o custo-efetividade da oxcarbazepina em comparação a fármacos já disponíveis no SUS, como carbamazepina e valproato de sódio. Além disso, estudos de efetividade de mundo real poderiam explorar padrões de adesão, impacto em qualidade de vida e custos associados ao tratamento, complementando as evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados.

Entre as limitações desta revisão rápida, destaca-se a inclusão de apenas uma revisão sistemática com meta-análise em rede como fonte de evidências, o que restringe a robustez da síntese. A heterogeneidade entre os estudos primários, envolvendo diferentes esquemas terapêuticos, doses e populações, pode ter influenciado os resultados. Ademais, a ausência de estudos conduzidos no contexto brasileiro limita a extrapolação direta dos achados para a realidade do SUS. Por se tratar de uma revisão rápida, o processo de busca, seleção e análise foi simplificado, o que pode ter levado à exclusão de estudos potencialmente relevantes. Esses fatores devem ser considerados ao interpretar os resultados e ao utilizá-los para subsidiar decisões em saúde pública.

## CONCLUSÃO

Evidências de alta certeza sugerem que oxcarbazepina é superior à terapia padrão na redução de convulsões de início focal, com exceção da lamotrigina e do levetiracetam. No entanto, a oxcarbazepina apresenta maior taxa de abandono devido a eventos adversos.

## 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.

## 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Ziganshina LE, Abakumova T, Hoyle CHV. Gabapentin monotherapy for epilepsy: A review. *Int J Risk Saf Med.* setembro de 2023;34(3):243–86.
2. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* julho de 2020;72(3):606–38.
3. Bresnahan R, Atim-Oluk M, Marson AG. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane*

- Database Syst Rev [Internet]. 2020;2020(3). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632571008&from=export>.
4. Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine. *Drugs*. junho de 1992;43(6):873–88.
  5. Singh R, Chakravarty K, Baishya J, Goyal MK, Kharbanda P. Management of Refractory Epilepsy. *Int J Epilepsy*. abril de 2020;06(01):15–23.
  6. Łukawski K, Czuczwar SJ. Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. setembro de 2021;17(9):1075–90.
  7. Henning O, Lossius MI, Lima M, Mevåg M, Villagran A, Nakken KO, et al. Refractory epilepsy and nonadherence to drug treatment. *Epilepsia Open*. dezembro de 2019;4(4):618–23.
  8. Asadi-Pooya AA, Farazdaghi M. Definition of drug-resistant epilepsy: A reappraisal based on epilepsy types. *Acta Neurol Scand*. maio de 2022;145(5):627–32.
  9. Bartolini E, Ferrari AR, Lattanzi S, Pradella S, Zaccara G. Drug-resistant epilepsy at the age extremes: Disentangling the underlying etiology. *Epilepsy Behav*. julho de 2022;132:108739–108739.
  10. Golyala A, Kwan P. Drug development for refractory epilepsy: The past 25 years and beyond. *Seizure*. janeiro de 2017;44:147–56.
  11. Barros AS RA Moraes GL, Rubiatti AMM. Ketogenic Diet in the Treatment of Childhood Epilepsy – A Bibliographic Review. *Rev Med Saúde Brasília*. 2020;(2238–5339):90–101.
  12. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav*. novembro de 2018;88:2–10.
  13. Singh A, Madaan P, Bansal D. Update on Cannabidiol in Drug-Resistant Epilepsy. *Indian J Pediatr*. janeiro de 2025;92(1):61–9.
  14. Ministério da Saúde. Portaria conjunta no 17 de junho de 2018 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília; 2018 p. 1–84.
  15. Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, Gershuni O, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, et al. A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. *Epilepsia*. maio de 2017;58(5):706–26.
  16. Chan HY, Janssen LMM, Wijnen BFM, Hilgsmann M, Majoie MHJM, Evers SMAA. Economic evaluations of nonpharmacological treatments for drug-resistant epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. novembro de 2023;64(11):2861–77.
  17. Catchpool M, Dalziel K, Mahardya RTK, Harvey AS. Cost-effectiveness of epileptic surgery compared with medical treatment in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. agosto de 2019;97:253–9.
  18. Elliott J, van Katwyk S, McCoy B, Clifford T, Potter BK, Skidmore B, et al. Decision Models for Assessing the Cost Effectiveness of Treatments for Pediatric Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. outubro de 2019;37(10):1261–76.
  19. de Brito Sampaio LP, Henriques-Souza AM de M, Lin K, Neri L de CL, Inuzuka LM, Uchôa LI de L, et al. Ketogenic therapy in childhood and adolescence: recommendations of the Brazilian experts group. *Arq Neuropsiquiatr*. junho de 2023;81(06):597–606.
  20. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde \_ Décima Revisão (CID-10). EDUSP, organizador. São Paulo; 1995. 1–1200 p.
  21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Brasília: ANVISA;2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
  22. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Brasília: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf) ISBN 978-65-5993-710-3; 2024. 1 p.
  23. 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. *BMJ*. 29 de março de 2021;n71.
  24. Silva MT, Nunes E, Maia O. Resposta rápida na avaliação de tecnologias em saúde: um estudo Delphi para uma diretriz brasileira. 2018;1–7.
  25. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, Aromataris E, Munn Z. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBIM Evid Synth*. 2023 Mar 1;21(3):494–506.
  26. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 15 de dezembro de 2007;7(1):10.
  27. Zhang YJ, Lu XM, Li PW, Guo CA, Wan DJ. Oxcarbazepine versus Carbamazepine for the Treatment of Post-Stroke Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk Neurosurg*. 2022;32(2):176–84.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

## Estratégias de busca.

EMBASE	('drug resistant epilepsy':ab,ti OR 'refractory epileps*':ab,ti OR 'focal epilepsy':ab,ti OR 'intractable epileps*':ab,ti OR 'pharmacoresistant epilepsy':ab,ti OR 'intractable epilepsy':ab,ti OR 'medication resistant epilepsy':ab,ti OR 'refractory focal epilepsy':ab,ti OR 'refractory mesial temporal lobe epilepsy':ab,ti OR 'refractory status epilepticus':ab,ti) AND (oxcarbazepine:ab,ti OR trileptal:ab,ti OR timox:ab,ti) AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) <b>Resultados= 30</b>
PUBMED	((("Drug Resistant Epilepsy"[MeSH Terms] OR "Drug Resistant Epilepsy"[Title/Abstract] OR "refractory epileps*"[Title/Abstract] OR "Focal epilepsy"[Title/Abstract] OR "Epilepsy"[Title/Abstract] OR "intractable epileps*"[Title/Abstract] OR "pharmacoresistant epilepsy"[Title/Abstract] OR "intractable epilepsy"[Title/Abstract] OR "medication resistant epilepsy"[Title/Abstract] OR "refractory mesial temporal lobe epilepsy"[Title/Abstract] OR "refractory status epilepticus"[Title/Abstract]) AND ("Oxcarbazepine"[MeSH Terms] OR "Oxcarbazepine"[Title/Abstract] OR "Trileptal"[Title/Abstract] OR "Timox"[Title/Abstract])) AND (meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) <b>Resultados= 59</b>

Fonte: os autores.

## Lista dos estudos excluídos.

Autor/ano	Título do artigo	Razão da exclusão	Periódico
Zhang <i>et al.</i> (2024)	Efficacy and safety of add-on antiseizure medications for focal epilepsy: A network meta-analysis.	Outra população	Epilepsia Open
Kharel;Ojha ;Khanal (2022)	Levetiracetam versus Oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. doi: 10.1002/brb3.2779	Outra população	Brain Behav.
Willems <i>et al.</i> (2020)	Therapeutic Options for Patients with Refractory Status Epilepticus in Palliative Settings or with a Limitation of Life-Sustaining Therapies: A Systematic Review. doi: 10.1007/s40263-020-00747-z	Outra população	CNS Drugs
Bresnahan; Atim-Oluk; Marson (2020)	Oxcarbazepine add-on for drug-resistant focal epilepsy doi:10.1002/14651858.CD012433.pub2	Outra população	Cochrane Database Syst. Rev
Mohd-Tahir; Li (2018)	Meta-analyses of newer antiepileptic drugs as adjunct for treatment of focal epilepsy in children doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.007	Outra população	Epilepsy Res.
Zhuo <i>et al.</i> (2017)	Efficacy and Tolerability of Second and Third Generation Anti-epileptic Drugs in Refractory Epilepsy: A Network Meta-Analysis Doi: 10.1038/s41598-017-02525-2	Outro período	Sci Rep
Campos <i>et al.</i> (2016)	Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs in Patients with Focal Epilepsy: Systematic Review and Network Meta-analyses doi: 10.1002/phar.1855	Outro período	Pharmacotherapy
Castilho <i>et al.</i> (2016)	Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy doi: 10.1002/14651858.CD002028.pub2	Outro período	Cochrane Database Syst. Rev.
Bodalia <i>et al.</i> (2013)	Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. doi: 10.1111/bcp.12083	Outro período	British journal of clinical pharmacology
Arya; Glauser (2013)	Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. doi: 10.1007/s40263-013-0048-z	Outro período	CNS drugs
Zaccara <i>et al.</i> (2013)	Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine doi: 10.1016/j.seizure.2013.03.016	Outro período	Seizure
Costa <i>et al.</i> (2011)	Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03047.x	Outro período	Epilepsia

Saconato et al. (2009)	Oxcarbazepine for refractory epilepsy: Systematic review of the literature doi: 10.1590/S1516-31802009000300008	Outro período	Sao Paulo Med. J.
---------------------------	--	------------------	----------------------

**Fonte:** as citadas no quadro.

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

## CANABINOIDES VERSUS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NO MANEJO DA DOR CRÔNICA EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA

### CANNABINOIDS VERSUS MEDICATIONS AVAILABLE IN THE BRAZILIAN UNIFIED HEALTH SYSTEM FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN IN ADULTS: A RAPID REVIEW OF EVIDENCE ON EFFICACY AND SAFETY

Ellia Christinne de Lima **Franca**<sup>1</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>2</sup>, Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>3</sup>, Lílyan Oliveira **Silverio**<sup>4</sup>

1. Fonoaudióloga, doutora, 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, Goiás, Brasil, ellia.franca@goias.gov.br.
2. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
3. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
4. Cirurgiã-dentista, mestre, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, lilyan.silverio@goias.gov.br.

#### RESUMO

**Tecnologia:** Canabinoides. **Pergunta:** Os canabinoides apresentam maior eficácia e tolerabilidade em comparação com os medicamentos já disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), como opioides, antidepressivos e anticonvulsivantes, para o tratamento da dor crônica em adultos? **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança dos canabinoides em relação aos medicamentos disponíveis no SUS na diminuição da dor crônica em adultos. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas bases PubMed e EMBASE com o intuito de identificar revisões sistemáticas relevantes e atualizadas. A qualidade metodológica das revisões escolhidas foi analisada utilizando a ferramenta A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews version 2 (AMSTAR-2), o que garantiu a confiabilidade e robustez dos resultados. A pesquisa foi conduzida segundo um protocolo rigoroso de seleção e análise, assegurando a inclusão de estudos altamente relevantes para fundamentar conclusões embasadas em evidências científicas. **Resultados:** Duas revisões sistemáticas foram selecionadas por atenderem aos critérios de inclusão do estudo, fornecendo uma análise aprofundada sobre a eficácia e segurança. **Conclusão:** Os canabinoides mostraram eficácia comparável à dos opioides para o tratamento da dor crônica, sendo uma alternativa viável. Em termos de segurança, seu uso pode estar associado a menores taxas de descontinuação devido a eventos adversos, sugerindo maior tolerabilidade. No entanto, os canabinoides apresentaram maior incidência de efeitos colaterais, como tontura, sedação e náusea, quando comparados ao placebo, destacando a necessidade de uma avaliação criteriosa de riscos e benefícios para seu uso clínico. Além disso, medicamentos como anticonvulsivantes e antidepressivos não apresentaram resultados comparativos na literatura disponível.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dor Crônica; Canabinoides; Anticonvulsivantes; Opioides; Antidepressivos; Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Technology:** Cannabinoids. **Question:** Do cannabinoids demonstrate greater efficacy and tolerability compared to medications already available in the Brazilian Public Health System, such as opioids, antidepressants, and anticonvulsants, for the treatment of chronic pain in adults? **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of cannabinoids in relation to medications available in the SUS for reducing chronic pain in adults. **Methods:** A search was conducted in the PubMed and EMBASE databases to identify relevant and up-to-date systematic reviews. The methodological quality of the selected reviews was assessed using the A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews version 2 (AMSTAR-2), ensuring the reliability and robustness of the results. The research followed a rigorous protocol for selection and analysis, guaranteeing the inclusion of highly relevant studies to support evidence-based conclusions. **Results:** Two systematic reviews were selected for meeting the study's inclusion criteria, providing an in-depth analysis of efficacy and safety. **Conclusion:** Cannabinoids showed efficacy comparable to opioids for the treatment of chronic pain, representing a viable alternative. In terms of safety, their use may be associated with lower discontinuation rates due to adverse events, suggesting greater tolerability. However, cannabinoids presented a higher incidence of side effects such as dizziness, sedation, and nausea compared to placebo, highlighting the need for careful risk-benefit assessment for clinical use. Additionally, medications such as anticonvulsants and antidepressants did not present comparative results in the available literature.

**KEYWORDS:** Chronic Pain; Cannabinoids; Anticonvulsants; Opioids; Antidepressants; Systematic Review.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

**AHRQ:** *Agency for Healthcare Research and Quality*, um Guia de Métodos para revisões de eficácia e eficácia comparativa.

**AMSTAR-2:** Escala "A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2" para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

**CBD:** Canabidiol.

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

**DCNT:** Doenças Crônicas Não Transmissíveis.

**EAGs:** Eventos adversos graves.

**ECRs:** Ensaios clínicos randomizados.

**EVA:** Escala Visual Analógica

**IQR:** Intervalo interquartil.

**IMC:** Índice de massa corporal.

**IASP:** *International Association for the Study of Pain*, sociedade científica internacional que promove pesquisas, educação e políticas para a compreensão, prevenção e tratamento da dor.

**IC:** intervalo de confiança.

**IQR:** intervalo interquartil.

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a



qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

**PCDT:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

**PUBMED:** Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a **MEDLINE:** *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

**NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence*, órgão público executivo não departamental, na Inglaterra, do Departamento de Saúde e Assistência Social, que publica diretrizes.

**NMA:** *network meta-analysis*, metanálise em rede

**OR:** *Odds Ratio*, razão de chances.

**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

**RoB:** *Risk of Bias*, ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.

**RR:** razão de risco ou risco relativo.

**RSs:** Revisões sistemáticas.

**SF-36:** *The Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey*, instrumento de avaliação contendo questionário de 36 itens sobre a saúde do paciente.

**SOE:** *Strength of evidence*, força de um conjunto de evidências ao avaliar intervenções de saúde.

**SUS:** Sistema Único de Saúde.

**THC:** Tetrahidrocanabinol.

## INTRODUÇÃO

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define a dor como aguda ou crônica<sup>1</sup>. Esta última é caracterizada por duração superior a três meses, independentemente de sua recorrência, intensidade, ou dos impactos funcionais e psicossociais<sup>1,2,3,4</sup>. A dor crônica pode resultar de distúrbios que acometem o sistema nervoso periférico e o central, com origens metabólicas (como a neuropatia diabética), neurodegenerativas, vasculares, autoimunes, neoplásicas, traumáticas, infecciosas, tóxicas ou hereditárias. Também pode estar presente em quadros neurológicos de etiologia desconhecida, como nas neuropatias idiopáticas<sup>1,2,3</sup>.

A dor crônica se destaca entre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), ocasionando importantes limitações funcionais, impacto negativo na qualidade de vida e custos significativos para os sistemas de saúde<sup>2,3</sup>. No Brasil, acomete cerca de 40% da população adulta e idosa, com maior prevalência entre mulheres e variações regionais; a dor lombar é o tipo mais comum<sup>5</sup>. Segundo estudo online com mais de 25 mil brasileiros, dois terços relataram sofrer de dor crônica<sup>6</sup>.

O tratamento dessa condição é difícil e complexo, pois as medicações indicadas como primeira linha costumam oferecer apenas alívio parcial em muitos casos. Por isso, o manejo requer abordagem multidisciplinar, com terapias farmacológicas e não farmacológicas, que promovam alívio da redução dor, melhora funcional e qualidade de vida<sup>1,3</sup>.

O tratamento não medicamentoso, conforme orienta o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>3</sup>, envolve abordagens que abrangem aspectos educacionais, físicos, emocionais e comportamentais. Dentre elas, destacam-se: programas educativos, exercícios físicos, cinesioterapia, agulhamento seco, avaliação isquêmica de pontos gatilho, terapia manual, acupuntura, terapia cognitivo-comportamental e cuidados paliativos. Tais intervenções

favorecem a autonomia do paciente em relação à sua condição, estimulando sua participação ativa no processo terapêutico<sup>3</sup>.

Na terapia medicamentosa, é essencial considerar a natureza da dor, sendo comum a combinação de diferentes classes de fármacos para um controle mais eficaz. A administração simultânea permite uma ação sinérgica, potencializando os efeitos terapêuticos e possibilitando o uso de doses menores, o que reduz o risco de eventos adversos<sup>3</sup>. Evidências de qualidade alta ou moderada respaldam o uso inicial de gabapentina, pregabalina, inibidores da captação de serotonina e noradrenalina, além de antidepressivos tricíclicos<sup>1,3</sup>. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) orienta o uso dos medicamentos disponíveis no SUS, como antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina), anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina) e opioides (codeína, morfina, metadona), conforme diretrizes nacionais que consideram a eficácia, segurança e custo-efetividade<sup>3,7</sup>.

A preferência inicial no tratamento medicamentoso é pelos antidepressivos tricíclicos<sup>1,3,7</sup>. Caso não haja melhora, antiepilépticos tradicionais, como a gabapentina e opioides (morfina)<sup>1</sup> podem ser adicionados<sup>3</sup>.

Para pacientes com fibromialgia ou dor neuropática persistente e resistente a tratamentos convencionais, cerca de 15% dos casos de dor crônica, que frequentemente precisam de altas doses de analgésicos por longos períodos e apresentam efeitos adversos como náuseas, sonolência, alterações de humor e fadiga, a cannabis pode oferecer uma alternativa com potencial para reduzir o uso de recursos médicos e gerar benefícios econômicos<sup>8</sup>. Guias clínicos internacionais, como o do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>8</sup>, no Reino Unido não recomendam canabidiol para tratamento da dor crônica, devido ao seu alto custo.

## Objetivo

Avaliar a eficácia e a segurança de medicamentos à base de canabinoides em comparação a analgésicos opioides disponíveis no SUS para o tratamento de dor crônica em adultos.

## MÉTODOS

Trata-se de revisão rápida de evidências científicas, para subsidiar decisões informadas em políticas e práticas de saúde. A revisão de revisões sistemáticas seguiu o protocolo de Silva *et al.*<sup>9</sup>, o método proposto pelo Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>10,11</sup> e a declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*), versão 2020<sup>12</sup>. Todas as etapas de coleta e seleção bibliográfica, extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram realizadas de forma independente por dois revisores (ECLF e MHFN). As discordâncias em qualquer etapa foram resolvidas por discussão e consenso entre os revisores, garantindo a qualidade metodológica do processo e do material produzido.

## Questão Clínica, PICOS e critérios de elegibilidade

Os canabinoides são mais eficazes e melhor tolerados do que os medicamentos atualmente incorporados ao SUS para tratamento da dor crônica em adultos?

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

<b>P</b>	Indivíduos com dor crônica (persistente ou recorrente com duração superior a três meses).
<b>I</b>	Canabinoides (Tetrahydrocannabinol-THC e Canabidiol-CBD).
<b>C</b>	Medicamentos disponíveis no SUS (Antidepressivos – amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina; anticonvulsivantes – fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina; opioides – codeína, morfina, metadona) ou placebo.
<b>O</b>	Eficácia (redução da dor, melhora da qualidade de vida), segurança (tolerabilidade aos medicamentos, taxa de abandono de tratamento devido a efeitos colaterais, descontinuação devido a eventos adver-sos: agitação, comprometimento da memória, abuso, dissociação, psicose aguda, sedação, tontura, boca seca, aumento do apetite, sonolência, confusão e náusea), descontinuação devido à inefetivi-dade terapêutica, morte relacionada a eventos adversos, outros.
<b>S</b>	Revisões sistemáticas (RSs) com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

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

**Fonte:** os autores.

## Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão consideraram: RSs publicadas o mais recentemente possível, que englobassem o maior número de ECRs disponíveis e incluíssem meta-análises diretas ou indiretas com dados quantitativos, comparando canabinoides com placebo e com medicamento disponíveis no SUS (antidepressivos: amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina; anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, gabapentina; opioides: codeína, morfina, metadona). Também foram incluídos ECRs publicados após a última busca da revisão sistemática mais recente, a fim de captar novas evidências relevantes e garantir uma compreensão abrangente e atualizada do tema. Foram excluídos resumos de conferências, editoriais, protocolos, comentários de especialistas, estudos transversais, de coorte, caso-controle, com animais, ou com relatos inconsistentes dos resultados dos ensaios clínicos.

## Definição da estratégia e realização da busca

A estratégia de busca foi elaborada com os elementos P, I e S da estratégia PICOS. Para cada elemento foram selecionados termos e seus sinônimos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos Medical Subject Headings (MeSH). Dentro de cada elemento, o operador booleano OR combinou os termos principais e seus sinônimos. O operador AND combinou cada elemento entre si. As estratégias de busca estão disponíveis nos apêndices.

Realizou-se uma busca bibliográfica nas bases de dados EMBASE e PubMed. As estratégias de busca e seus respectivos resultados estão detalhados no Quadro 2.

## Quadro 2. Estratégias de busca e bases utilizadas.

EMBASE	Resultados
'chronic pain' AND ('cannabinoids' OR 'cannabinoid'/exp OR 'cannabinoid' OR 'dronabinol' OR 'receptors, cannabinoid' OR 'cannabinoid receptor'/exp OR 'cannabinoid receptor' OR 'cannabidiol') AND ('systematic review'/syn OR 'meta-analysis'/syn) AND [embase]/lim	289
PUBMED	Resultados
((("Chronic Pain"[Title/Abstract] OR "Chronic Pain"[MeSH Terms]) AND ("Cannabinoids"[Title/Abstract] OR "Cannabidiol"[Title/Abstract] OR "Cannabinol"[Title/Abstract] OR "receptors, cannabinoid"[MeSH Terms]) AND ("sistematic review"[Title/Abstract] OR "Meta Analysis"[Publication Type])) AND ((meta-analysis [Filter] OR review [Filter]) AND (humans [Filter]))	25

Fonte: os autores.

## Seleção das evidências e análise dos dados

A busca inicial identificou 314 estudos. Após a remoção de duplicatas e a triagem por títulos e resumos, 17 estudos foram selecionados para leitura completa. Destes, dois atenderam aos critérios de inclusão e foram mantidos na análise. A exclusão de duplicatas foi realizada por meio do aplicativo Mendeley<sup>13</sup>, enquanto a seleção dos estudos foi feita com o auxílio do Rayyan<sup>14</sup>. A extração de dados ocorreu em formulário padrão no Microsoft Excel® online<sup>15</sup>, incluindo informações sobre: título, autor, ano, país, tipo de documento, objetivo, instrumento de pontuação, delineamento do estudo, número de participantes, idade, sexo, intervenção (dose e duração), comparador (tratamento padrão), tempo de seguimento, resultados (mudanças em relação à linha de base, efeitos adversos) e comorbidades.

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2<sup>16</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Quadro 3** apresenta o resumo analítico das revisões sistemáticas incluídas. Os resultados da avaliação da qualidade metodológica estão disponíveis no **Quadro 4**.

## Quadro 3. Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Jeddi et al. <sup>17</sup>
Objetivo	Analisar os benefícios e os riscos do uso de opioides e cannabis para fins médicos no tratamento da dor crônica não oncológica.
Métodos	Foram incluídos 90 ECRs, envolvendo 22.028 participantes com dor crônica não oncológica há pelo menos 3 meses, randomizados para receber algum tipo de cannabis terapêutica, opioide ou placebo, com acompanhamento de no mínimo 4 semanas. As principais medidas de desfecho avaliadas foram: Escala Visual Analógica (EVA), Escala

	Numérica de Avaliação para intensidade da dor e qualidade do sono e Formulário breve-36 (SF-36) para avaliar funcionamento físico, emocional, social e capacidade funcional. A qualidade das evidências foi avaliada com a ferramenta GRADE e o risco de viés com RoB 1.0 (Cochrane). As estimativas diretas para comparações relatadas por dois ou mais estudos foram calculadas pela diferença padronizada de médias (SMD) e seu intervalo de credibilidade de 95% (IC95%). As meta-análises pareadas foram realizadas com modelos de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird.
<b>Conclusões</b>	Evidências de baixa qualidade sugerem que há pouca ou nenhuma diferença entre o uso de cannabis e opioides no alívio da dor (SMD = 0,23 cm em uma VAS de 10 cm, [-0,06 a 0,53] IC 95%) e na qualidade do sono (SMD = 0,49 mm em uma VAS de 100 mm, [-4,72 a 5,59] IC 95%); evidências de qualidade moderada indicam que os opioides proporcionam pequenas melhorias na dor, na função física e na qualidade do sono em comparação ao placebo; evidências de baixa a moderada qualidade também apontam efeitos semelhantes da cannabis em comparação ao placebo. Nenhuma das substâncias foi mais eficaz do que o placebo no desempenho funcional, social ou emocional (evidências de qualidade alta a moderada). Evidências de qualidade moderada mostram que existe pouca ou nenhuma diferença entre a cannabis e os opioides quanto à função física, com SMD de 47 na pontuação do componente físico resumido do SF-36 [-1,97 a 2,99] IC 95%. Além disso, a cannabis resultou em menos interrupções devido a eventos adversos do que os opioides (OR = 0,55 [0,36 a 0,83] IC 95%). Dessa forma, a cannabis para uso medicinal pode ser igualmente eficaz e ocasionar menos interrupções em comparação aos opioides para dor crônica não oncológica.
<b>Limitações</b>	Nenhum dos 24 ECRs incluídos na revisão utilizou formas inaladas de cannabis. A maior parte dos dados vem de evidências indiretas e apenas um estudo fez uma comparação direta entre as duas intervenções para dor crônica, o que dificulta a generalização dos resultados.
<b>Evidência</b>	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2) <sup>16</sup>
<b>Estudo</b>	<b>Chou et al.</b> <sup>18</sup>
<b>Objetivo</b>	Atualizar as evidências sobre os benefícios e riscos dos canabinoides e outros compostos vegetais no tratamento de dores subagudas e crônicas em adultos e adolescentes, utilizando uma abordagem de revisão sistemática contínua.
<b>Métodos</b>	Foram incluídos dois ECRs com amostras de 115 e 15 participantes e dois estudos observacionais com um total de 2.071 participantes. Nenhum dos estudos abordou dor subaguda, adolescentes ou avaliação do Kratom. Um dos ECRs comparou produtos com diferentes proporções de THC e CBD (altas e baixas) em relação ao placebo; o outro ECR, além de pequeno, apresentou limitações metodológicas. Desde o início da revisão viva, foram identificados 5.228 resumos, entre os quais 23 ECRs (n=2.035) e 10 observacionais (n=15.840) investigaram diferentes tipos de canabinoides. A maioria dos estudos era de curto prazo, com 58% deles incluindo pacientes com dor neuropática. O risco de viés foi avaliado de acordo com o Guia de Métodos para Revisões de Eficácia e Eficácia Comparativa da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), com critérios específicos aplicados para ensaios clínicos randomizados e estudos

	observacionais. Meta-análises foram realizadas usando modelo de efeitos aleatórios (método de verossimilhança de perfil) e análise da heterogeneidade estatística pelo índice $I^2$ .
<b>Conclusões</b>	Evidências de força baixa a moderada indicam pequenas melhorias na dor e aumento de moderado a grande em eventos adversos (tontura, sedação e náusea) associados ao uso de canabinoides e produtos sintéticos com altas e similares proporções de THC e CBD, em comparação com o placebo, durante tratamentos de curto prazo (1 e 6 meses) em adultos com dor crônica. As evidências para produtos com baixas proporções de THC e CBD, cannabis de planta inteira e outras comparações foram indisponíveis ou insuficientes para conclusões.
<b>Limitações</b>	Restrições no fornecimento de estimativas robustas e confiáveis dos efeitos devido ao tamanho reduzido das amostras ou à quantidade inadequada de estudos; insuficiência de evidências para dor subaguda e adolescentes, para estudos sobre produtos derivados de cannabis com alto teor de THC e CBD e com baixo teor de THC e CBD (CBD tópico); comparações reduzidas com outras intervenções ativas ou diferentes produtos de cannabis e compostos de origem vegetal (kratom). Inconsistência nos relatórios sobre resultados importantes, como: dosagem, resposta à dor, função geral ou deficiência, impacto no uso de opioides e efeitos adversos de longo prazo (dependência, psicose e déficits cognitivos). A generalização restrita dos resultados em contextos específicos devido à indisponibilidade ou à baixa precisão na oferta dos produtos de cannabis. Essas restrições comprometem tanto a estabilidade quanto a aplicabilidade dos achados.
<b>Evidência</b>	Resultados com confiabilidade alta (conforme AMSTAR-2) <sup>16</sup>

Fonte: os autores.

#### Quadro 4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos (AMSTAR-2)<sup>16</sup>.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 <sup>16</sup>																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Jeddi et al. <sup>17</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Chou et al. <sup>18</sup>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Alta

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

Fonte: os autores.

O estudo de Jeddi et al.<sup>17</sup> é uma revisão sistemática classificada como de alta qualidade (ou alta confiabilidade) conforme a avaliação pela ferramenta AMSTAR-2. Incluiu 90 ECRs totalizando 22.028 participantes, que avaliaram o uso de diferentes tipos de cannabis medicinal e opioides comparados entre si ou com placebo no tratamento da dor crônica não oncológica. Entre os estudos, 66 compararam opioides a placebo, 23 compararam cannabis medicinal a placebo, e um avaliou a nabilona versus di-hidrocodeína. Dos estudos incluídos, 29 recrutaram pacientes com dor neuropática, 60 com dor não neuropática e um com dor mista. O tempo médio de tratamento foi igual ou superior a quatro semanas. A idade média dos participantes foi de 56 anos (intervalo interquartil [IQR] 50–62), com 58% de mulheres. A duração média da dor foi de



8,1 anos (IQR 5,0–12,7), e a pontuação média de dor no recrutamento foi de 6,05 (IQR 4,65–6,90).

O risco de viés dos ECRs foi avaliado por meio da ferramenta RoB 1.0, da Colaboração Cochrane, e a certeza da evidência foi mensurada com instrumento GRADE para todos os desfechos e estimativas de efeito da meta-análise em rede (NMA). Os instrumentos mais utilizados foram a Escala Visual Analógica (VAS) e a Escala Numérica de Avaliação para medir a intensidade da dor e a qualidade do sono, além do Formulário Breve de 36 Itens (SF-36), utilizado para avaliar alívio da dor, funcionamento físico e emocional, capacidade funcional, desempenho social e qualidade do sono.

Os desfechos de eficácia analisados na RS incluíram a redução da dor (desfecho primário), medida pela VAS e pela Escala Numérica, e qualidade de vida (desfecho secundário), avaliada pelo SF-36 em aspectos de funcionamento físico, emocional, social e capacidade funcional. Para uniformizar os resultados, os diferentes instrumentos foram convertidos para escalas comuns, com redimensionamento de médias e desvios-padrão: alívio da dor em VAS de 10 cm; funcionamento físico e emocional nos componentes físico e mental do SF-36 (100 pontos); desempenho de papel (limitações físicas) em uma subescala de 100 pontos; desempenho social em subescala de 100 pontos; e qualidade do sono em VAS de 100 mm.

Os desfechos de segurança (aceitabilidade do tratamento) incluíram a taxa de descontinuação por qualquer motivo, avaliada pela proporção de pacientes que interromperam o tratamento, e a taxa de abandono por efeitos adversos, correspondente à proporção de participantes que pararam o uso devido a eventos colaterais relacionados aos canabinoides ou opioides.

A análise indicou que, com evidência de certeza moderada, os opioides proporcionam pequenas melhorias na dor, no funcionamento físico e na qualidade do sono, em comparação ao placebo. Para os canabinoides, a certeza da evidência variou de baixa a moderada, com efeitos semelhantes aos observados para os opioides. Ambos os tratamentos mostraram-se ineficazes para melhorar o funcionamento social ou emocional, com evidência de certeza de moderada a alta.

Os Canabinoides apresentaram menor probabilidade de descontinuação devido a efeitos adversos em comparação aos opioides (OR= 0,55 [0,36 a 0,83] IC 95%), sugerindo maior tolerabilidade. Os efeitos adversos relacionados aos opioides incluíram sintomas psicológicos, sedação, boca seca e potencial de abuso, enquanto os canabinoides, embora associados a menos eventos severos, apresentaram boca seca, aumento do apetite e confusão como efeitos comuns.

Em relação ao alívio da dor, os opioides apresentaram maior efeito na redução da dor (SMD= -0,83 na VAS de 10 cm [0,97 a -0,70] IC 95%), enquanto os canabinoides apresentaram SMD= -0,60 [-0,87 a -0,33] IC 95%. Quanto à qualidade do sono, a diferença entre canabinoides e opioides foi de SMD=0,49 em VAS de 100 mm [-4,72 a 5,59] IC 95%, com alta certeza de evidência.

A revisão sistemática de Chou *et al.*<sup>18</sup> também foi classificada como de alta qualidade (ou alta confiabilidade) na avaliação pelo AMSTAR-2. Em sua atualização anual, foram incluídos dois novos ECRs com amostras de 115 e 15 participantes, respectivamente, além de dois estudos

observacionais com um total de 2.071 indivíduos. Um dos ECRs comparou produtos com diferentes proporções (alta e baixa) de THC e CBD versus placebo; o outro apresentava limitações metodológicas, além de contar com uma amostra reduzida. Os comparadores foram placebo ou tratamento usual. Desde o início da revisão viva, foram identificados 5.228 resumos, dos quais, 23 ECRs (n=2.035) e 10 estudos observacionais (n=15.840) avaliaram diferentes canabinoides. A maioria dos estudos teve curta duração, e 58% incluíram pacientes com dor neuropática.

O risco de viés dos estudos individuais, bem como a força do conjunto de evidências, foi avaliado segundo os métodos descritos no Guia de Métodos para revisões de eficácia e eficácia comparativa da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)<sup>11</sup>, com critérios específicos para ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

As meta-análises foram conduzidas utilizando um modelo de efeitos aleatórios baseado no método de verossimilhança de perfil, e a heterogeneidade estatística foi avaliada pelo índice  $I^2$ . O viés de publicação foi analisado por meio de gráficos de funil na presença de oito ou mais estudos incluídos na meta-análise, e análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar o impacto do risco de viés dos estudos. O período de tratamento variou de 4 semanas a menos de 6 meses. A idade média dos participantes foi de 54 anos [IQR 52–65], 52% eram mulheres e a pontuação média inicial de dor no recrutamento foi de 6,7 [IQR 4,0–8,67].

Os desfechos de eficácia incluídos na RS abrangeram: medidas de dor e de função física ou geral (desfechos primários); qualidade de vida, saúde mental (ansiedade e depressão), sono (desfechos secundários); além de eventos adversos graves, como náusea, tontura, sedação, psicose, transtorno de uso de cannabis e déficits cognitivos, que levaram à retirada dos estudos.

O spray oral de THC e CBD, em proporções comparáveis, foi associado a uma leve redução na gravidade da dor (7 ECRs, n=632, escala de 0 a 10, MD= -0,54 [-0,95 a -0,19] IC95%,  $I^2=39\%$ ; SOE=moderado) e uma pequena diminuição na função geral (6 ECRs, n=616, escala de 0 a 10, MD= -0,42 [-0,73 a -0,16] IC95%,  $I^2=32\%$ ; SOE= moderado), em comparação ao placebo. Não houve impacto nas taxas de abandono devido a eventos adversos. Entretanto, observou-se um aumento significativo no risco de tontura e sedação, além de um aumento moderado no risco de náusea (tontura: 6 ECRs, n=866, 31,0% vs. 8,0%, RR=3,57 [2,42 a 5,60] IC 95%,  $I^2=0\%$ ; sedação: 6 ECRs, n=866, 8,0% vs. 1,2%, RR=5,04, [2,10 a 11,89] IC 95%,  $I^2=0\%$ ; náusea: 6 ECRs, n=866, 13,9% vs. 7,5%, RR=1,79 [1,19 a 2,77] IC 95%,  $I^2=0\%$ ).

Produtos sintéticos com alta proporção de THC em relação ao CBD resultaram em uma leve melhora na dor, um aumento moderado na sedação e um risco acentuado de náusea após a inclusão de um novo ECR (dor: 7 ECRs, n=448, escala de 0 a 10, MD= -0,95 [-1,81 a -0,25] IC 95%,  $I^2=60\%$ ; sedação: 4 ECRs, n=386, 19,5% vs. 11,5%, RR= 1,60 [1,01 a 2,95] IC95%,  $I^2=8\%$ ; náusea: 3 ECRs, n=353, 11,1% vs. 5,2%, RR= 2,22 [0,90 a 5,05] IC95%;  $I^2=0\%$ ). As evidências indicaram risco moderado de aumento de tontura (3 ECRs, n=353, 28,9% vs. 11,0%, RR= 2,52 [1,20 a 4,82] IC95%,  $I^2=41\%$ ).

Produtos extraídos de plantas inteiras com alta proporção de THC em relação ao CBD (oral) foram associados a um grande aumento no risco de retirada do estudo devido a eventos adversos (1 RCT, 13,9% vs. 5,7%, RR=3,12 [1,54 a 6,33] IC95%) e de tontura (1 RCT, 62,2% vs.

7,5%, RR=8,34 [4,53 a 15,34] IC95%); os resultados que avaliaram o benefício foram insuficientes ou não relatados.

Evidências sobre o uso de cannabis de planta inteira, CBD tópico ou oral, produtos com baixa proporção de THC em relação ao CBD (incluindo dois novos ECRs), outros canabinoides, comparações com tratamentos não relacionados à cannabis ou entre produtos de cannabis, e impacto no uso de opioides permanecem insuficientes. Não foram encontradas evidências sobre danos graves, como psicose, transtorno por uso de cannabis e efeitos cognitivos.

Indivíduos com dor neuropática crônica podem experimentar pequenas melhorias de curto prazo na dor com alguns produtos de cannabis, embora os resultados a médio ou longo prazo ainda sejam incertos. A melhora na intensidade da dor foi pequena em produtos com alta proporção de THC em relação ao CBD, sem evidências suficientes para avaliar a resposta à dor ( $\geq 30\%$  de melhoria). Em comparação com placebo, esses produtos resultaram em maior risco de eventos adversos, como tontura, náusea e sedação, além de estarem associados a uma maior taxa de abandono do estudo devido a eventos adversos.

As evidências disponíveis foram insuficientes para permitir conclusões definitivas sobre produtos com baixa proporção de THC em relação ao CBD, cannabis de planta inteira e outras comparações, como o Kratom, além de resultados e compostos derivados de plantas.

Apesar do estudo de Chou *et al.*<sup>18</sup> apresentar evidências de força baixa a moderada que sugerem pequenas melhorias na dor (principalmente neuropática) e aumentos moderados a grandes em eventos adversos comuns (tontura, sedação, náusea) com o uso de canabinoides extraídos e produtos sintéticos de alta proporção de THC em relação ao CBD, comparados ao placebo durante tratamento de curto prazo (1 a 6 meses) em adultos com dor crônica<sup>7</sup>, o estudo de Jeddi *et al.*<sup>17</sup> traz evidências, também de certeza baixa a moderada, entretanto, sugere que a cannabis para uso medicinal pode proporcionar pequenas melhorias na dor, função física e sono em comparação com opioides (terapia padrão), e menos interrupções devido a eventos adversos.

Em geral, as revisões incluídas não apresentaram comparações diretas entre canabinoides e medicamentos antidepressivos ou anticonvulsivantes, conforme proposto pela questão de pesquisa. Desse modo, as análises ficaram restritas às comparações entre canabinoides, opioides e placebo, limitando o escopo dos achados e a possibilidade de conclusões abrangentes sobre a eficácia dos canabinoides em relação a outras terapias disponíveis no SUS.

Essa limitação destaca uma importante lacuna na literatura, indicando a necessidade de estudos futuros que avaliem a eficácia e a tolerabilidade dos canabinoides em comparação a antidepressivos e anticonvulsivantes. Assim, os resultados fornecem apenas uma visão parcial do potencial terapêutico dos canabinoides no manejo da dor crônica em comparação aos medicamentos disponíveis no SUS.

## CONCLUSÃO

Os canabinoides demonstram eficácia semelhante à terapia padrão com opioides no alívio da dor crônica, posicionando-se como uma alternativa potencialmente viável e eficaz. Em termos de segurança e tolerabilidade, os estudos sugerem que o uso está associado a menores taxas

de interrupção do tratamento por eventos adversos, o que indica maior aceitação em relação aos opioides.

No entanto, em comparação ao placebo, os canabinoides apresentam maior incidência de efeitos adversos, como tontura, sedação e náusea, o que ressalta a importância de uma análise cuidadosa da relação risco-benefício antes de sua aplicação clínica. Avaliar esses fatores é essencial para definir a segurança e a aplicabilidade dos canabinoides em diferentes contextos terapêuticos.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. Vol. 160, Pain. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 53–9.
2. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2012. p. 1–26.
3. Saúde M da. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2024. p. 1–33.
4. Barakji J, Korang SK, Feinberg J, Maagaard M, Mathiesen O, Gluud C, et al. Cannabinoids versus placebo for pain: A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. PLoS One. 2023 Jan 1;18(1 January).
5. Aguiar DP, Souza CP de Q, Barbosa WJM, Santos-Júnior FFU, Oliveira AS de. Prevalence of chronic pain in Brazil: systematic review. Brazilian J Pain. 2021; Carvalho RC de, Maglioni CB, Machado GB, Araújo JE de, Silva JRT da, Silva ML da. Prevalence and characteristics of chronic pain in Brazil: a national internet-based survey study. Brazilian J Pain. 2018;1(4).
7. CONITEC. Recomendações da Conitec. Brasília: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; 2024. p. 139–40.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Cannabis-based medicinal products. Cannabis-based medicinal products [B] Evidence review for chronic pain NICE guideline NG144 Evidence review underpinning recommendations 1.2.1 to 1.2.3 in the NICE guideline. NICE guideline NG144; 2019.
9. Silva MT, Silva EN, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. BMC Med Res Methodol. 2018 Jun 8;18(1):51.
10. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI Joanna Briggs Institute; 2024.
11. 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 9;20(4):944–9.
12. 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. BMJ. 2021;372.
13. Mendeley. Mendeley Reference Manager. Philadelphia: Elsevier; 2024.
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
15. Microsoft Corporation. Office 365: Microsoft Excel®. Redmond: Microsoft Corporation; 2024.
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. 2017;358:4008.
17. Jeddi HM, Busse JW, Sadeghirad B, Levine M, Zoratti MJ, Wang L, et al. Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: A systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2024 Jan 3;14(1).
18. Chou R, Ahmed AY, Morasco BJ, Bougatsos C, Dana T, Fu R, et al. Living Systematic Review on Cannabis and

Other Plant-Based Treatments for Chronic Pain: 2023  
Update. 2023 Aug..

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

# DUPILUMABE NO TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPOS NASAIS EM ADULTOS: REVISÃO RÁPIDA DE EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA EM COMPARAÇÃO A TERAPIAS DISPONÍVEIS NO SUS

## DUPILUMAB FOR THE TREATMENT OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS IN ADULTS: A RAPID REVIEW OF EVIDENCE ON EFFICACY AND SAFETY COMPARED TO THERAPIES AVAILABLE IN THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTH SYSTEM

Lais Cardoso Nascimento<sup>1</sup>, Edmila Lucas Lima<sup>2</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>3</sup>, Ellia Christinne de Lima França<sup>4</sup>, Lílyan Oliveira **Silverio**<sup>5</sup>

1. Enfermeira, Bombeira Militar-CBMDF, Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás, Especialista em Gestão em Saúde, Urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva, Brasília, Distrito Federal, Brasil, lais\_cardoso99@hotmail.com.
2. Enfermeira, Especialista em Economia da Saúde, Doutora em Enfermagem, Analista de Saúde na Secretaria de Saúde de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil, edmiladelima@gmail.com.
3. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador 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, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
4. Fonoaudióloga, doutora, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, ellia.franca@goias.gov.br.
5. Cirurgiã-dentista, mestre, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, lilyan.silverio@goias.gov.br.

### RESUMO

**Tecnologia:** Dupilumabe. **Indicação:** Tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em adultos. **Pergunta:** A Dupilumabe é eficaz e segura para tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em adultos, comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS? **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de Dupilumabe comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS, para tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em adultos. **Métodos:** Revisão Rápida realizada por meio de busca abrangente nas bases de dados PUBMED e EMBASE. A seleção e extração dos dados feita em pares e a qualidade dos estudos incluídos foi avaliada com a ferramenta AMSTAR-2. **Resultados:** Apenas uma revisão sistemática com metanálise atendeu aos critérios de elegibilidade, que incluiu 18 ECR com análise do uso de agentes biológicos (Dupilumabe, Mepolizumabe e Benralizumabe). Inclui oito estudos que comparava Dupilumabe com Placebo com total de 3.016 participantes. Na maioria dos grupos de intervenções utilizaram o Dupilumabe 300mg por semana ou a cada duas semanas, e a duração do tratamento entre 16 a 52 semanas. Os valores de classificação cumulativa sob a superfície da curva (SUCRA) o Dupilumabe teve o melhor desempenho no NPS (0,92), escore SNOT-22 (0,70) e NCS (0,93). **Conclusão:** Apesar do Dupilumabe mostrar-se superior para o tratamento de rinossinusite crônica com pólipos nasais, com base nos escores NPS, pontuação SNOT-22 e NCS e não foi possível determinar se a segurança do Dupilumabe é superior a outros medicamentos. A viabilidade do Dupilumabe para o tratamento de



rinossinussite crônica com pólipos nasais requer análise de custo-efetividade para avaliar o impacto financeiro a longo prazo

**PALAVRAS-CHAVE:** Rinossinusite Crônica; Pólipo Nasal; Dupilumabe; Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

**Technology:** Dupilumab. Indication: Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults. Question: Is Dupilumab effective and safe for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults, compared to the usual treatments available in the SUS? **Objective:** To assess the efficacy and safety of Dupilumab compared to standard treatments available in the SUS for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults. **Methods:** A rapid review was conducted through a comprehensive search of the PUBMED and EMBASE databases. Study selection and data extraction were performed in pairs, and the quality of the included studies was assessed using the AMSTAR-2 tool. **Results:** Only one systematic review with meta-analysis met the eligibility criteria. It included 18 randomized controlled trials (RCTs) analyzing the use of biological agents (Dupilumab, Mepolizumab, and Benralizumab). Eight of these studies compared Dupilumab with placebo, totaling 3,016 participants. In most intervention groups, Dupilumab 300 mg was administered weekly or every two weeks, with treatment durations ranging from 16 to 52 weeks. Based on cumulative ranking probability (SUCRA), Dupilumab showed the best performance in NPS (0.92), SNOT-22 score (0.70), and NCS (0.93). **Conclusion:** Although Dupilumab demonstrated superior efficacy for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps—based on NPS, SNOT-22, and NCS scores—it was not possible to determine whether Dupilumab is safer than other medications. The feasibility of using Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps requires a cost-effectiveness analysis to evaluate its long-term financial impact.

**KEYWORDS:** Chronic Rhinosinusitis; Nasal Polyp; Dupilumab; Systematic Review.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

**AMSTAR-2:** Escala "A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews version 2" para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

**ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

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

**DeCS:** Descritores em Ciências da Saúde

**RSCcPN:** Rinossinusite Crônica com pólipos nasais

**ECRs:** Ensaios clínicos randomizados.

**GRADE:** *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde.

**MeSH:** *Medical Subject Headings*.

**NHS:** *National Health Service*

**CMED:** Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos  
**ASOHS:** Australian Society of Otolaryngology Head & Neck Surgery  
**NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence*  
**NPS:** Escore de Pólipo Nasal  
**SNOT-22:** Pontuação do Sino-Nasal Outcome Test-22  
**NCS:** Gravidade da Congestão Nasal  
**PCDT:** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas  
**PUBMED:** Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a  
**RENAME:** Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.  
**RD:** *Risk Difference* ou diferença de risco, redução do risco absoluto.  
**RoB:** *Risk of Bias*, ferramenta de avaliação de risco de viés de ensaios clínicos, da Colaboração Cochrane.  
**RR:** razão de risco ou risco relativo.  
**RSs:** Revisões sistemáticas.  
**ICER:** *Incremental Cost Effectiveness Ratio*  
**QALY:** Quality-Adjusted Life Years  
**ASCIA:** Australian Society of clinical Immunology and Allergy.  
**SUS:** Sistema Único de Saúde

## INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal e dos seios paranasais, apresentando-se sem ou com pólipos nasais (RSCcPN). Os pólipos são massas inflamatórias benignas, que surgem nas vias aéreas superiores.<sup>1-3</sup> O diagnóstico clínico do pólipo nasal é confirmado pela presença de sintomas sinonasais por 12 ou mais semanas e pela visualização de pólipos na cavidade nasal por endoscopia nasal ou tomografia computadorizada. Pacientes com quatro ou mais têm maior probabilidade de apresentar achados positivos.<sup>4</sup>

A maioria dos consensos internacionais, os sintomas são a coriza, obstrução/congestão nasal, hiposmia/anosmia e dor/pressão facial.<sup>3</sup> A obstrução ou congestão nasal são comuns e ocorre em 95% dos casos.<sup>4</sup> Uma das principais causas de disfunção olfatória em até 80% dos casos é a perda do olfato.<sup>5</sup>

Os fatores de risco estão associados à disfunção ciliar, sensibilidade à aspirina, rinite alérgica, hiper-reatividade das vias aéreas/asma.<sup>6</sup> Detém etiologia multifatorial, com combinação entre fatores genéticos, estruturais, ocupacionais, ambientais, infecções, alergias, disfunção imunológica e doenças sistêmicas.<sup>7</sup>

No mundo, a prevalência da doença com ou sem pólipo está em torno de 9,8% Austrália, 11% Europa e 14% nos Estados Unidos, entretanto, ao redor do mundo, a taxa oscila entre 5,5% e 28%. Considerado um problema de saúde pública pelo seu grande impacto na qualidade de vida, no absentismo laboral (média de 5,67 dias/ano) e nos custos de saúde, sendo responsável

por 7,1% de toda a prescrição anual de antibioterapia nos Estados Unidos. O custo por paciente estimado é em torno de US\$ 2.609, GBP 2.974 e EUR 1.501 por ano.<sup>4,7</sup>

Na prática clínica, o tratamento baseia-se em exame e histórico clínico, doença presumida e características fisiopatológicas moleculares.<sup>1</sup> De acordo com *Australian Society of clinical Immunology and Allergy* (ASCIA) and the *Australian Society of Otolaryngology Head & Neck Surgery* (ASOHNS)<sup>7</sup>, o tratamento usual para RSCcPN baseia-se no uso de anti-histâmicos, *sprays* nasais salinizados, descongestionantes e *sprays* nasais combinados com corticoides e anti-histâmicos de forma regular e correta, corticoides orais de curto prazo, recomenda-se imunobiológicos em condições graves. As diretrizes existentes não apoiam o uso de antibióticos para o tratamento da RSCcNP, exceto em casos de infecções agudas.<sup>6-8</sup>

O uso de corticosteroides intranasais pode ser administrado em posologias distintas e pode alternar o modo de administração. Se as vias nasais estiverem completamente obstruídas, poderá ser conduzido tratamento com glicocorticoides orais para reduzir temporariamente o tecido do pólipio e permitir melhor acesso para terapias tópicas. Os pacientes que persistem com sintomas ou de difícil controle, recomenda-se intervenção cirúrgica.<sup>6-8</sup> A cirurgia endoscópica sinusal (ESS) é o tratamento de escolha para RSCcPN refratária ao tratamento clínico.<sup>5</sup>

A RSCcPN grave não controlada impacta negativamente na qualidade de vida do indivíduo. Para esses casos, novos imunobiológicos têm surgido, para uso em fenótipos específicos da rinossinusite crônica, e mudaram os paradigmas de seu tratamento.<sup>9,10</sup>

A Academia Brasileira de Rinologia reuniu diferentes especialistas sugeriram com as diretrizes para o uso dos imunobiológicos em RSCcPN. Dentre os imunobiológicos para uso em doenças respiratórias, estão anti-IgE (Omalizumabe), anti-IL-5 (Mepolizumabe, Reslizumabe, Benralizumabe), anti-IL-4 e anti-IL-13 (dupilumabe), dentre outros.<sup>9</sup>

## **1Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)<sup>11</sup>**

CID J329: Sinusite crônica não especificada

CID J33.9: Pólipio nasal não especificado

## **Registro da tecnologia na ANVISA e custo da tecnologia**

O Dupilumabe é o primeiro imunobiológico com indicação de uso específico para RSCcPN autorizado pelas principais agências regulatórias internacionais (FDA<sup>12</sup> e EMA<sup>13</sup> em 2019) e no Brasil<sup>14</sup>. É considerado um anticorpo monoclonal IgG4 recombinante humano que inibe a sinalização da interleucina-4 e interleucina-13 ligando-se especificamente à subunidade IL-4R $\alpha$  compartilhada pelos complexos de receptores IL-4 e IL-13. Tem vasta indicação para doenças inflamatórias do tipo 2 tais como: Dermatite atópica, Asma, RSCcPN, Prurigo Nodular, Esofagite Eosinofílica, Doença Pulmonar Obstrutiva, Urticária Crônica Espontânea.

O medicamento referência Dupixent® possui registro ativo na Anvisa, da indústria farmacêutica Sanofi Medley (registro: 1832603350016), na apresentação solução injetável de 200mg e

300mg.<sup>14</sup> De acordo com a Tabela da CMED<sup>15</sup>, o Preço Máximo ao Consumidor (PMC) com ICMS 19% para Goiás, o custo da tecnologia (Dupilumabe) seria de R\$ 9.958,38 (mínimo) e R\$ 13.358,80 (máximo) em duas seringas preenchidas.

## Estágio de incorporação ao SUS

A Dupilumabe não está elencado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)<sup>16</sup>, e não está disponível para o tratamento de Rinossinusite Crônica com pólipos nasais no Sistema único de Saúde (SUS). Entretanto, está disponível na saúde suplementar, por meio de planos de saúde e farmácias privadas.

## Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

O medicamento foi incorporado por meio da Portaria SECTICS/MS nº 48/2024<sup>17</sup> apenas para o tratamento de crianças com dermatite atópica grave. Não dispõe de nenhum Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de tratamento da RSCcPN, elaborado pela CONITEC.

Em 2020, O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>18</sup> analisou a possibilidade de incorporação do uso de Dupilumabe no *National Health Service* (NHS) para tratar a RSCcPN e não identificou evidências suficientes em relação à custo-efetividade da tecnologia. Desde de 2024 está em tramitação submissão de avaliação do medicamento para o tratamento da RSCcPN tipo-2 solicitado pela Sanofi. A data prevista para publicação de será no dia 11 de setembro de 2025.

## Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança de Dupilumabe comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS, para tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em adultos.

## Pergunta clínica e PICOS

O Dupilumabe eficaz e segura para tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais em adultos, comparada aos tratamentos usuais disponíveis no SUS?

### Quadro 1. Estruturação da pergunta de pesquisa consoante o acrônimo PICO.

<b>População</b>	Adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais com os sintomas graves e persistentes com duração maior que 12 semanas.
<b>Intervenção</b>	Dupilumabe
<b>Comparador</b>	Placebo e tratamento disponível no SUS (corticóides intranasais – Budenosida, Dipropionato de beclometasona, corticoíde oral e corticoides sistêmicos (prednisolona, prednisona, hidrocortisona, betametasona, dexametasona, metilprednisolona) anti-histâmicos oral (dexclorfeniramina, prometazina, loratadina), antibióticos (amoxicilina com ácido clavulânico, a clindamicina ou a associação metronidazol com cefalosporinas de primeira ou segunda geração)
<b>Desfechos</b>	Desfechos de eficácia primários (diminuição de processo inflamatório e sintomas de obstrução ou congestão nasal, cefaleia e dor em seios faciais, secreção mucopurulenta,

		melhora na sensibilidade olfativa,) e secundários (eventos adversos graves, descontinuação do tratamento, qualidade de vida e do sono).
<b>Desenho de estudo</b>	<b>de</b>	Revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

Fonte: os autores.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão rápida de evidências científicas para tomada de decisão informada por evidências em políticas e práticas de saúde. Para conduzir esta revisão rápida, seguimos as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalysis*.<sup>19</sup> Como complementos, consultamos o protocolo proposto por Silva et al. (2019)<sup>20</sup>, e o método proposto pelo Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>21</sup>. A pesquisa foi realizada nos bancos de dados Medline/Pubmed e Embase, utilizando termos associados à Rinossinusite crônica com pólipos nasal ou polipose nasal e Dupilumabe. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando os elementos P, I, S da estrutura PICOS (População, Intervenção, Tipo de Estudo). Os termos foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos *Medical Subject Headings* (MeSH), garantindo uma cobertura abrangente dos conceitos relevantes. Neste caso, os termos principais e seus sinônimos foram combinados usando o operador booleano OR, enquanto o operador AND foi utilizado para integrar os diferentes elementos entre si. A estratégia de busca detalhada, incluindo os termos específicos e combinações utilizadas, está disponível no **Apêndice I**.

A busca foi realizada no dia 30 de abril de 2025. Primeiramente, os artigos duplicados foram removidos através do Zotero (gerenciador de referências), antes da leitura dos títulos e resumos. A triagem de títulos e resumos foi realizada por dois revisores independentes (LCN e ELL), bem como a leitura completa dos estudos selecionados na etapa anterior. As etapas de coleta e seleção bibliográfica, extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram realizadas de forma independente por dois revisores (LCN e ELL). Quaisquer conflitos que surgiram durante a triagem e seleção dos estudos entre os revisores foram resolvidos por consenso, assegurando a integridade metodológica do processo e a qualidade do material produzido. Além disso, para fortalecer a transparência e a confiabilidade, todas as divergências foram registradas e discutidas detalhadamente até alcançar uma concordância total, garantindo que as decisões fossem bem fundamentadas e refletissem os critérios pré-estabelecidos para a revisão.

## Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos de RSs publicadas o mais recentemente possível, que abranjam o maior número de ECRs disponíveis na literatura e que incluam meta-análises diretas ou indiretas de dados quantitativos, comparando a tecnologia (Dupilumabe) com placebo e/ ou aos medicamentos disponíveis no SUS (corticóides intranasais – Budenosida, Dipropionato de beclometasona, corticoide oral e corticoides sistêmicos (prednisolona, prednisona, hidroclotisona, betametasona, dexametasona, metilprednisolona) anti-histâmicos oral

(dexclorfeniramina, prometazina, loratadina), antibióticos (amoxicilina com ácido clavulânico, a clindamicina ou a associação metronidazol com cefalosporinas de primeira ou segunda geração), para o tratamento de rinosinusite crônica com pólipos nasais em adultos. Também foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise publicadas em qualquer idioma e estudos publicados nos últimos cinco anos.

Foram excluídos estudos com adolescentes, estudos que não apresentavam dados originais, como revisões narrativas, editoriais ou cartas ao editor, resumos de conferências, editoriais, protocolos e comentários de especialistas, além de estudos transversais, de coorte, caso-controle e em animais. Os estudos que não ofereciam informações suficientes para avaliar a qualidade metodológica ou a aplicabilidade clínica dos resultados também foram excluídos.

### **Seleção das evidências e administração dos dados.**

A coleta de dados foi realizada utilizando um formulário padronizado no aplicativo Microsoft Excel®, registrando informações como o número de estudos e participantes incluídos, o medicamento utilizado e comparadores. Além disso, foram adicionados detalhes como título, autor, ano, tipo de documento, objetivo do estudo, desenho do estudo, resultados (mudanças em relação ao valor inicial, efeitos adversos), conclusões, limitações e qualidade da evidência.

### **Avaliação da qualidade das evidências**

Analizamos as revisões incluídas considerando os critérios estabelecidos pela ferramenta 'Avaliação de Múltiplas Revisões Sistemáticas'<sup>22</sup>, para avaliar a qualidade metodológica com rigor. Essa avaliação incluiu a análise de diversos aspectos, como a adequação dos métodos de pesquisa, a clareza na formulação das questões, a abrangência da estratégia de busca, a seleção e extração dos dados e a análise dos possíveis vieses.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram recuperados 39 artigos. Após a remoção de 11 duplicatas, restaram 28 estudos para a triagem de títulos e resumos. Destas 16 publicações foram selecionadas para leitura na íntegra e oito (8) não atenderam os critérios de elegibilidade conforme (uma lista dos estudos excluídos estão no Material Suplementar). Apenas um estudo de revisão sistemática foi incluído, Wang *et al.* (2024)<sup>23</sup> e conforme detalhado na Figura 1.

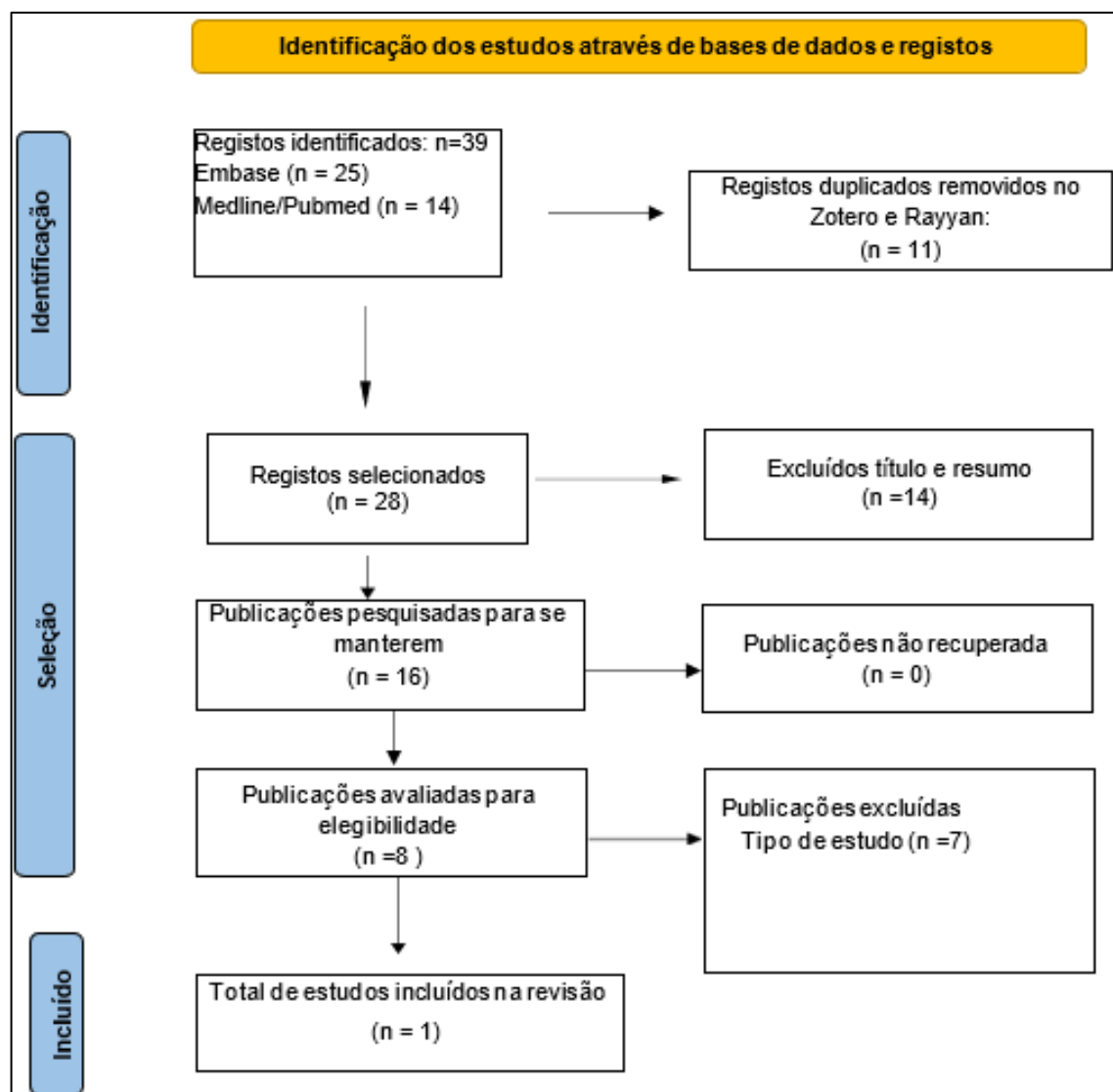
O Quadro 2 apresenta o resumo analítico da RS incluída. O resultado da avaliação da qualidade dos estudos está no Quadro 3.

A meta-análise de Wang *et al.* (2025)<sup>23</sup> incluiu 19 estudos destes, 18 ECR e um (01) coorte, envolvendo quatro (4) medicamentos ativos: Dupilumabe, Omalizumabe, Benralizumabe, Melolizumabe e nenhum destes foram comparados ao tratamento usual e disponível pelo SUS.

Dos 18 ECR, apenas 08 (oito) compararam a eficácia do medicamento Dupilumabe com placebo. Os estudos envolveram 3.016 pacientes em adultos > 18 anos com heterogeneidade entre a intervenção e grupo controle. Na maioria dos grupos de intervenções utilizaram o Dupilumabe 300mg por semana ou a cada duas semanas, e a duração do tratamento entre 16 a 52 semanas.



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



Fonte: os autores.

**Quadro 2.** Características do estudo incluído.

<b>Estudo</b>	<b>Wang et al. (2025)<sup>23</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia de diversos agentes biológicos no tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais.
<b>Métodos</b>	Revisão sistemática com meta-análise conduzida por meio de buscas em três bases de dados: Cochrane Library, PubMed e Embase para identificar estudos relativos ao uso de agentes biológicos (Dupilumabe, Mepolizumabe e Benralizumabe) publicados até 20 de dezembro de 2023. Foram incluídos estudos que avaliaram a eficácia dos biológicos em pacientes adultos com rinossinusite crônica com pólipos nasais. Os desfechos foram avaliados (escore de pólio nasal (NPS), pontuação do Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), gravidade da congestão nasal (NCS). O risco de viés nos ECR's incluídos foi avaliado de acordo com as recomendações Cochrane Handbook 5.1.0. A ordenação dos resultados da intervenção foi obtida com a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA).
<b>Conclusões</b>	Os valores de classificação cumulativa sob a superfície da curva (SUCRA) o Dupilumabe teve o melhor desempenho no NPS (0,92), escore SNOT-22 (0,70) e NCS (0,93).

<b>Limitações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A qualidade metodológica dos estudos incluídos e tamanho das amostras pouco representativas.</li> <li>As diferentes abordagens terapêuticas para rinossinusite crônica proporcionou grande heterogeneidade em termos de gravidade do paciente, etiologia e diferenças individuais.</li> <li>A heterogeneidade entre os estudos em termos de características dos pacientes incluídos e do desenho do ensaio, incluindo a avaliação do tratamento em diferentes doses e durações, e falta de padronização significativa entre os grupos de comparação em ensaios clínicos randomizados.</li> </ul>
<b>Evidência</b>	Confiabilidade muito baixa (conforme AMSTAR-2) <sup>22</sup>

Fonte: os autores.

### Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas.

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 <sup>22</sup>																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Wang et al. <sup>23</sup>	S	N	S	S	S	S	SP	SP	S	S	S	S	S	S	N	S	Muito baixa

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

Fonte: os autores.

Dentre os ECR, os estudos de Bachert et al.<sup>24</sup> e Bachert et al.<sup>25</sup> apresentam resultados de ECR multicêntrico, 13 países, (SINUS-24 e SINUS-52) realizados com tratamento prévio com corticoides sistêmicos, cirurgia ou ambos. O grupo controle utilizou placebo (substância salina subcutânea) combinado com dose intranasal de spray furoato de mometasona (50mg) e o grupo intervenção (Dupilumabe), seringas pré-cheias de 2 mililitros(mL) combinada de spray furoato de mometasona (50mg) com duas aplicações em cada narina, duas vezes ao dia. A segurança foi avaliada em uma população combinada de ambos os grupos dupilumabe no SINUS-52 até a semana 24 e no grupo dupilumabe no SINUS-24 e nos grupos placebo em ambos os estudos até a semana 24.

Os resultados da meta-análise demonstraram que o Dupilumabe (DM= -1,85, IC 95%: -2,47, -1,24), foram superiores ao placebo no escore de pólipos nasais; na pontuação do Teste de Desfecho Sino-Nasal-22 (SNOT-22), DM = -12,56, IC 95%: -22,49, -2,63; Gravidade da congestão nasal (NCS), (DM = -0,84, IC 95%: -1,08, -0,59). Entretanto, os estudos incluídos na meta-análise não apresentaram interpretação nos resultados sobre os desfechos secundários: eventos adversos graves, descontinuação do tratamento, qualidade de vida e do sono. Portanto, não é possível determinar se a segurança do Dupilumabe é superior a outros medicamentos.

A meta-análise apresenta fragilidades principalmente no potencial viés de publicação, além disso, os resultados não afirmam se a eficácia do Dupilumabe a longo prazo pode ser garantida. No Brasil, o uso crescente dos imunobiológicos já é uma realidade<sup>9</sup>, entretanto, serão necessários estudos econômicos com análise de custo-efetividade para avaliar o impacto financeiro a longo prazo, visto que o tratamento avaliado nos estudos está entre 16 a 52 semanas e alto custo do medicamento para o Sistema Único de Saúde.

## CONCLUSÃO

As evidências de muito baixa certeza sugerem que Dupilumabe mostra-se superior para o tratamento de rinossinusite crônica com pólipos nasais, com base nos escores NPS, pontuação SNOT-22 e NCS. No entanto, não foram encontradas evidências que retratassem sobre eventos adversos e tolerabilidade do Dupilumabe.

## 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 1o de setembro de 2020;146(9):831.
2. Sakano E, Weckx L, Sennes L. Diagnóstico e Tratamento da Rinossinusite. 2001.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinol J*. 1o de fevereiro de 2020;0(0):1–464.
4. Fokkens W, Van Der Lans R, Reitsma S. Dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Expert Opin Biol Ther*. 4 de maio de 2021;21(5):575–85.
5. Zhang Z, Liu J, Xie L, Cao W, Ma F, Zhang Y. Tissue eosinophils and mucous inflammatory cytokines for the evaluation of olfactory recovery after endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol*. setembro de 2022;43(5):103561.
6. Buchheit K, Holbrook E, Deschler, DG. Chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: management and prognosis [Internet]. 2023 [citado 30 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyposis-management-and-prognosis/print>.
7. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy A, Australian Society of Otolaryngology Head & Neck Surgery A. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (CRSwNP) Position Paper [Internet]. 2021 [citado 30 de abril de 2025]. Disponível em: <http://www.allergyimmunology.org.au>.
8. Ceballos Cantu JC, Alobid I, Mullol J. Current evaluation and management of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Expert Rev Clin Immunol*. 2 de dezembro de 2022;18(12):1253–63.
9. Anselmo-Lima WT, Tamashiro E, Romano FR, Miyake MM, Roithmann R, Kosugi EM, et al. Guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. maio de 2022;88(3):471–80.
10. Tajiri T, Suzuki M, Nishiyama H, Ozawa Y, Kurokawa R, Ito K, et al. Efficacy of dupilumab for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. novembro de 2024;133(5):550–558.e2.
11. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde \_ Décima Revisão (CID-10). EDUSP, organizador. São Paulo; 1995. 1–1200 p.
12. United States Food and Drug Administration F. Dupixent Prescribing Information [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/label/2019/761055s014lbl.pdf>.
13. European Medicines Agency E. Dupixent. Extension of indication variation assessment report. [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária A. Dupixent® [Internet]. 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>.

15. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos C. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2025 [citado 24 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.
16. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Brasília: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf) ISBN 978-65-5993-710-3; 2024. 1 p.
17. Ministério da Saúde C. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dermatite Atópica [Internet]. Portaria SECTICS/MS n. 48 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2024/portaria-sectics-ms-no-48-de-3-de-outubro-de-2024/view>.
18. National Institute for Health and Care Excellence N. Dupilumab for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps (terminated appraisal) Technology appraisal guidance [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2024]. Available: [www.nice.org.uk/guidance/ta648](http://www.nice.org.uk/guidance/ta648).
19. 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. *BMJ*. 29 de março de 2021;n71.
20. Silva MT, Nunes E, Maia O. Resposta rápida na avaliação de tecnologias em saúde: um estudo Delphi para uma diretriz brasileira. 2018;1–7.
21. Barker TH, Stone JC, Sears K, Klugar M, Tufanaru C, Leonardi-Bee J, Aromataris E, Munn Z. The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evid Synth*. 2023 Mar 1;21(3):494–506.
22. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 15 de dezembro de 2007;7(1):10.
23. Wang H, Xu X, Lu Z, Zhai Z, Shao L, Song X, et al. Efficacy of different biologics for treating chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025;282(2):559–69.
24. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. novembro de 2019;394(10209):1638–50.
25. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. janeiro de 2020;75(1):148–57.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### Estratégias de busca utilizadas.

EMBASE	(rhinosinusitis:ti,ab,kw OR 'chronic rhinosinusitis':ti,ab,kw) AND ('nasal polyp':ti,ab,kw OR 'sinonasal polyp':ti,ab,kw OR 'nasal polyposis':ti,ab,kw) AND (dupilumab:ti,ab,kw OR dupixent:ti,ab,kw) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
PUBMED	("Rhinosinusitis"[MeSH Terms] OR "Rhinosinusitis"[Title/Abstract] OR "chronic rhinosinusitis"[Title/Abstract]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]) AND (("Nasal Polyp"[Title/Abstract] OR "nasal polyposis"[Title/Abstract]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter])) AND (("Dupilumab"[Title/Abstract] OR "Dupixent"[Title/Abstract]) AND ("meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review"[Filter]))

Fonte: os autores.

### Lista De Referências Excluídas.

ID	Autor/ano	Título do artigo	Razão da exclusão	Periódico
1	Rodriguez <i>et al.</i> (2025)	Effect of Dupilumab in CRSwNP Sinonasal Outcomes from Real Life Studies: A Systematic Review with Meta-analysis	Tipo de estudo	Springer
2	Hopkins <i>et al.</i> (2024)	Dupilumab Versus Mepolizumab For Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: An Indirect Treatment Comparison	Tipo de estudo	J Allergy Clin Immunol Pract

3	Kim <i>et al.</i> (2023)	The Safety And Efficacy Of Dupilumab For Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: A Meta-Analysis	Tipo De Estudo	Allergy And Rhinology
4	Oykhman <i>et al.</i> (2022)	Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis	Tipo de Estudo	J Allergy Clin Immunol
5	Weissman <i>et al.</i> (2025)	Comparing Medical and Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review of Dupilumab and Endoscopic Sinus Surgery	Tipo de estudo	Lecom
6	Kim <i>et al.</i> (2025)	Comparative Effectiveness of Dupilumab Versus Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Polyps: Systematic Review and a Meta-Analysis	Tipo de Estudo	American Journal of Rhinology & Allergy
7	Wu <i>et al.</i> (2022)	Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials.	Tipo de Estudo	Int Arch Allergy Immunol

**Fonte:** os autores.

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

## CANABIDIOL NO TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA: REVISÃO RÁPIDA DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

### CANNABIDIOL IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA: RAPID REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Larissa Rayane Lima do **Nascimento**<sup>1</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>2</sup>, Raphael Moura **Cardoso**<sup>3</sup>, Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>4</sup>

1. Graduanda em Fisioterapia na Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia, Goiás, Brasil, larissa.nascimento@aluno.ueg.br.
2. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na UEG, pesquisador e coordenador 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, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
3. Psicólogo, doutor, professor adjunto na Universidade Federal de Jataí, Jataí, Goiás, Brasil, cardosorph@gmail.com.
4. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.

#### RESUMO

**Tecnologia:** Canabidiol, antipsicóticos e placebo. **Indicação:** pacientes adultos com esquizofrenia. **Pergunta:** O canabidiol, em monoterapia ou politerapia, é tão eficaz e seguro quanto terapia com antipsicóticos para obter efeitos nos desfechos primários e secundários do tratamento de adultos com esquizofrenia? **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança de canabidiol no tratamento de adultos com esquizofrenia, em comparação com antipsicóticos. **Métodos:** Revisão rápida de revisões sistemáticas. Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed e Embase. Seguiu 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:** Foram selecionadas duas revisões sistemáticas que atendiam aos critérios de elegibilidade. **Conclusão:** As evidências disponíveis sugerem que o canabidiol, tanto em monoterapia quanto em politerapia com antipsicóticos, apresenta eficácia semelhante à dos antipsicóticos convencionais no tratamento de curto prazo da esquizofrenia, com possível vantagem no perfil de segurança em relação à monoterapia com antipsicóticos. No entanto, a associação de CBD aos antipsicóticos não demonstrou benefícios clínicos adicionais consistentes. Dada a baixa qualidade metodológica das revisões incluídas, são necessários mais estudos de alta qualidade para confirmar esses achados e apoiar o uso clínico do canabidiol no tratamento da esquizofrenia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esquizofrenia; Canabidiol; Resultado do Tratamento; Revisão Sistemática.

#### ABSTRACT

**Technology:** Cannabidiol, antipsychotics, and placebo. **Indication:** Adult patients with schizophrenia. **Question:** Is cannabidiol, as monotherapy or combination therapy, as effective and safe as antipsychotic therapy for achieving primary and secondary treatment outcomes in adults with schizophrenia? **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of



cannabidiol in the treatment of adults with schizophrenia, compared to antipsychotics.

**Methods:** Rapid review of systematic reviews. A literature search was conducted in the PubMed and Embase databases, following 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:** Two systematic reviews meeting the eligibility criteria were selected. **Conclusion:** The available evidence suggests that cannabidiol, both as monotherapy and in combination therapy with antipsychotics, has similar efficacy to conventional antipsychotics in the short-term treatment of schizophrenia, with a possible advantage in the safety profile compared to antipsychotic monotherapy. However, the combination of CBD with antipsychotics has not shown consistent additional clinical benefits. Given the low methodological quality of the included reviews, more high-quality studies are needed to confirm these findings and support the clinical use of cannabidiol in the treatment of schizophrenia.

**KEYWORDS:** Schizophrenia; Cannabidiol; Treatment Outcome; Systematic Review.

## INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental crônico e grave que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Os sintomas incluem delírios, alucinações, desorganização do pensamento e comportamento, além de déficits cognitivos e sintomas negativos como apatia e retraimento social. O tratamento farmacológico convencional envolve o uso de antipsicóticos, que apesar de eficazes em muitos casos, apresentam efeitos adversos importantes, como sintomas extrapiramidais e ganho de peso.<sup>1-3</sup>

Nos últimos anos, o canabidiol (CBD), um dos principais componentes não psicoativos da Cannabis sativa, tem despertado interesse por seu potencial terapêutico em diversos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo a esquizofrenia. Estudos sugerem que o CBD atua em vias neuromodulatórias distintas dos antipsicóticos tradicionais, modulando o sistema endocanabinoide e influenciando os níveis de anandamida, o que pode contribuir para efeitos antipsicóticos.<sup>4</sup> Geralmente, o canabidiol é estudado como adjuvante (politerapia) aos antipsicóticos, embora existam estudos que avaliam seu uso isolado (monoterapia).<sup>5-6</sup>

Diante da crescente produção científica sobre o tema, esta revisão rápida de revisões sistemáticas buscou sintetizar a evidência existente sobre a eficácia e segurança do canabidiol no tratamento de adultos com esquizofrenia, comparando-o aos antipsicóticos, em monoterapia ou politerapia. Portanto, este estudo teve o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de canabidiol (em monoterapia ou politerapia) no tratamento de adultos com esquizofrenia, em comparação com monoterapia de medicamento antipsicótico.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este é uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) realizado sob o formato de revisão rápida.

Embora as revisões rápidas sigam etapas semelhantes às das revisões sistemáticas, elas buscam acelerar o processo de revisão. Por isso, alguns fluxos de trabalho e procedimentos padronizados das revisões sistemáticas podem ser simplificados, ajustados ou até omitidos. Isso torna o processo de revisão mais eficiente, ao reduzir ou eliminar diversos métodos, permitindo a produção eficaz de evidências com menor uso de recursos<sup>7</sup>.

A revisão rápida foi realizada conforme o método proposto pelo Joanna Briggs Institute-JBI<sup>7-8</sup>, uma diretriz brasileira<sup>9</sup> e a Declaração PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020<sup>10</sup>.

## Questão clínica

O canabidiol, em monoterapia ou politerapia, é tão eficaz e seguro quanto terapia com antipsicóticos para obter efeitos nos desfechos primários e secundários do tratamento de adultos com esquizofrenia?

## Estratégia PICOS

### População

- Pacientes adultos com esquizofrenia.

### Intervenção

- Canabidiol (CBD) em monoterapia ou em politerapia (combinado a medicamento antipsicótico).

### Comparadores

- Medicamento antipsicótico.

### Outcomes – Desfechos

- Desfechos primários:
  - Sintomas de esquizofrenia mensurados por escala validada.
  - Risco de resposta ao tratamento (resposta definida por mudança em escala sintomática validada).
  - Alterações cognitivas provocadas pela esquizofrenia, medidas por escala validada.
  - Segurança e tolerabilidade do tratamento com canabidiol pela ocorrência de efeitos colaterais e eventos adversos (AEs) ou eventos adversos graves (AEGs).
- Desfechos secundários:
  - Sintomas positivos de esquizofrenia mensurados por escala validada.
  - Sintomas negativos de esquizofrenia mensurados por escala validada.

### Studies – tipos de estudos

- Revisões sistemáticas (RSs) de ensaios clínicos randomizados (ECRs), com meta-análise direta ou indireta de dados quantitativos.

## Métodos de busca para identificação de estudos

Foram feitas pesquisas nas bases de dados Pubmed e Embase. 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. As estratégias utilizadas na busca bibliográfica estão descritas no quadro 1.

**Quadro 1.** Estratégias de busca bibliográfica utilizadas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de Busca
Pubmed	("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[Text Word] OR "schizophrenias"[Text Word] OR "dementia praecox"[Text Word] OR "schizophrenic"[Text Word]) AND ("cannabidiol"[MeSH Terms] OR "cannabidiol"[Text Word] OR "epidiolex"[Text Word]) AND ("MEDLINE"[Title/Abstract] OR ("systematic"[Title/Abstract] AND "review"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis"[Publication Type])
Embase	'schizophrenia'/syn AND 'cannabidiol'/syn AND ('systematic review'/syn OR 'meta analysis'/syn)

Fonte: os próprios autores.

## Crítérios de inclusão e exclusão

### Crítérios de inclusão

Foram incluídos estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos com meta-análises diretas ou indiretas de dados quantitativos, que estudasse a população, intervenção e comparador descritos na estratégia PICOS. As RSs deveriam ter sido publicadas o mais recentemente possível e abranger o maior número possível de ECRs já realizados, a fim de contemplar todas as evidências de pesquisa experimental disponíveis na literatura. Revisões sistemáticas sem meta-análise não foram incluídas.

### Crítérios de exclusão

Foram excluídos resumos de conferências, editoriais, protocolos e cartas.

## Coleta e análise de dados

Na primeira etapa, as referências foram identificadas na pesquisa bibliográfica, as duplicatas foram removidas com o auxílio do software Mendeley Reference Manage<sup>11</sup>. Os títulos e resumos foram lidos e avaliados se atendiam aos critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, os textos completos das publicações foram lidos na íntegra e analisados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Dois autores, independentemente, realizaram a seleção dos estudos nas duas etapas, com resolução de discordâncias por consenso e participação de terceiro autor. As duas etapas de seleção de estudos foram realizadas com auxílio do software Rayyan<sup>12</sup>.

A extração de dados foi conduzida por um autor, sendo obtidos dados relevantes dos estudos, os quais foram verificados e revisados pelos outros autores quanto à precisão.

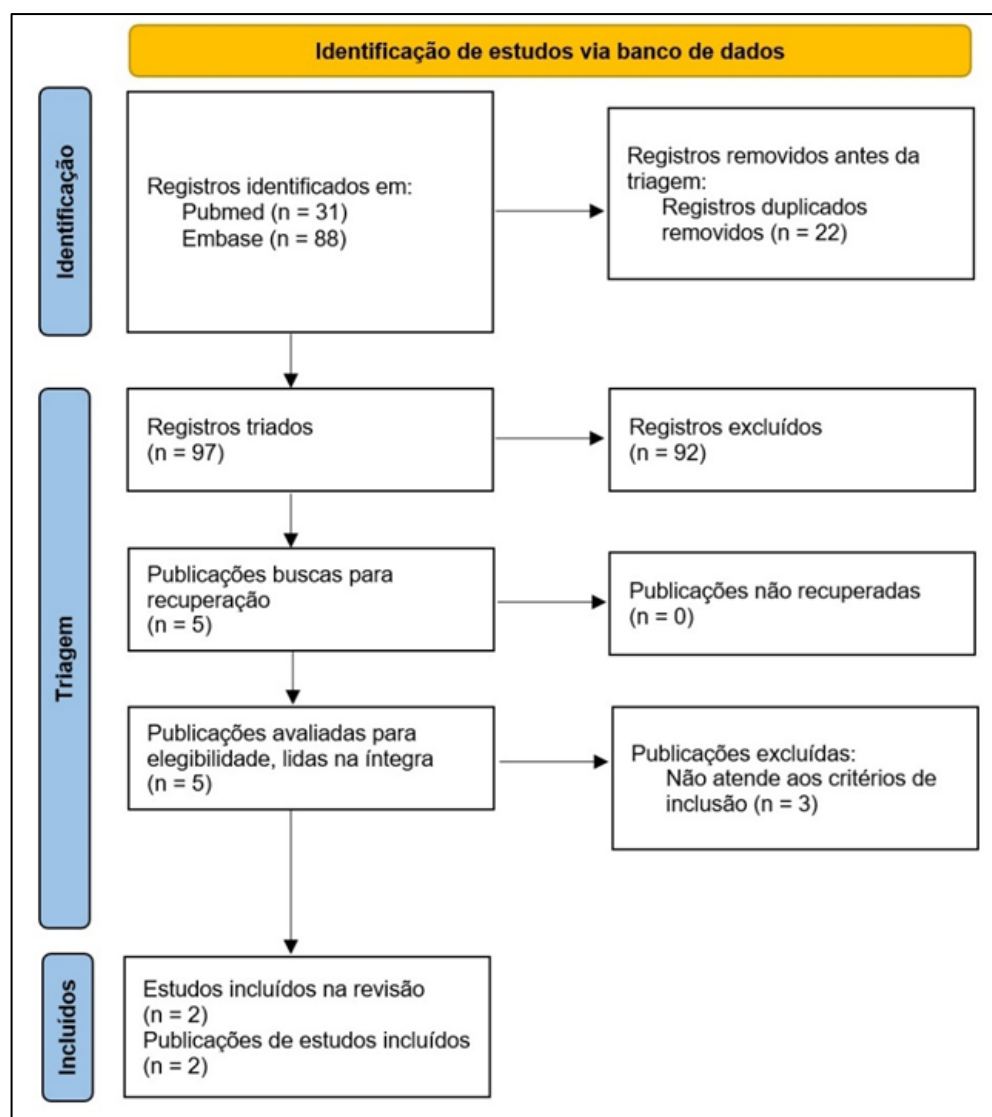
### Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica dos estudos selecionados (RSs) foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2<sup>13</sup>. A avaliação foi feita de forma independente por dois autores. Discordâncias entre revisores foram resolvidas por consenso ou por meio de discussão com terceiro autor.

## RESULTADOS

A busca foi realizada no dia 14 de fevereiro de 2025. Duas RS foram selecionadas para o estudo. O processo de seleção completo pode ser consultado na Figura 1.

**Figura 1.** Série histórica da taxa de mortalidade materna no Brasil e no Estado de Goiás.



Fonte: Page et al.<sup>10</sup>

As características dos estudos incluídos, inclusive os resultados da avaliação da qualidade metodológica, foram apresentados no quadro 2. Observa-se que as duas RS têm confiabilidade baixa ou criticamente baixa, conforme a escala AMSTAR-2.

**Quadro 2.** Características dos estudos incluídos.

ESTUDO	Kopelli <i>et al.</i> <sup>14</sup>
<b>Objetivo</b>	Realizar uma revisão sistemática e meta-análise focando apenas em ECRs em pacientes com esquizofrenia ou outros tipos de psicose semelhantes à esquizofrenia que avaliaram a eficácia do óleo de CBD em comparação com placebo ou qualquer medicamento antipsicótico, tanto como monoterapia quanto como politerapia.
<b>Número de estudos incluídos/ desenho dos estudos</b>	3 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (n= 164 participantes).
<b>Características dos participantes, intervenção e comparador nos estudos incluídos</b>	<p>Em um ECR (Leweke <i>et al.</i> 2012), o tratamento durava de 4 semanas, a intervenção era monoterapia de canabidiol e o controle era monoterapia de amisulprida (medicamento antipsicótico), 82% dos pacientes eram do sexo masculino, a idade era, em média (desvio padrão), de 30 anos (9 anos). Todos os pacientes apresentavam psicose aguda (crise psicótica), que era critério de inclusão.</p> <p>Em outro ECR (McGuire <i>et al.</i> 2017), o tratamento durava de 8 semanas, a intervenção era politerapia de canabidiol e medicamento antipsicótico e o controle era medicamento de antipsicótico combinado a placebo de canabidiol, 69,5% dos pacientes eram do sexo masculino, 93% eram brancos, a idade era, em média (desvio padrão), de 41 anos (12 anos). Como critério de inclusão, pacientes deveriam estar em tratamento antipsicótico com resposta parcial há, pelo menos, 4 semanas.</p> <p>No terceiro ECR (Boggs <i>et al.</i> 2018), o tratamento durava de 6 semanas, a intervenção era politerapia de canabidiol e medicamento antipsicótico e o controle era medicamento de antipsicótico combinado a placebo de canabidiol, 58% dos pacientes eram do sexo masculino, 53% eram pretos, 41,7% eram brancos, a idade era, em média (desvio padrão), de 47 anos (9 anos). Como critério de inclusão, pacientes deveriam estar em tratamento antipsicótico há, pelo menos, 3 meses.</p> <p>As meta-análises empregaram método de efeitos randômicos de Mantel-Haenszel (mais rigoroso).</p>
<b>Qualidade dos estudos incluídos</b>	Os 3 ECR incluídos foram classificados como tendo alto risco de viés no instrumento RoB (Risk of Bias) da Colaboração Cochrane.
<b>Resultados nos desfechos</b>	<p>No ECR (Leweke <i>et al.</i> 2012) que comparava CBD a amisulprida, não houve diferença de eficácia entre os dois tratamentos (redução na escala de sintomas após tratamento, resposta ao tratamento, medida de sintomas positivos e medida de sintomas negativos), mas houve diferença em alguns desfechos secundários de segurança (CBD tinha menor risco que amisulprida de efeito adverso de sintomas extrapiramidais e de ganho de peso). Assim, monoterapia de CBD é tão eficaz e segura quanto monoterapia com amisulprida no tratamento de curto prazo (4 semanas) de pacientes em crise psicótica aguda.</p> <p>Na meta-análise dos outros dois ECR (Boggs <i>et al.</i> 2018; McGuire <i>et al.</i> 2017), a politerapia de CBD e medicamento antipsicótico não era diferente da monoterapia de antipsicótico, tanto em desfechos de eficácia (resposta sintomática ao tratamento, efeitos cognitivos, sintomas negativos), quanto de segurança (interrupção de tratamento devido a eventos adversos, risco de eventos adversos, risco de sintomas extrapiramidais), exceto que a politerapia com CBD era superior à monoterapia de</p>

	antipsicótico no valor final de sintomas positivos. Portanto, politerapia de CBD e medicamento antipsicótico não é mais eficaz que a monoterapia com antipsicótico em tratamento de curto prazo, mas é tão segura quanto a outra. Ou seja, a complementação de canabidiol à terapia medicamentosa antipsicótica não traz benefícios terapêuticos adicionais ao tratamento de curto prazo.
<b>Qualidade da RS</b>	Revisão de confiabilidade baixa. Itens do AMSTAR-2: 1-sim; 2-sim; 3-sim; 4-sim; 5-sim; 6-sim; 7-não; 8-sim; 9-sim; 10-não; 11-sim; 12-sim; 13-sim; 14-sim; 15-sim; 16-sim.
<b>ESTUDO</b>	Zhang <i>et al.</i> <sup>15</sup>
<b>Objetivo</b>	Determinar o efeito de CBD na esquizofrenia.
<b>Número de estudos incluídos/ desenho dos estudos</b>	2 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (n= 122 participantes).
<b>Características dos participantes, intervenção e comparador nos estudos incluídos</b>	Incluiu dois dos mesmos ECR revisados na RS de Kopelli <i>et al.</i> (2020), sendo Boggs <i>et al.</i> (2018) e McGuire <i>et al.</i> (2017). Avaliou menos desfechos que a RS de Kopelli <i>et al.</i> (2020). Avaliou apenas desfechos de eficácia.
<b>Qualidade dos estudos incluídos</b>	Os dois ECR (Boggs <i>et al.</i> 2018; McGuire <i>et al.</i> 2017) foram classificados como tendo baixo risco de viés no instrumento RoB ( <i>Risk of Bias</i> ) da Colaboração Cochrane.
<b>Resultados dos desfechos</b>	As meta-análises apresentaram resultados semelhantes aos resultados da RS de Kopelli <i>et al.</i> (2020), com valores ligeiramente diferentes, porque as meta-análises empregaram método de análise de variância inversa fixada (menos rigoroso). Entretanto, as interpretações são as mesmas
<b>Qualidade da RS</b>	Revisão de confiabilidade criticamente baixa. Itens do AMSTAR-2: 1-não; 2-não; 3-sim; 4-sim parcial; 5-sim; 6-sim; 7-não; 8-sim; 9-sim; 10-não; 11-sim; 12-não; 13-não; 14-sim; 15-não; 16-sim.

Fonte: Kopelli *et al.*<sup>14</sup>, Zhang *et al.*<sup>15</sup>.

Três RSs não foram incluídas nesta revisão rápida, mesmo que elas fossem mais atuais (publicadas em 2022-2023), pois não cumpriam os critérios de inclusão: não apresentava meta-análises e não incluíram ECRs adicionais. A lista de estudos excluídos está no quadro 3.

### Quadro 3. Lista de estudos excluídos.

Referência do estudo	Motivo de exclusão
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. Available from: <a href="https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1">https://doi.org/10.1186/s12916-022-02459-1</a>	Excluído por não ter meta-análises.
Martin F, Dubertret C, Le Strat Y, Mallet J. The therapeutic potential of cannabidiol in subjects with psychotic spectrum disorders: A systematic review of randomized controlled trials. Ann Med Psychol (Paris) [Internet]. 2023;181(9):756–67. Available from: <a href="https://doi.org/10.1016/j.amp.2023.02.011">https://doi.org/10.1016/j.amp.2023.02.011</a> .	Excluído por não ter meta-análises.



Tang Y, Tonkovich KL, Rudisill TM. The Effectiveness and Safety of Cannabidiol in Non-seizure-related Indications: A Systematic Review of Published Randomized Clinical Trials. Pharmaceut Med. 2022 Dec;36(6):353-385. Available from: <a href="https://doi.org/10.1007/s40290-022-00446-8">https://doi.org/10.1007/s40290-022-00446-8</a> .	Excluído por não ter meta-análises.
---	-------------------------------------

**Fonte:** os próprios autores.

Os resultados de eficácia e segurança estão expostos de forma resumida na tabela 1.

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

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
<b>Desfecho primário:</b> sintomas totais da esquizofrenia mensurados pela mudança na pontuação total da escala PANSS (diferença depois-antes do tratamento) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(0)	MD= -0,40 [-14,22; +13,42] IC95%
<b>Desfecho primário:</b> número de pacientes respondendo ao tratamento (risco de resposta, definida como 20% de melhora na pontuação da escala PANSS após tratamento) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(0)	RR= 1,02 [0,70; 1,47] IC95%
<b>Desfecho primário:</b> risco de interrupção do tratamento devido a efeitos adversos Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(0)	RR= 5,00 [0,25; 98,27] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> sintomas positivos da esquizofrenia mensurados pela mudança na pontuação da escala PANSS (diferença depois-antes do tratamento) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(0)	MD= -0,60 [-5,12; +3,92] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> sintomas negativos da esquizofrenia mensurados pela mudança na pontuação da escala PANSS (diferença depois-antes do tratamento) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(0)	MD= -2,70 [-6,32; +0,92] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> sintomas extrapiramidais como efeito adverso do tratamento medicamentoso mensurado pela mudança na pontuação da escala ESRS (diferença depois-antes do tratamento) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(+)	MD= -0,22 [-0,40; -0,04] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> Ganho de peso como efeito adverso do tratamento medicamentoso (diferença depois-antes do tratamento em quilogramas) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 1 ECR: 42 pacientes.			
CBD	Amilsuprida	(+)	MD= -3,40 [-5,76; -1,04] IC95%

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
<b>Desfecho primário:</b> sintomas totais da esquizofrenia mensurados pela mudança na pontuação total da escala PANSS (diferença depois-antes do tratamento) Efeito de curto prazo (6-8 semanas de tratamento)			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	MD= -1,07 [-2,64; +0,49] IC95%
<b>Desfecho primário:</b> número de pacientes respondendo ao tratamento (risco de resposta, definida como 20% de melhora na pontuação da escala PANSS após tratamento) Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento)			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	RR= 2,10 [0,87; 5,07] IC95%
<b>Desfecho primário:</b> impacto na cognição mensurada pelo escore final da pontuação das escalas BACS ou MCCB-CS Efeito de curto prazo (6-8 semanas de tratamento). 2 ECR: 122 pacientes.			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	SMD= +0,09 [-0,27; +0,45] IC95%
<b>Desfecho primário:</b> risco de interrupção do tratamento devido a efeitos adversos Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 2 ECR: 122 pacientes.			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	RR= 1,62 [0,20; 12,75] IC95%
<b>Desfecho primário:</b> risco de efeitos adversos Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 2 ECR: 122 pacientes.			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	RR= 0,84 [0,62; 1,14] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> sintomas positivos da esquizofrenia mensurados pelo escore final da pontuação total da escala PANSS Efeito de curto prazo (6-8 semanas de tratamento). 2 ECR: 122 pacientes.			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(+)	MD= -1,62 [-2,14; -1,09] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> sintomas negativos da esquizofrenia mensurados pelo escore final da pontuação total da escala PANSS Efeito de curto prazo (6-8 semanas de tratamento). 2 ECR: 122 pacientes.			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	MD= 0,51 [-0,13; +1,14] IC95%
<b>Desfecho secundário:</b> sintomas extrapiramidais como efeito adverso do tratamento medicamentoso Efeito de curto prazo (4 semanas de tratamento). 2 ECR: 122 pacientes.			
CBD + Antipsicótico	Placebo + Antipsicótico	(0)	RR= 2,68 [0,12; 66,44] IC95%

**Legenda:** (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores. PANSS: *Positive and Negative Syndrome Scale*. BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*. MCCB-CS: *MATRICES Consensus Cognitive Battery Composite Score*.

**Fonte:** Kopelli *et al.* (2020).

## DISCUSSÃO

Esta revisão rápida sintetizou evidências de duas revisões sistemáticas<sup>14-15</sup> baseadas em ensaios clínicos randomizados<sup>16-18</sup> que compararam o uso de canabidiol (CBD) à terapêutica

antipsicótica padrão em adultos com esquizofrenia, tanto em monoterapia quanto em combinação com antipsicótico. Os resultados indicam que, em geral, o CBD apresenta eficácia semelhante aos antipsicóticos convencionais no manejo de sintomas da esquizofrenia no curto prazo, com perfil de segurança potencialmente mais favorável, sobretudo em monoterapia. Contudo, esses achados devem ser interpretados com cautela devido à baixa qualidade metodológica das revisões incluídas e à limitação do número de ensaios clínicos randomizados (ECRs) disponíveis.

A evidência mais consistente em favor do CBD emergiu do estudo de Leweke et al.<sup>16</sup>, incluído na RS de Kopelli *et al.*<sup>14</sup>, que comparou o CBD em monoterapia com a amissulprida. Os resultados apontaram equivalência em termos de eficácia clínica nos sintomas positivos e negativos, com superioridade do CBD em relação aos efeitos adversos, como menor ganho de peso e menor risco de sintomas extrapiramidais. Esses dados sugerem que o CBD pode ser uma alternativa viável para pacientes que não toleram bem os efeitos colaterais dos antipsicóticos tradicionais, o que representa uma contribuição importante considerando as altas taxas de abandono terapêutico associadas aos efeitos adversos desses medicamentos.

No entanto, quando utilizado em politerapia — ou seja, como adjuvante ao tratamento antipsicótico — o CBD não demonstrou benefícios clínicos adicionais relevantes na maioria dos desfechos avaliados. Os estudos de McGuire et al.<sup>17</sup> e Boggs et al.<sup>18</sup>, que embasaram as meta-análises das revisões sistemáticas<sup>14-15</sup>, mostraram ausência de superioridade do tratamento combinado em desfechos como sintomas negativos, função cognitiva, taxa de resposta ao tratamento e perfil de segurança. A única exceção foi a melhora dos sintomas positivos em pacientes que receberam a combinação de CBD e antipsicótico, com diferença estatisticamente significativa, embora de magnitude clínica modesta.

É importante destacar que os mecanismos de ação do CBD ainda não são completamente compreendidos, mas se sabe que diferem dos antipsicóticos convencionais. O CBD atua, entre outros mecanismos, na modulação do sistema endocanabinoide e na inibição da degradação da anandamida, um endocanabinoide associado à melhora dos sintomas psicóticos. Essa via alternativa de ação pode representar uma abordagem inovadora para o manejo da esquizofrenia, especialmente em casos refratários ou em populações que apresentem contraindicação aos antipsicóticos tradicionais.<sup>4,14-15</sup>

Apesar dos achados promissores, a base de evidências disponível apresenta importantes limitações. Primeiramente, o número de ECRs incluídos nas revisões é pequeno e o tamanho amostral dos estudos é limitado, o que compromete o poder estatístico das análises. Também os ensaios clínicos<sup>16-18</sup> incluídos nas revisões sistemáticas<sup>14-15</sup> apresentaram alto risco de viés, conforme avaliação dos revisores. Além disso, os estudos<sup>16-18</sup> incluídos nas meta-análises<sup>14-15</sup> avaliaram o tratamento apenas em curto prazo (entre 4 e 8 semanas), o que não permite conclusões sobre a eficácia e segurança do uso prolongado do CBD em pacientes com esquizofrenia, cuja natureza clínica é crônica e requer intervenções sustentadas.

Outra limitação crítica diz respeito à qualidade metodológica das revisões sistemáticas<sup>14-15</sup> analisadas. Ambas foram classificadas como de baixa ou criticamente baixa confiabilidade segundo o instrumento AMSTAR-2, devido a falhas como ausência de protocolo registrado, limitações na avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e ausência de análise de

sensibilidade. Isso reduz a confiança nos resultados apresentados e ressalta a necessidade de futuras revisões sistemáticas mais robustas e transparentes.

Adicionalmente, há considerações relevantes quanto à heterogeneidade dos estudos, tanto no perfil dos participantes quanto nas intervenções. Os critérios de inclusão variaram entre os ECRs, com populações que incluíam desde pacientes em primeira crise psicótica até aqueles com resposta parcial ao tratamento antipsicótico. Essa heterogeneidade limita a comparabilidade entre estudos e a generalização dos achados. Fatores como dosagem do CBD, forma de administração, tipo de antipsicótico utilizado e estágio da doença também variaram, o que pode ter influenciado os resultados.<sup>16-18</sup>

Do ponto de vista clínico, a ausência de efeitos adversos graves e a boa tolerabilidade observadas no uso do CBD são aspectos relevantes, especialmente no contexto da esquizofrenia, em que os efeitos colaterais dos antipsicóticos frequentemente comprometem a adesão ao tratamento. Isso levanta a hipótese de que o CBD possa ser útil como opção terapêutica para subgrupos específicos de pacientes, por exemplo, aqueles com intolerância medicamentosa, histórico de efeitos extrapiramidais ou risco metabólico elevado.<sup>4-6</sup>

Por fim, a relevância do tema justifica a realização de novos ensaios clínicos randomizados com maior rigor metodológico, tempo de acompanhamento prolongado e amostras maiores e mais representativas. Tais estudos deveriam explorar, além dos desfechos tradicionais, indicadores de qualidade de vida, funcionalidade, adesão ao tratamento e custo-efetividade. Também é recomendável a avaliação de marcadores biológicos que possam prever a resposta ao CBD, contribuindo para uma abordagem mais personalizada no manejo da esquizofrenia.<sup>1-2</sup>

## CONCLUSÃO

As evidências atuais indicam que o canabidiol apresenta eficácia comparável à dos antipsicóticos convencionais no tratamento de curto prazo da esquizofrenia, tanto em monoterapia quanto em politerapia. Em monoterapia, o CBD pode oferecer vantagens quanto ao perfil de segurança. Contudo, a adição de CBD aos antipsicóticos não demonstrou benefícios clínicos adicionais consistentes, exceto possível melhora em sintomas positivos. Diante da baixa qualidade metodológica das revisões incluídas, são necessários estudos mais robustos para confirmar esses achados e definir o papel do canabidiol no manejo clínico da esquizofrenia.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização 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 Licença Commons e indique se foram feitas alterações. Para mais informações, visite o site [creativecommons.org/licenses/by/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Buchanan RW, Katz I, Issa F, Collier R, Fuller MA, Ballard-Hernandez J, Sall J, Goldberg R, Reston JT, Ford SC, Niv N. Pharmacological and Somatic Treatments for First-Episode Psychosis and Schizophrenia: Synopsis of the US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Schizophr Bull.*

- 2025 Jul 7;51(4):969-982. Available: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaf053>.
2. Corrales A, Abadi A, Asociación de Familiares de Esquizofrénicos Aafe, Bartoli G, Benavente Pinto C, Cabrera A, Camino S, Corral R, Delmonte G, García Bonetto G, Garay CJ, Gargoloff D, Gargoloff P, Goldchuk A, Iveli MF, Jufe G, Lamaison F, Leiderman E, López Mato A, Marengo E, Maresca T, Michat D, Morra C, Prokopez C, Ramírez J, Rebok F, Rubio Domínguez E, Sotelol D, Strejilevich S, Toro Martínez E, Vázquez G, Vilapriño JJ, Vilapriño M, Waisman Campos M, Grasso V, Cetkovich-Bakmas M. Primer Consenso Argentino sobre el manejo de la Esquizofrenia. Primera parte: Introducción, metodología de trabajo y generalidades. *Vertex*. 2025 Oct 10;36(169, jul.-sept.):70-96. Available: <https://doi.org/10.53680/vertex.v36i169.900>.
  3. Diniz E, Fonseca L, Rocha D, Trevizol A, Cerqueira R, Ortiz B, Brunoni AR, Bressan R, Correll CU, Gadelha A. Treatment resistance in schizophrenia: a meta-analysis of prevalence and correlates. *Braz J Psychiatry*. 2023 Sep-Oct;45(5):448-458. Available: <https://doi.org/10.47626/1516-4446-2023-3126>.
  4. Feinberg SD, Aronoff GM, Ausfahl J, Bruns D, Darnall BD, Goldberg RL, Haldeman S, Lessenger JE, Mandel S, Mayer TG, Navani AH, Osbahr AJ 3rd, Warren PA, Winters TH, Harris JS, Hegmann KT; ACOEM Evidence-based Practice Chronic Pain Expert Panel. ACOEM Guidelines: Cannabis. *J Occup Environ Med*. 2025 Sep 15. Available: <https://doi.org/10.1097/jom.0000000000003548>.
  5. Smyrnis A, Smyrnis G, Smyrnis N. Add-On Pharmacotherapy in Schizophrenia: Does It Improve Long-Term Outcomes? A Systematic Review. *J Clin Med*. 2025 Nov 5;14(21):7847. Available: <https://doi.org/10.3390/jcm14217847>.
  6. Dixon T, Cadenhead KS. Cannabidiol versus placebo as adjunctive treatment in early psychosis: study protocol for randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Nov 30;24(1):775. Available: <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07789-w>.
  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. *JB Evid Synth* [Internet]. 2022;20(4):944-9. Available: <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00371>.
  8. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. *JB Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. JBI Manual for Evidence Synthesis. Adelaide: JBI; 2024. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.
  9. 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. Available: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0512-z>.
  10. 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* [Internet]. 2021;372(71). Available: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
  11. Mendeley. Mendeley Reference Manager [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2024. Available: <https://www.mendeley.com/search/>.
  12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Available: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
  13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. Available: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
  14. Kopelli E, Samara M, Siargkas A, Goulas A, Papazisis G, Chourdakis M. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113246. Available: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113246>.
  15. Zhang S, Li M, Guo Z. Effect of cannabidiol on schizophrenia based on randomized controlled trials: A meta-analysis. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2022;180(7):630-8. Available: <https://doi.org/10.1016/j.amp.2021.09.019>.
  16. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012 23 [Internet]. 2012 Mar 20 [cited 2025 Feb 14];2(3):e94-e94. Available: <https://doi.org/10.1038/tp.2012.15>.
  17. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2025 Feb 14];235(7):1923-32. Available: <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4885-9>.
  18. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Feb 14];175(3):225-31. Available: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

# REALIDADE VIRTUAL IMERSIVA NA REABILITAÇÃO MOTORA APÓS ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

## IMMERSIVE VIRTUAL REALITY IN MOTOR REHABILITATION AFTER STROKE: A OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Jessica Jeordanne da Silva **Santos**<sup>1</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>2</sup>, Ellia Christinne de Lima **França**<sup>3</sup>

1. Graduanda em Fisioterapia na Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia, Goiás, Brasil, jessicajeordanne98@aluno.ueg.br.
2. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador 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, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
3. Fonoaudióloga, doutora, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, ellia.franca@goias.gov.br.

### RESUMO

**Contexto:** O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é uma das principais causas de incapacidade no mundo, afetando a função motora, a marcha, o equilíbrio e a independência funcional. A Realidade Virtual Imersiva (RVI) tem se destacado como ferramenta tecnológica promissora na reabilitação neurológica por proporcionar ambientes interativos e personalizados. **Objetivos:** Investigar os efeitos da RVI, em comparação com a reabilitação convencional ou ausência de intervenção, sobre o movimento dos membros superiores, marcha, equilíbrio postural e atividades da vida diária (AVDs) em indivíduos pós-AVC. **Métodos:** Trata-se de uma metassíntese de revisões sistemáticas com meta-análises de ensaios clínicos randomizados, conduzida conforme as diretrizes PRISMA e metodologia do Joanna Briggs Institute. Foram incluídas três revisões sistemáticas publicadas entre 2023 e 2024, avaliadas pela ferramenta AMSTAR-2 quanto à qualidade metodológica. **Resultados:** A RVI demonstrou superioridade em relação à terapia convencional na recuperação da função motora dos membros superiores (Diferença Média Padronizada - SMD = 1,44; Média Padronizada - MD = 6,33) e nas AVDs (SMD = 0,58; MD = 7,85). Também houve melhora significativa na velocidade da marcha e no equilíbrio estático, mas não na cadência da marcha ou no equilíbrio dinâmico. Dispositivos comerciais como Wii e Kinect apresentaram eficácia limitada. **Conclusão:** A RVI é eficaz na reabilitação motora pós-AVC, com impacto positivo principalmente na função dos membros superiores, autonomia funcional e velocidade da marcha. Estudos futuros devem abordar limitações metodológicas e avaliar os efeitos de longo prazo para ampliar sua aplicabilidade clínica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Reabilitação do Acidente Vascular Cerebral; Realidade Virtual; Revisão Sistemática.

### ABSTRACT

**Background:** Stroke is one of the leading causes of disability worldwide, affecting motor function, gait, balance, and functional independence. Immersive Virtual Reality (IVR) has emerged as a promising technological tool in neurorehabilitation by providing interactive



and personalized environments. **Objectives:** To investigate the effects of IVR, compared to conventional rehabilitation or no intervention, on upper limb motor function, gait, postural balance, and activities of daily living (ADLs) in post-stroke individuals. **Methods:** This study is a metasyntesis of systematic reviews with meta-analyses of randomized controlled trials, conducted in accordance with PRISMA guidelines and the Joanna Briggs Institute methodology. Three systematic reviews published between 2023 and 2024 were included and assessed for methodological quality using the AMSTAR-2 tool. **Results:** IVR showed superiority over conventional therapy in improving upper limb motor function (Standardized Mean Difference - SMD = 1.44; Standardized Mean - MD = 6.33) and ADLs (SMD = 0.58; MD = 7.85). There was also a significant improvement in gait speed and static balance, but not in gait cadence or dynamic balance. Commercial devices such as Wii and Kinect demonstrated limited effectiveness. **Conclusion:** IVR is effective in post-stroke motor rehabilitation, with a positive impact primarily on upper limb function, functional independence, and gait speed. Future studies should address methodological limitations and assess long-term effects to enhance its clinical applicability.

**KEYWORDS:** Stroke Rehabilitation; Virtual Reality; Systematic Review.

## INTRODUÇÃO

O acidente vascular cerebral (AVC) é atualmente a segunda maior causa de mortalidade no mundo. Projeções indicam que, até 2060, essa condição continuará ocupando essa posição, sendo responsável por 10,6% dos óbitos previstos globalmente e por 12,8% das mortes no Brasil.<sup>1</sup> Estima-se que pelo menos 62 milhões de pessoas que sofreram o AVC sofrem de incapacidade grave, redução da capacidade de autocuidado e participação em atividades sociais.<sup>2</sup> O comprometimento nos membros superiores comumente leva à dificuldade em alcançar, agarrar e manipular objetos. Outros comprometimentos que levam à limitação são a marcha, equilíbrio e disfunção cognitiva, gerando uma diminuição das atividades diárias e na qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>3</sup>

Com a ascensão das tecnologias em saúde, o encadeamento de intervenções para acometidos de AVC está em contínua expansão. A realidade virtual mostrou ser uma variante interativa, convidativa, focada no paciente, considerada de baixo custo para aperfeiçoar a recuperação funcional.<sup>4</sup>

Recentemente foi observado um aumento significativo no uso de inovações tecnológicas para melhorar a reabilitação de pacientes que sofreram AVC. A Realidade Virtual Imersiva (RVI) tem sido especialmente destacada por sua capacidade de oferecer treinamento personalizado e aumentar o envolvimento dos pacientes. Os programas de reabilitação em realidade virtual permitem que os pacientes sigam um programa terapêutico adaptado às suas necessidades, enquanto interagem com um ambiente simulado por computador.<sup>5</sup>

A Realidade Virtual (RV) é um sistema de interface computador-humano baseado em hardware e software que viabiliza um ambiente multimodal e estimulante através do suporte

tridimensional, oferecendo cenários realistas. A RV pode ser evidenciada em quatro tipos de graus de imersão: RV imersivo, RR misto, RV aumentado e RV não imersivo.<sup>6</sup>

A Realidade Virtual pode ser associada com uma série de computadores, telas de dispositivos móveis e monitores que envolvam os pacientes em práticas repetitivas, intensivas e orientadas com finalidades em vários níveis de imersão em ambiente virtual. Em tese, a RVI disponibiliza cenários específicos de atividades que podem ser ajustados para cada paciente dentro da sua necessidade em particular, contribuindo assim para uma melhora da coordenação motora, bem como complexidade, especificidade, intensidade, e ressaltos da prática, motivação, foco de atenção, conhecimentos dos desempenhos e resultados.<sup>4</sup>

Esse tipo de tecnologia oferece ambientes de tarefas adaptáveis para a reabilitação motora, visando elementos-chave como complexidade, especificidade, intensidade, relevância da prática, motivação, foco de atenção, conhecimento do desempenho e resultados, personalizando a terapia para as necessidades individuais do paciente.<sup>4</sup>

As evidências sobre intervenções para AVC baseadas em RVI mostraram que o uso dessa tecnologia associada à terapia convencional pode ser igual ou superior ao uso apenas desta última.<sup>7</sup> Considerando o potencial da RVI na reabilitação após AVC e a necessidade de evidências científicas mais robustas sobre sua eficácia e aplicabilidade clínica, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da realidade virtual imersiva em comparação com intervenções de reabilitação convencional ou nenhuma intervenção sobre a função motora dos membros superiores, marcha, equilíbrio postural e atividades da vida diária (AVDs).

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo apresentou uma abordagem de metassíntese de revisões sistemáticas. Adotou-se o método sugerido pelo Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>8</sup> e a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>9</sup>.

A metodologia do Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>8</sup> definiu cinco fases: 1) definição da questão de pesquisa; 2) identificação dos estudos pertinentes; 3) seleção dos estudos; 4) análise dos dados; e 5) organização, síntese e apresentação dos dados.

A declaração PRISMA 2020<sup>9</sup> forneceu diretrizes atualizadas para o relato de revisões sistemáticas, refletindo os avanços nas técnicas de identificação, seleção, avaliação e síntese dos estudos.

Foi seguido o método PICO (pacientes/população, intervenção, comparação, desfechos)<sup>8</sup>:

- P (pacientes/população) - indivíduos com AVC;
- I (Intervenção) - reabilitação imersiva em realidade virtual;
- C (comparação) - reabilitação tradicional e nenhum tipo de intervenção;
- O (Outcomes/Desfechos) – Função motora dos membros superiores, marcha, equilíbrio postural estático e dinâmico, grau de independência funcional em AVDs, todas mensuradas por escalas;

- S (Studies/Estudos) - revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados.

A estratégia de busca foi estruturada com base nos elementos P, I e S da estratégia PICOS. Os termos de pesquisa incluíram descritores em saúde e seus sinônimos, conectados por operadores booleanos. Entre os descritores e seus sinônimos usou-se o operador OR. Para os elementos do PICOS, aplicou-se o operador AND. Além disso, fez-se uma busca manual nas listas de referências dos artigos selecionados, com o objetivo de identificar estudos adicionais relevantes.<sup>8</sup> As estratégias de busca utilizadas estão no quadro 1. A busca foi feita no dia 3 de outubro de 2024.

### Quadro 1. Estratégias de busca utilizadas na pesquisa bibliográfica.

PUBMED
((("Stroke"[MeSH Terms] OR "Stroke"[Text Word] OR "Strokes"[Text Word] OR "cerebrovascular accident"[Text Word] OR "cerebrovascular accidents"[Text Word] OR "Apoplexy"[Text Word] OR "brain vascular accident"[Text Word] OR "brain vascular accidents"[Text Word] OR "CVA"[Text Word] OR "CVAs"[Text Word]) AND ("physical therapy modalities"[MeSH Terms] OR "physical therapy modalities"[Text Word] OR "modalities physical therapy"[Text Word] OR ("Modalities"[All Fields] OR "Modality"[All Fields] OR "modality s"[All Fields]) AND "physical therapy"[Text Word]) OR "physical therapy modality"[Text Word] OR "physical therapy techniques"[Text Word] OR "physical therapy technique"[Text Word] OR "techniques physical therapy"[Text Word] OR ("physical therapy modalities"[MeSH Terms] OR ("Physical"[All Fields] AND "Therapy"[All Fields] AND "Modalities"[All Fields]) OR "physical therapy modalities"[All Fields] OR "physiotherapies"[All Fields] OR "Physiotherapy"[All Fields]) AND "Techniques"[Text Word]) OR ("physical therapy modalities"[MeSH Terms] OR ("Physical"[All Fields] AND "Therapy"[All Fields] AND "Modalities"[All Fields]) OR "physical therapy modalities"[All Fields] OR "physiotherapies"[All Fields] OR "Physiotherapy"[All Fields]) AND "Neurological"[Text Word]) OR "Neurophysiotherapy"[Text Word]) AND ("virtual reality exposure therapy"[MeSH Terms] OR "virtual reality"[Text Word]) AND ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "review"[Publication Type] OR "earch*"[Title/Abstract])) AND (2023/1/1:3000/12/12[pdat])
EMBASE
'cerebrovascular accident'/syn AND 'physiotherapy'/syn AND 'virtual reality'/syn AND ('systematic review'/syn OR 'meta analysis'/syn) AND [2023-2024]/py
BVS – Biblioteca Virtual em Saúde (inclui LILACS, SCIELO e outras bases de dados)
(mh:"Acidente Vascular Cerebral" OR "AVC" OR "AVE" OR "Acidente Cerebral Vascular" OR "Acidente Cerebrovascular" OR "Apoplexia" OR "Icto" OR "Ictus" OR "Acidente Vascular Encefálico" OR "Acidentes Cerebrais Vasculares" OR "Acidentes Cerebrovasculares" OR "Acidentes Vasculares Cerebrais" OR mh:c10.228.140.300.775 OR mh:c14.907.253.855) AND (mh:"Terapia de Exposição à Realidade Virtual" OR "Terapia com Exposição à Realidade Virtual" OR mh:f04.754.137.506.662 OR mh:"Realidade Virtual" OR "Realidade Virtual" OR "Realidades Virtuais" OR mh:l01.224.160.875 OR mh:l01.296.555) 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*))) AND db:("IBECS" OR "LILACS" OR
"BDENF") AND (instance:"regional") AND db:("IBECS" OR "LILACS" OR "BDENF") AND (year_cluster:[2023 TO
2024]) AND (instance:"regional")
```

**Fonte:** os próprios autores.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: PUBMED, EMBASE e BVS, a fim de garantir a abrangência da pesquisa. Selecionaram-se artigos publicados a partir de janeiro de 2023, uma vez que a inclusão de estudos recentes é essencial para garantir a precisão e relevância das conclusões, refletindo os mais recentes avanços científicos e tecnológicos, além de mudanças nas práticas clínicas e metodológicas. Esses estudos incorporaram dados e descobertas que não estariam disponíveis em estudos mais antigos, oferecendo uma visão mais atualizada e abrangente sobre o tema.

Foram incluídas revisões sistemáticas publicadas o mais recente possível, abrangendo o maior número possível de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) disponíveis na literatura, incluindo meta-análises diretas ou indiretas de dados quantitativos, comparando reabilitação com realidade virtual completamente imersiva e reabilitação convencional (treinamento motor baseado em práticas tradicionais de fisioterapia).

Foram excluídos: resumos de conferências, editoriais, protocolos e comentários de especialistas, além de estudos transversais, de coorte, observacionais, relatos de casos e estudos de caso.

Durante o processo de coleta de dados para a revisão, uma série de etapas bem definidas foi seguida para garantir a eficiência e confiabilidade do estudo. Inicialmente, foram removidos os estudos duplicados, utilizando o aplicativo Mendeley Desktop versão 1.19<sup>10</sup>. Em seguida, fez-se uma análise detalhada de títulos e resumos para selecionar os artigos a serem lidos integralmente, com base na adequação aos critérios de inclusão e exclusão. Por fim, os textos completos dos estudos selecionados foram lidos, avaliados e escolhidos para integrar a revisão. A seleção dos estudos por leitura de títulos e resumos foi realizada utilizando o aplicativo Rayyan 2.0<sup>11</sup>.

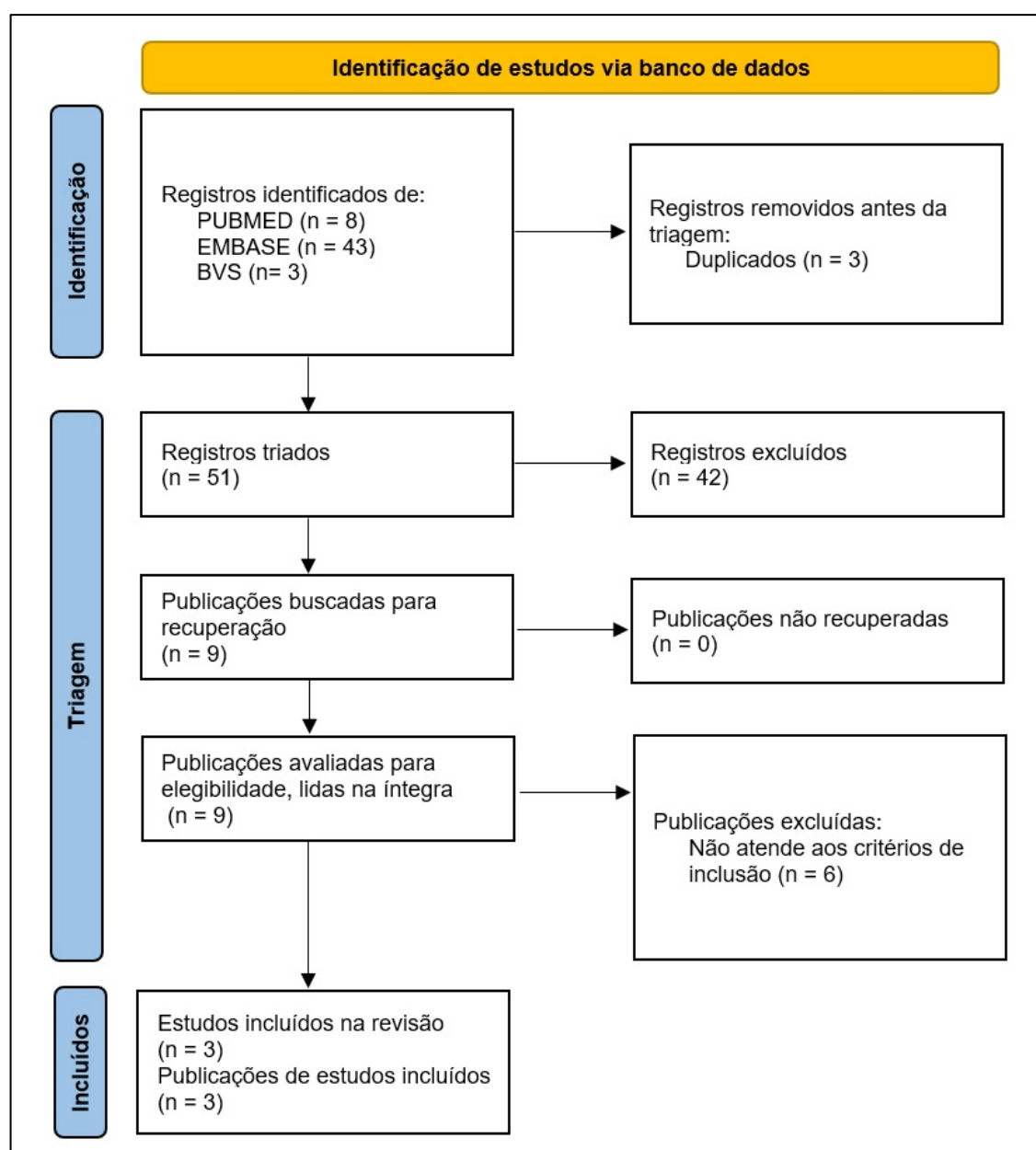
A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews version 2)<sup>12</sup>.

O protocolo de pesquisa deste estudo foi registrado no OSF, disponível em: <https://osf.io/2n5w3>.

## RESULTADOS

A busca nas bases de dados (Pubmed, Embase e BVS) resultou na identificação de 54 registros, com 3 duplicados removidos, resultando em 51 registros triados. Após a leitura de títulos e resumos, 42 foram excluídos e 9 seguiram para avaliação completa. Desses, 6 não atenderam aos critérios de inclusão, foram incluídas 3 revisões sistemáticas<sup>6,13,14</sup>. A figura 1 apresenta as etapas da pesquisa bibliográfica no diagrama de fluxo do PRISMA.

**Figura 1.** Diagrama de fluxo do PRISMA.



**Fonte:** Page et al.<sup>9</sup>

O quadro 2 apresenta o resumo de cada revisão sistemática incluída neste estudo.

**Quadro 2.** Características das revisões sistemáticas incluídas.

<b>Estudo</b>	<b>Hao <i>et al.</i><sup>13</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Comparar os efeitos da realidade virtual imersiva e não-imersiva na função do membro superior em sobreviventes de AVC, utilizando uma abordagem de meta-análise em rede.
<b>Métodos</b>	<p>Bases de dados pesquisadas: MEDLINE, Embase, CINAHL Plus, APA PsycINFO e Scopus.</p> <p>Data da busca: 26 de dezembro de 2022.</p> <p>Número de ECRs: 20 ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos.</p> <p>Tamanho amostral total dos ECRs: 813 participantes.</p> <p>Países onde os ECRs foram realizados: Brasil, Taiwan, China, Turquia, Paquistão, Coreia do Sul, Singapura, França, Itália, Holanda.</p> <p>Instrumento de avaliação da qualidade dos estudos primários: Escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database).</p> <p>Classificação da qualidade dos estudos: Todos os ECRs incluídos foram classificados como boa qualidade (pontuação de 6 a 8 na escala PEDro).</p> <p>Método de síntese/análise: Meta-análise em rede (network meta-analysis) com modelo de efeitos aleatórios frequentista.</p>
<b>Conclusões</b>	A realidade virtual imersiva apresentou os melhores resultados na função motora dos membros superiores mensurada através da escala <i>Fugl-Meyer Assessment</i> , com um ganho estimado de SMD= 1,39 desvios padrão (IC95%: 0,25; 2,53) em relação ao Nintendo Wii e SMD= 1,38 (IC95%: 0,55; 2,20) em relação à reabilitação convencional.
<b>Limitações</b>	<p>Assimetria na comparação dos estudos indicando viés de publicação ou heterogeneidade.</p> <p>Número limitado de estudos para cada comparação específica.</p> <p>Exclusão de estudos com qualidade moderada ou ruim pode ter reduzido a amplitude dos achados.</p> <p>Foco exclusivo na função do membro superior sem análise detalhada de outros domínios funcionais importantes como equilíbrio, marcha e AVDs.</p> <p>Variabilidade no tempo pós-AVC e dosagens de intervenção pode afetar a comparabilidade entre estudos.</p>
<b>Qualidade da Revisão Sistemática</b>	Qualidade baixa, conforme AMSTAR-2: Item 1 – Sim, Item 2 – Sim, Item 3 – Sim, Item 4 – Sim parcial, Item 5 – Sim, Item 6 – Sim, Item 7 – Não, Item 8 – Sim, Item 9 – Sim, Item 10 – Não, Item 11 – Sim, Item 12 – Sim, Item 13 – Sim, Item 14 – Não, Item 15 – Sim, Item 16 – Sim.
<b>Estudo</b>	<b>Zhang <i>et al.</i><sup>14</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Comparar os efeitos do treinamento assistido por robô, da realidade virtual e da combinação de ambos na reabilitação de equilíbrio, marcha e função diária em pacientes com AVC
<b>Métodos</b>	<p>Bases de dados pesquisadas: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, PEDro, CINAHL, Web of Science e ProQuest Dissertations and Theses.</p> <p>Data da busca: 31 de agosto de 2022.</p> <p>Número de ECRs: 52 ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos.</p> <p>Tamanho amostral total dos ECRs: 1.559 participantes.</p> <p>Países onde os ECRs foram realizados: Coreia do Sul (19), além de EUA (6), Itália, China e Turquia (4 cada), entre outros países.</p> <p>Instrumento de avaliação da qualidade dos estudos primários: Escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database) e ferramenta RoB 2.</p> <p>Classificação da qualidade dos estudos: 55,8% com alto risco de viés no RoB 2; média de 6,25 na Escala PEDro, sendo 67,3% dos estudos classificados com alta qualidade.</p> <p>Método de síntese/análise: Meta-análise de rede com modelo de efeitos aleatórios.</p>



<b>Conclusões</b>	<p>1. Equilíbrio Postural Estático/Dinâmico: BBS (Berg Balance Scale): Melhor resultado: Robot + Realidade Virtual; MD = 4.10 (IC95%: 0.43 a 7.67; diferença significativa estatisticamente e clinicamente significativa, pois MCID = 4,1<sup>15</sup>), SUCRA = 82.0%.</p> <p>TUG (Timed Up and Go): Melhor intervenção: Robot + VR; MD = -5.58 (IC95%: -11.51 a 0.24; não significativa estatisticamente), SUCRA = 93.3%.</p> <p>2. Marcha: 10MWT (10-Meter Walk Test): melhor: Robot + RV, SUCRA = 82.7%, MD = 3.61 (IC95%: -1.71 a 8.75; não significativa).</p> <p>Velocidade da marcha: Melhor: RV, SUCRA = 97.8%, MD = -0.15 (IC95%: -0.24 a -0.06; diferença significativa estatisticamente e clinicamente significativa, pois MCID = 0,13 m/s<sup>15</sup>).</p> <p>Cadência (frequência dos passos): Melhor: RV, SUCRA = 99.8%, MD = 12.12 (IC95%: -4.77 a 19.68; não significativa).</p> <p>3. Independência Funcional nas AVDs: MBI (Modified Barthel Index): Melhor: RV, SUCRA = 92.1%, MD = -7.85 (IC95%: -15.18 a -1.07; diferença significativa estatisticamente e clinicamente significativa, pois MCID = 5,34<sup>16</sup>).</p>
<b>Limitações</b>	<p>A maioria das comparações foi com terapia convencional, gerando redes em forma de estrela (limitação de evidência indireta).</p> <p>Alta proporção de estudos com alto risco de viés (RoB).</p> <p>Ausência de alocação oculta em muitos estudos.</p> <p>Maioria dos participantes eram pacientes mais jovens, o que compromete a generalização dos resultados.</p> <p>Falta de cegamento dos participantes/intervencionistas.</p> <p>Apenas 3 estudos utilizaram cegamento de participantes.</p> <p>Heterogeneidade nas intervenções, durações e protocolos.</p> <p>Não avaliou função motora dos membros superiores, um componente relevante na reabilitação pós-AVC.</p>
<b>Qualidade da Revisão Sistemática</b>	<p>Qualidade alta, conforme AMSTAR-2:</p> <p>Item 1 – Sim, Item 2 – Sim, Item 3 – Sim, Item 4 – Sim, Item 5 – Sim, Item 6 – Sim, Item 7 – Sim, Item 8 – Sim, Item 9 – Sim, Item 10 – Não, Item 11 – Sim, Item 12 – Sim, Item 13 – Sim, Item 14 – Sim, Item 15 – Sim, Item 16 – Sim.</p>
<b>Estudo</b>	<b>Kiper <i>et al.</i><sup>6</sup></b>
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia da realidade virtual imersiva (VR) na função do membro superior, nas atividades de vida diária (AVDs) e na redução da dor em pacientes com AVC; e também verificar sua aceitabilidade e efeitos colaterais
<b>Métodos</b>	<p>Bases de dados pesquisadas: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Scopus e Web of Science.</p> <p>Data da busca: 15 de novembro de 2023.</p> <p>Número de ECRs: 10 ensaios clínicos randomizados incluídos.</p> <p>Tamanho amostral total: 324 participantes.</p> <p>Países dos ECRs: Incluem estudos realizados na Polônia, Luxemburgo, Itália, Coreia do Sul, China, Taiwan, Turquia, Índia, e outros — embora o artigo não liste explicitamente todos os países.</p> <p>Instrumento para avaliação da qualidade: Cochrane Risk of Bias Tool 2.0 (RoB 2.0).</p> <p>Classificação geral: 3 estudos com baixo risco de viés, 3 com algumas preocupações, 4 com alto risco de viés. Logo, predomina qualidade metodológica moderada a baixa.</p> <p>Método de síntese/análise: meta-análises diretas com modelo de efeitos fixos, utilizando diferenças médias (MD) e diferenças médias padronizadas (SMD), com gráficos de floresta.</p>

<b>Conclusões</b>	<p>Desfechos mensurados por escalas:</p> <p>1. Função motora dos membros superiores (Fugl-Meyer Assessment - FMA-UE):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MD= 6.33 (IC95%: 4.15 a 8.50), <math>I^2 = 25\%</math>, <math>p &lt; 0.00001</math>: Efeito positivo significativo da RV imersiva.</li> </ul> <p>2. Subescalas do FMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ombro: MD= 4.96 (IC95%: 1.90 a 8.03), <math>p = 0.002</math>.</li> <li>- Pulso: MD= 2.41 (IC95%: 0.56 a 4.26), <math>p = 0.01</math>.</li> <li>- Mão: MD= 2.60 (IC95%: 0.70 a 4.50), <math>p = 0.007</math>.</li> <li>- Coordenação: sem diferença significativa (MD = 0.22; <math>p = 0.30</math>).</li> </ul> <p>3. Atividades de Vida Diária (AVDs):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SMD= 0.58 (IC95%: 0.25 a 0.91), <math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0.0005</math>: Melhora significativa com RV imersiva.</li> </ul>
<b>Limitações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta variação no risco de viés entre os estudos.</li> <li>- Pouco controle de heterogeneidade metodológica.</li> <li>- Número limitado de ECRs com follow-up de longo prazo.</li> <li>- Falta de dados sobre dor e sobre impacto de longo prazo.</li> <li>- Não houve resposta dos autores dos estudos para dados adicionais.</li> <li>- Vários estudos com amostras pequenas (<math>n &lt; 20</math>).</li> <li>- Pouca padronização dos protocolos de RV.</li> <li>- Falta de avaliação de transferência funcional real das habilidades treinadas.</li> <li>- Ausência de comparação com outros tipos de RV (como não-imersiva).</li> </ul>
<b>Qualidade da Revisão Sistemática</b>	<p>Qualidade alta, conforme AMSTAR-2:</p> <p>Item 1 – Sim, Item 2 – Sim, Item 3 – Sim, Item 4 – Sim parcial, Item 5 – Sim, Item 6 – Sim, Item 7 – Sim, Item 8 – Sim, Item 9 – Sim, Item 10 – Não, Item 11 – Sim, Item 12 – Sim, Item 13 – Sim, Item 14 – Sim, Item 15 – Sim, Item 16 – Sim.</p>

Fonte: Hao *et al.*<sup>13</sup>, Kiper *et al.*<sup>6</sup>, Zhang *et al.*<sup>14</sup>.

A tabela 1 apresenta o resumo dos resultados quantitativos de efeitos de eficácia relatados nas revisões sistemáticas<sup>6,13,14</sup>.

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

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
<b>Desfecho: função motora de membros superiores (Valor de SMD para escala FMA – Fugl-Meyer Assessment)</b>			
Realidade Virtual Imersiva (dispositivo montado na cabeça)	Terapia Convencional	(+)	SMD= 1,44 [0,47; 2,42] IC95% <sup>13</sup>
Realidade Virtual Imersiva (dispositivo montado na cabeça)	Realidade Virtual não Imersiva	(0)	SMD= 0,54 [-0,56; 1,63] IC95% <sup>13</sup>
Realidade Virtual não Imersiva	Terapia Convencional	(+)	SMD= 0,86 [0,01; 1,71] IC95% <sup>13</sup>
Treino motor com videogame Nintendo Wii	Terapia Convencional	(0)	SMD= 0,01 [-0,28; 0,30] IC95% <sup>13</sup>
Treino motor com videogame Microsoft Kinect	Terapia Convencional	(0)	SMD= 0,50 [-0,39; 1,40] IC95% <sup>13</sup>

**Desfecho: função motora de membros superiores (Valor de MD para escala FMA – Fugl-Meyer Assessment)**

Realidade Virtual Imersiva	Terapia Convencional	(+)	Pontuação total na porção de MMSS da FMA: MD= 6,33 [4,15; 8,50] IC95% <sup>6</sup> MCID= 5,25 <sup>17</sup>
Realidade Virtual Imersiva	Terapia Convencional	(+)	Subescala de ombro na FMA MD= 4,96 [1,90; 8,03] IC95% <sup>6</sup>
Realidade Virtual Imersiva	Terapia Convencional	(+)	Subescala de punho na FMA MD= 2,41 [0,56; 4,26] IC95% <sup>6</sup>
Realidade Virtual Imersiva	Terapia Convencional	(+)	Subescala de mão na FMA MD= 2,60 [0,70; 4,50] IC95% <sup>6</sup>
Realidade Virtual Imersiva	Terapia Convencional	(0)	Subescala de coordenação na FMA MD= 0,22 [-0,20; 0,65] IC95% <sup>6</sup>

**Desfecho: AVDs**

			SMD= 0,58 [0,25; 0,91] IC95% <sup>6</sup>
Realidade Virtual Imersiva	Terapia Convencional	(+)	Escala Modificada de Barthel: MD= 7,85 [1,07; 15,18] IC95% <sup>14</sup> MCID= 5,34 <sup>16</sup>

**Desfecho: marcha (Teste de caminhada de 10 metros)**

Realidade Virtual (imersiva, não imersiva e treino motor com videogame)	Terapia Convencional	(+)	Velocidade da marcha: MD= 0,15 m/s [0,24; 0,06] IC95% <sup>14</sup> MCID= 0,13 m/s <sup>15</sup>
Realidade Virtual (imersiva, não imersiva e treino motor com videogame)	Terapia Convencional	(0)	Cadência: MD= 12,12 [-4,77; 19,68] IC95% <sup>14</sup>

**Desfecho: Equilíbrio postural estático (escala de equilíbrio de Berg)**

Realidade Virtual (imersiva, não imersiva e treino motor com videogame)	Terapia Convencional	(+)	MD= 3,37 [1,94; 4,80] IC95% <sup>14</sup> MCID= 4,1 <sup>15</sup>
---	----------------------	-----	--

**Desfecho: Equilíbrio postural dinâmico (Teste TUG – Timed Up and Go)**

Realidade Virtual (imersiva, não imersiva e treino motor com videogame)	Terapia Convencional	(0)	MD= -1,27 [-2,95; 0,36] IC95% <sup>14</sup>
---	----------------------	-----	---

Fonte: Hao *et al.*<sup>13</sup>, Kiper *et al.*<sup>6</sup>, Zhang *et al.*<sup>14</sup>.

## DISCUSSÃO

As intervenções com Realidade Virtual Imersiva demonstraram benefícios consistentes na recuperação da função dos membros superiores após o AVC quando comparadas à reabilitação convencional. A melhora foi percebida tanto na pontuação total da escala Fugl-Meyer quanto em subcomponentes como ombro, punho e mão. Esses achados são corroborados por diversos estudos que apontam ganhos clínicos significativos com o uso da realidade virtual, particularmente quando usada como complemento à terapia convencional<sup>18</sup>. Além disso, metanálises mostraram que a RV imersiva tem um efeito positivo superior na função motora

dos membros superiores em comparação com RV não-imersiva e outras abordagens tradicionais<sup>19</sup>.

A Realidade Virtual Imersiva também se destacou positivamente na melhora das atividades da vida diária. Os participantes que utilizaram essa abordagem mostraram maior independência funcional do que aqueles que realizaram reabilitação tradicional, apontando para sua efetividade clínica na promoção da autonomia. Revisões sistemáticas relataram melhorias estatisticamente significativas em índices como o Índice de Barthel quando a realidade virtual foi usada como intervenção complementar ou principal na reabilitação pós-AVC<sup>20</sup>, e este benefício foi reforçado por outro estudo mostrando que um maior tempo de terapia com RV se associa a melhores resultados funcionais em AVDs<sup>18</sup>.

Em relação à marcha, os resultados favorecem o uso da realidade virtual — em suas diferentes formas — para melhorar a velocidade ao caminhar. No entanto, não foram observadas melhorias claras em relação à cadência (frequência dos passos), sugerindo que os ganhos podem estar restritos a aspectos como velocidade, e não necessariamente à regularidade ou ritmo do andar. A distinção entre os efeitos da realidade virtual imersiva na velocidade da marcha e na cadência foi evidenciada em estudos que relataram melhora estatisticamente significativa na velocidade, mas não na cadência<sup>14,20</sup>. Ajustes neuromusculares finos necessários para cadência podem depender mais de estratégias terapêuticas específicas e a maioria dos protocolos de RVI não foca diretamente na cadência. Outros autores também destacam que melhorias em velocidade podem estar relacionadas à maior motivação e repetição motora proporcionadas pela realidade virtual, sem impacto direto na regularidade dos passos<sup>21</sup>.

A realidade virtual mostrou-se benéfica para o equilíbrio estático, indicando sua utilidade em melhorar a estabilidade postural em pacientes com AVC. Contudo, não houve melhora significativa no equilíbrio dinâmico, o que pode limitar seu impacto em situações funcionais mais complexas, como caminhar e se virar. Resultados semelhantes mostraram melhorias maiores no equilíbrio estático do que no equilíbrio dinâmico após intervenção com RVI combinada com treino de equilíbrio<sup>22</sup>. Isso se deve porque a maioria dos sistemas de RVI não permite que o paciente se mova livremente no espaço físico real, o que reduz o treino de equilíbrio dinâmico. Além disso, os protocolos focam mais no controle postural básico. Metanálises anteriores também confirmaram o benefício específico no equilíbrio estático, mas com evidência limitada de impacto funcional direto em mobilidade complexa<sup>21</sup>.

Importante ressaltar que o uso de RVI na reabilitação de pacientes acometidos por AVC não substitui integralmente a fisioterapia convencional, que desempenha um papel essencial promovendo a recuperação funcional e a reintegração às atividades de vida diária, devendo ser usada como suplemento tendo em vista os resultados positivos identificados nos estudos<sup>13</sup>.

Conforme as revisões sistemáticas estudadas<sup>6,13,14</sup>, a realidade virtual imersiva parece ser eficaz para função motora dos membros superiores, atividades da vida diária e velocidade da marcha. Os efeitos são menos consistentes para cadência da marcha e equilíbrio dinâmico. Dispositivos comerciais como o Wii ou Kinect mostraram impacto limitado, reforçando o potencial superior de sistemas de realidade virtual clínica mais especializados.

Este estudo de *overview* apresenta como ponto forte o emprego da metodologia de metassíntese de revisões sistemáticas, o que proporciona uma síntese abrangente e crítica da melhor evidência disponível. A utilização de revisões sistemáticas recentes, todas publicadas entre 2023 e 2024, garante a atualidade dos dados e o alinhamento com os avanços tecnológicos e clínicos mais recentes. Além disso, a aplicação das diretrizes PRISMA e da ferramenta AMSTAR-2 assegura rigor metodológico e qualidade na avaliação das fontes utilizadas.

Entretanto, algumas limitações deste estudo de *overview* devem ser consideradas. A heterogeneidade dos protocolos de intervenção com realidade virtual, bem como das populações avaliadas nas revisões, compromete a comparabilidade direta entre os estudos. Além disso, muitas das revisões incluíram ensaios com amostras pequenas, risco de viés elevado e ausência de cegamento. A exclusividade da análise em revisões sistemáticas limita a exploração de dados primários e pode omitir nuances presentes em estudos individuais. Finalmente, observou-se uma lacuna no acompanhamento de longo prazo, o que impede a avaliação da sustentabilidade dos efeitos observados.

## CONCLUSÃO

A realidade virtual imersiva apresenta evidências promissoras como ferramenta complementar na reabilitação motora de pacientes pós-AVC, especialmente no que se refere à função dos membros superiores, atividades da vida diária e velocidade da marcha. Sua aplicação se mostra superior à terapia convencional em diversos domínios funcionais, destacando-se como uma abordagem inovadora, interativa e potencialmente mais engajadora para os pacientes.

Contudo, os efeitos são menos consistentes em parâmetros como equilíbrio dinâmico e cadência da marcha, além de serem limitados por fatores metodológicos dos estudos primários. Diante disso, é necessário ampliar o número de ensaios clínicos randomizados com maior rigor metodológico, padronização dos protocolos de intervenção e follow-up prolongado, a fim de consolidar o uso clínico da realidade virtual imersiva como intervenção de qualidade na reabilitação neurológica.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Moraes M de A, Jesus PAP de, Muniz LS, Costa GA, Pereira LV, Nascimento LM, et al. Ischemic stroke mortality and time for hospital arrival: analysis of the first 90 days. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2023;57:e20220309. Available from: <https://doi.org/10.1590/1980-220x-reeusp-2022-0309en>
2. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol* [Internet]. 2018 Apr;38(2):208–11. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1649503>

3. Bleyenheuft Y, Gordon AM. Precision grip in congenital and acquired hemiparesis: similarities in impairments and implications for neurorehabilitation. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2014;8:459. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2014.00459>
4. Barger S, Scalea S, Agosta F, Banfi G, Corbetta D, Filippi M, et al. Effectiveness and safety of virtual reality rehabilitation after stroke: an overview of systematic reviews. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2023 Oct 1;64(102220). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102220>
5. Demeco A, Zola L, Frizziero A, Martini C, Palumbo A, Foresti R, et al. Immersive Virtual Reality in Post-Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2023 Feb;23(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/s23031712>
6. Kiper P, Godart N, Cavalier M, Berard C, Cieřlik B, Federico S, et al. Effects of Immersive Virtual Reality on Upper-Extremity Stroke Rehabilitation: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2024;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13010146>
7. Chatterjee K, Buchanan A, Cottrell K, Hughes S, Day TW, John NW. Immersive Virtual Reality for the Cognitive Rehabilitation of Stroke Survivors. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* [Internet]. 2022;30:719–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1109/TNSRE.2022.3158731>
8. Aromataris E, Lockwood C, Porrit K, Pilla B, Jordan Z, editors. *JBIM Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. 2024th ed. JBI Manual for Evidence Synthesis. North Adelaide: JBI; 2024 [cited 2025 Feb 14]. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-01>
9. 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. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2025 Feb 14];372(71). Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
10. Singh J. Mendeley: A free research management tool for desktop and web. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2010 Jan;1(1):62–3. Available from: <https://doi.org/10.4103/0976-500x.64539>
11. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
12. 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* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2025 Feb 14];358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/BMJ.J4008>
13. Hao J, He Z, Yu X, Remis A. Comparison of immersive and non-immersive virtual reality for upper extremity functional recovery in patients with stroke: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet]. 2023;44(8):2679–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-023-06742-8>
14. Zhang B, Wong KP, Kang R, Fu S, Qin J, Xiao Q. Efficacy of Robot-Assisted and Virtual Reality Interventions on Balance, Gait, and Daily Function in Patients With Stroke: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2023;104(10):1711–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2023.04.005>
15. Hayashi S, Miyata K, Takeda R, Iizuka T, Igarashi T, Usuda S. Minimal clinically important difference of the Berg Balance Scale and comfortable walking speed in patients with acute stroke: A multicenter, prospective, longitudinal study. *Clin Rehabil* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Apr 21];36(11):1512–23. Available from: <https://doi.org/10.1177/02692155221108552>
16. Wang X, Xiao L, Xiao L, Tian C, Liu Y, Dai X. The dose-effect relationship of acupuncture on limb dysfunction after acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 21];15(1341560):1341560. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1341560>
17. Page SJ, Fulk GD, Boyne P. Clinically Important Differences for the Upper-Extremity Fugl-Meyer Scale in People With Minimal to Moderate Impairment Due to Chronic Stroke. *Phys Ther* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2025 Apr 21];92(6):791–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.2522/ptj.20110009>
18. Xu S, Xu Y, Wen R, Wang J, Qiu Y, Chan CC. Virtual Reality Enhanced Exercise Training in Upper Limb Function of Patients With Stroke: Meta-Analytic Study. *J Med Internet Res* [Internet]. 2025 Feb 19 [cited 2025 May 12];27(1):e66802. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39969977>
19. Wu J, Zeng A, Chen Z, Wei Y, Huang K, Chen J, et al. Effects of virtual reality training on upper limb function and balance in stroke patients: Systematic review and meta-meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021 Oct 1;23(10).
20. Zhang B, Li D, Liu Y, Wang J, Xiao Q. Virtual reality for limb motor function, balance, gait, cognition and daily function of stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 12];77(8):3255–73. Available from: <https://doi.org/10.1111/jan.14800>
21. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Nov 20 [cited 2025 May 12];2017(11). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008349.pub4/full>
22. Jeon MJ, Moon JH, Cho H young. Effects of virtual reality combined with balance training on upper limb function, balance, and activities of daily living in persons with acute stroke: a preliminary study. *Phys Ther Rehabil Sci* [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2025 May 12];8(4):187–93. Available from:

and non-immersive virtual reality for upper extremity functional recovery in patients with stroke: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci* [Internet].

persons with acute stroke: a preliminary study. *Phys Ther Rehabil Sci* [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2025 May 12];8(4):187–93. Available from:



<https://www.jptrs.org/journal/view.html?doi=10.14474/jptrs.2019.8.4.187>

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

## EFICÁCIA E SEGURANÇA DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NA RESISTÊNCIA CARDIOVASCULAR DE CICLISTAS DE ENDURANCE: UMA REVISÃO RÁPIDA

### EFFICACY AND SAFETY OF CREATINE SUPPLEMENTATION ON CARDIOVASCULAR ENDURANCE IN ENDURANCE CYCLISTS: A RAPID REVIEW

Lauriely Alves da **Silva**<sup>1</sup>, Naruna Pereira **Rocha**<sup>2</sup>, Marcos Vidal **Martins**<sup>3</sup>, Ricardo Reis **Rodrigues**<sup>4</sup>, Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>5</sup>, Valter Paulo Neves **Miranda**<sup>6</sup>

1. Graduanda em Educação Física, Instituto Federal Goiano-Campus Urutaí-GO, Urutaí, Goiás, Brasil, lauriely.silva@estudante.ifgoiano.edu.br.
2. Nutricionista, Doutora em Ciência da Nutrição, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Unidade de Nutrição Clínica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (EBSERH – HC-UFU), Uberlândia, Minas Gerais, Brasil, naruna.rocha@ebserh.gov.br.
3. Nutricionista, Doutor em Bioquímica, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, marcos.vidal@uff.br.
4. Nutricionista, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, ricrodrigues2023@gmail.com.
5. 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 da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia-GO, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
6. Profissional de Educação Física, Doutor em Ciência da Nutrição, Pós-doutorado em Saúde Coletiva, Instituto Federal Goiano, Campus Urutaí-GO, Urutaí, Goiás, Brasil, valter.miranda@ifgoiano.edu.br.

#### RESUMO

**Contextualização:** O ciclismo de endurance caracteriza-se por esforços prolongados com predominância aeróbica, porém inclui momentos de alta intensidade que demandam contribuições anaeróbicas. A suplementação de creatina, reconhecida em esportes de força e potência, tem sido investigada quanto ao seu potencial em modalidades de resistência. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de creatina na resistência cardiovascular de ciclistas de *endurance*. **Material e Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática rápida em bases de dados com publicações entre 2015 e 2025, nos idiomas português e inglês, que abordaram o tema, e a avaliação do risco de viés foi realizada mediante a ferramenta ROB 2.0. **Resultados:** Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, totalizando 130 participantes. Os protocolos utilizaram 20 g/dia de creatina mono-hidratada durante 5 a 7 dias (fase de carga), com ou sem período de manutenção (3-5 g/dia). A suplementação não promoveu melhorias significativas no tempo de prova, na  $VO_2$  máx ou na potência crítica. Observaram-se benefícios na potência de pico e na recuperação durante sprints repetidos. Todos os estudos relataram aceitável tolerância ao suplemento, com eventos adversos leves e transitórios (ganho de peso de aproximadamente 1-1,5% e desconforto gastrointestinal ocasional), sem alterações em parâmetros clínicos. **Conclusão:** A suplementação de creatina não melhora consistentemente o desempenho aeróbico contínuo em ciclistas de *endurance*, embora possa beneficiar componentes anaeróbicos em momentos críticos da prova, como sprints finais e acelerações, e seus efeitos ergogênicos são mais pronunciados em exercícios de curta duração e alta intensidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Creatina; Ciclismo; Treino Aeróbico; Suplementos Nutricionais; Resistência Física.

## ABSTRACT

**Background:** Endurance cycling is characterized by prolonged efforts with an aerobic predominance, but it also includes high-intensity moments that require anaerobic contributions. Creatine supplementation, commonly used in strength and power sports, has been investigated for its potential benefits in endurance modalities. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of creatine supplementation for cardiovascular endurance in endurance cyclists. **Material and Methods:** A rapid systematic review was conducted in databases with publications between 2015 and 2025, in Portuguese and English languages, addressing the topic, and risk of bias assessment was performed using the ROB 2.0 tool. **Results:** Six randomized clinical trials were included, totaling 130 participants. The protocols used 20 g/day of creatine monohydrate for 5- 7 days (loading phase), with or without a maintenance phase (3-5 g/day). Supplementation did not promote significant improvements in time trial performance,  $VO_2$ max, or critical power. Benefits were observed in peak power and recovery during repeated sprints. All studies reported good tolerance to the supplement, with mild and transient adverse events (weight gain of approximately 1-1.5% and occasional gastrointestinal discomfort), without changes in clinical parameters. **Conclusion:** Creatine supplementation does not consistently improve continuous aerobic performance in endurance cyclists, although it may benefit anaerobic components at critical moments of the race, such as final sprints and accelerations, and its ergogenic effects are more pronounced in short-duration, high-intensity exercises.

**KEYWORDS:** Creatine; Bicycling; Endurance Training; Dietary Supplements; Physical Endurance.

## INTRODUÇÃO

A prática de exercícios físicos de *endurance*, como corridas de longa distância, ciclismo e triatlo, tem crescido significativamente entre atletas profissionais e amadores, impulsionada pela busca por melhorias no desempenho e na resistência física<sup>1</sup>. Esses esportes caracterizam-se pelo esforço prolongado e pela predominância do metabolismo aeróbico, demandando estratégias nutricionais e suplementares que otimizem a capacidade energética e minimizem a fadiga<sup>2</sup>. Nesse contexto, estudos indicam<sup>3</sup> que a creatina é um composto orgânico amplamente estudado por seus efeitos ergogênicos em atividades de alta intensidade e curta duração. Além disso, emerge como uma possibilidade a ser investigada para modalidades de resistência, desafiando o entendimento tradicional de sua aplicação.

A creatina é uma molécula naturalmente produzida pelo organismo a partir dos aminoácidos glicina, arginina e metionina, sendo armazenada majoritariamente nos músculos esqueléticos na forma de fosfocreatina ( $C_4H_{10}N_3O_5P$ )<sup>4</sup>. Sua função principal está associada à ressíntese rápida de adenosina trifosfato (ATP). Neste contexto, a creatina é a principal fonte de energia celular, especialmente durante esforços anaeróbicos. Estudos clássicos<sup>5,6</sup> demonstram que a

suplementação de creatina melhora o desempenho em exercícios de força e potência, mas sua eficácia em atividades de *endurance* permanece menos explorada, suscitando debates sobre os mecanismos fisiológicos envolvidos e os potenciais benefícios em contextos aeróbicos.

No tecido muscular, aproximadamente 95% da creatina armazena-se na forma de creatina livre (40%) e fosfocreatina (60%), constituindo o sistema ATP-CP (adenosina trifosfato-creatina fosfato). Assim, é responsável pelo fornecimento energético imediato durante exercícios de altíssima intensidade e curta duração, tipicamente entre 6 e 10 segundos<sup>7</sup>. A fosfocreatina atua como reserva energética rápida, doando seu grupo fosfato para a ressíntese de ATP por meio da enzima creatina quinase, permitindo a manutenção da demanda energética em esforços explosivos, como sprints e acelerações súbitas<sup>8,9</sup>.

Embora o ciclismo de *endurance* caracterize-se por esforços prolongados com predominância do metabolismo aeróbico oxidativo, diversas situações competitivas demandam contribuições significativas dos sistemas anaeróbicos. Sprints finais para disputas em pelotão, acelerações para acompanhar ataques de adversários, subidas íngremes de curta duração e esforços intermitentes em terrenos variados representam momentos críticos que podem determinar o resultado da prova<sup>10</sup>.

A justificativa para o estudo deste tema está na necessidade de preencher lacunas científicas acerca da aplicabilidade da creatina no ciclismo, uma vez que a maioria das pesquisas se concentra em atividades de curta duração e alta intensidade, como levantamentos de peso e corridas curtas<sup>7</sup>. A crescente popularidade da suplementação entre atletas de resistência, muitas vezes baseada em evidências empíricas ou extrapolação de outros contextos, demanda uma análise sistemática para validar ou refutar sua eficácia. Isso contribui para a prática baseada em evidências na área da Educação Física e da saúde esportiva.

Estudos recentes sugerem<sup>2</sup> que a suplementação de creatina pode melhorar o desempenho aeróbico de praticantes de ciclismo de *endurance*. Neste caso, pode ser tanto por meio da otimização da ressíntese de ATP em momentos críticos da prova pela redução da percepção de fadiga quanto pelo aumento da capacidade de recuperação entre sessões de treinamento. Diante do exposto, verifica-se a necessidade de sistematizar as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos da suplementação de creatina em ciclistas de *endurance*. Tal modalidade, embora predominantemente aeróbica, apresenta momentos críticos de demanda anaeróbica que poderiam se beneficiar da suplementação<sup>7</sup>. A compreensão dos reais efeitos da creatina nesse contexto pode subsidiar recomendações práticas baseadas em evidências para atletas e profissionais da área. Desse modo, o objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e a segurança da suplementação de creatina na resistência cardiovascular de ciclistas de *endurance*.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão sistemática da literatura, que teve como foco a avaliação de evidências científicas sobre os efeitos da suplementação de creatina no desempenho aeróbico de praticantes de ciclismo de *endurance*. A revisão rápida emprega métodos sistemáticos para avaliar, extrair e analisar dados rapidamente para produzir sínteses de evidências<sup>12</sup>. O estudo foi desenvolvido com base nas orientações do Cochrane *Rapid Reviews Methods Group*<sup>12</sup>. A revisão foi descrita e organizada tomando como base o guia de

relato para revisão *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>13</sup>. O protocolo de estudo foi submetido no Registro Internacional no *Open Science Framework* (OSF) <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/RTVDW>.

A proposta do presente estudo foi responder à seguinte pergunta: O uso da creatina é eficaz e segura para melhorar o desempenho aeróbico de praticantes de ciclismo de *endurance*? Esta foi elaborada conforme a estratégia PICOS, contemplando:

- População (P): ciclistas de 18 a 49 anos praticantes de ciclismo de *endurance*;
- suplementação oral de creatina em protocolos de carga e manutenção;
- Comparador (C): grupos controle com placebo;
- Outcome (O): eficácia e segurança no desempenho aeróbico; e
- Estudos (S): ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica.

A coleta de dados foi realizada por meio de buscas sistemáticas em bases de dados científicas indexadas, relevantes para a área da Educação Física e saúde, incluindo Pubmed/Medline, EBSCO, Scopus e Lilacs/BVS. A literatura cinzenta foi checada pela busca de publicações no Google. Os descritores, baseados no vocabulário controlado dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), incluíram: "creatina", "ciclismo", "endurance", "suplementação", "desempenho físico" e "exercício aeróbico", combinados com os operadores booleanos "AND" e "OR" para refinar os resultados.

A combinação dos termos para buscas nas bases de dados foi: ("cycling" OR "cyclists" OR "bicycle exercise" OR "bicycling" OR "ciclismo" OR "ciclistas" OR "ciclismo de resistência" OR "endurance cycling" OR "endurance exercise" OR "resistência aeróbica") AND ("creatine" OR "creatine supplementation" OR "creatine monohydrate" OR "creatine intake" OR "creatine loading" OR "suplementação de creatina" OR "monoidrato de creatina") AND ("physical performance" OR "exercise performance" OR "aerobic performance" OR "aerobic capacity" OR "VO2max" OR "endurance performance" OR "desempenho físico" OR "desempenho aeróbico" OR "exercício aeróbico"). A busca completa pode ser conferida na seção de Material Suplementar.

Os critérios de inclusão envolveram estudos publicados entre 2015 e 2025, refletindo a evolução mais recente do conhecimento sobre suplementação em esportes de resistência. Foram selecionados estudos ECR que abordaram o uso da creatina em praticantes de ciclismo de *endurance*, com foco em variáveis de desempenho físico, como resistência à fadiga, potência muscular ou tempo de prova. Estudos que tratassem exclusivamente de outras modalidades esportivas ou atividades anaeróbicas de curta duração foram excluídos, assim como publicações em idiomas diferentes de português e inglês. A seleção dos estudos seguiu um processo em duas etapas: (1) triagem inicial de títulos e resumos por dois revisores independentes (ou pelo pesquisador com dupla verificação) para identificar estudos potencialmente relevantes; (2) leitura integral dos textos selecionados para confirmar a elegibilidade. Dados foram extraídos utilizando uma planilha padronizada, contendo informações como autores, ano, delineamento do estudo, amostra, protocolo de suplementação, resultados e limitações.

A análise dos dados foi realizada por meio de síntese quanti-qualitativa, organizando os achados em categorias temáticas, como mecanismos fisiológicos, benefícios ergogênicos e limitações da suplementação de creatina em ciclismo de endurance. Quando possível, resultados quantitativos (ex.: diferenças no tempo de prova ou na potência) foram comparados para identificar tendências. As informações extraídas dos estudos foram organizadas em uma tabela, sendo relatadas as seguintes informações: autores, ano de publicação, população, quantidade de uso da creatina, desempenho aeróbico e eventos adversos. Os principais resultados dos estudos foram debatidos, com o intuito de apresentar de forma sistematizada os benefícios e possíveis eventos adversos causados pela suplementação da creatina em ciclistas de *endurance*.

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta ROB 2.0 (*Risk of Bias 2*) da Cochrane<sup>20</sup> para os ensaios clínicos randomizados selecionados. O objetivo foi identificar potenciais fontes de viés relacionadas ao processo de randomização, desvio nas medidas de desfecho, cegamento de participantes e avaliadores e tratamento incompleto dos dados, assegurando a confiabilidade dos achados.

## RESULTADOS

Após uma criteriosa busca nas bases de dados, foram encontrados 230 artigos. Desse total, 77 foram excluídos por duplicatas e 142 pela avaliação de triagem de título e resumo (Figura 1). Não houve inclusão de registros nas bases de dados relacionadas à literatura cinzenta. Sendo assim, 11 artigos foram lidos e analisados integralmente.

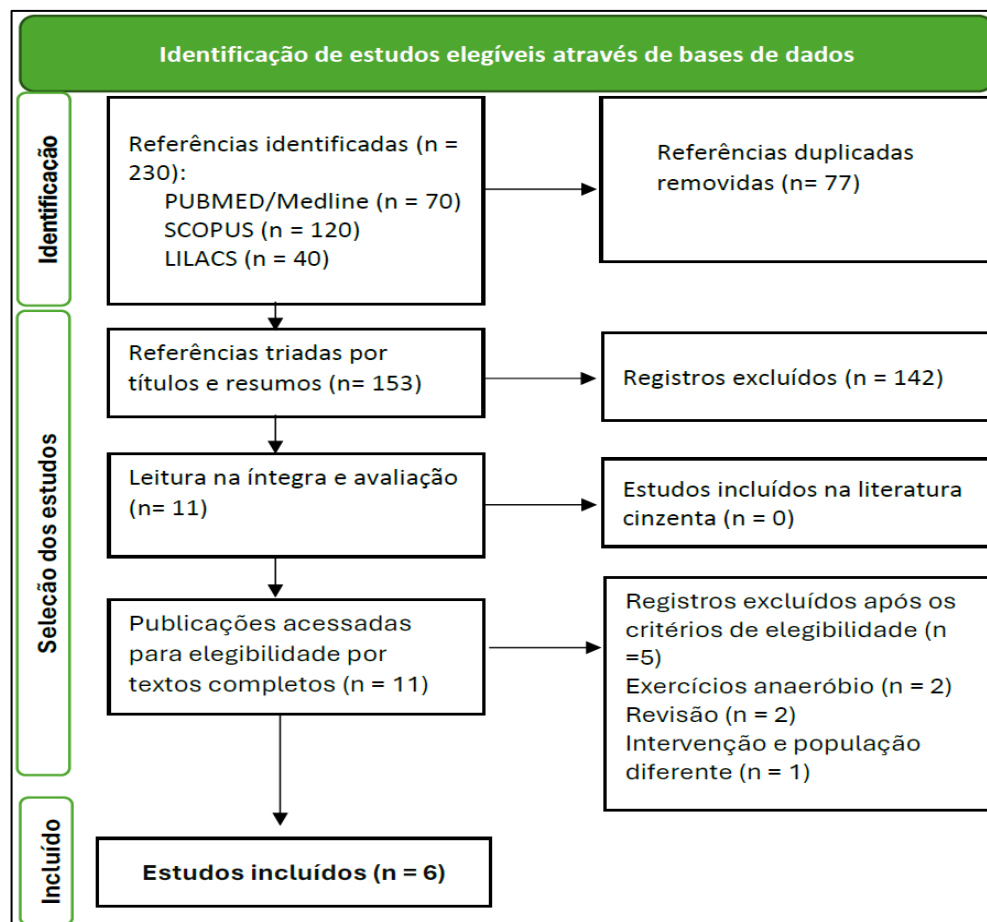
Após a avaliação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos seis estudos. Os motivos de exclusão dos cinco artigos foram: estudos de revisão ( $n = 2$ ), população e intervenção diferentes ( $n = 1$ ) e ciclismo com característica mais estritamente anaeróbica ( $n = 2$ ). A descrição dos artigos excluídos está contida na seção de Material Suplementar.

Foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados, todos duplo-cegos, que investigaram os efeitos da suplementação de creatina sobre o desempenho aeróbico em ciclistas, variando quanto ao delineamento (paralelo ou cruzado), à amostra e ao protocolo de intervenção. As amostras compreenderam desde ciclistas recreacionais até profissionais de elite ( $VO_{2\text{máx}}$  entre 65 e 73 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>), totalizando 130 participantes de ambos os sexos (Quadro 1).

A duração dos protocolos variou entre 5 e 14 dias, com doses diárias de 20 g de creatina monoidratada em fase de carga e, em alguns estudos, manutenção posterior de 3 a 5 g/dia. O grupo controle recebeu placebo isocalórico, garantindo o mascaramento das condições experimentais.

As intervenções foram conduzidas em contextos laboratoriais controlados, utilizando principalmente cicloergômetros para testes contrarrelógio, tempo até a exaustão e potência crítica. Parte dos estudos também avaliou a resposta metabólica e fisiológica ( $VO_2$ , limiar ventilatório, variabilidade da frequência cardíaca e recuperação). Em geral, os protocolos buscaram verificar se a creatina poderia otimizar o desempenho aeróbico, a capacidade de recuperação e o rendimento em esforços repetidos de alta intensidade (Quadro 1).



**Figura 1.** Fluxograma prisma do processo de busca e seleção.

**Fonte:** Os autores.

**Quadro 1.** Caracterização dos estudos

Autor (Ano)	Título do Estudo	Delineamento do Estudo	Amostra	Intervenção com Creatina
De Andrade et al., 2015	<i>Effect of Creatine Loading on Oxygen Uptake during a 1-km Cycling Time Trial</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, crossover	14 ciclistas treinados do sexo masculino	Suplementação de 20 g/dia de creatina monoidratada por 5 dias; comparada ao placebo; teste de 1 km em cicloergômetro para avaliar VO <sub>2</sub> e tempo de prova.
Dalton et al., 2017	<i>Creatine Supplementation Does Not Improve Endurance Cycling Performance</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo	16 ciclistas treinados (homens e mulheres)	20 g/dia de creatina por 5 dias vs placebo; avaliou desempenho em teste incremental e tempo até exaustão.
Crisafulli et al., 2018	<i>Creatine Supplementation Improves Intermittent High-Intensity Performance in Cyclists</i>	Ensaio randomizado e duplo-cego	20 ciclistas de resistência (homens)	Fase de carga: 20 g/dia por 5 dias, seguida de manutenção com 5 g/dia; avaliou potência média e picos em sprints repetidos e recuperação.

Tomcik et al., 2018	<i>Effects of Creatine and Carbohydrate Loading on Cycling Time Trial Performance</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, crossover	18 ciclistas e triatletas treinados ( $VO_2 \approx 65 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	Grupo creatina: 20 g/dia por 5 dias + 3 g/dia por 9 dias; combinado a dietas moderadas (6 g CHO/kg) e ricas em carboidratos (12 g CHO/kg); avaliou 120 km TT com sprints a cada 10 km e subida até a fadiga.
Gordon et al., 2023	<i>The Effects of Creatine Monohydrate Loading on Exercise Recovery in Active Women throughout the Menstrual Cycle</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado	39 mulheres fisicamente ativas	Creatina monoidratada: 20 g/dia (4×5 g) durante fase folicular e lútea; comparada a placebo; avaliou HRV e desempenho em sprints repetidos de 6 s.
Barranco-Gil et al., 2024	<i>High-dose Short-term Creatine Supplementation without Beneficial Effects in Professional Cyclists</i>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, paralelo	23 ciclistas profissionais U23 ( $VO_{2\text{máx}} \approx 73 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )	Grupo de intervenção: 20 g/dia de creatina + bebida de recuperação (CHO + proteína) por 6 dias; comparado a placebo; avaliou sprints (10 s), provas de 3, 6 e 12 min, potência crítica e recuperação.

**Fonte:** Os autores.

Os resultados dos estudos indicam que a suplementação de creatina monoidratada apresenta efeitos limitados sobre o desempenho aeróbico de ciclistas, com respostas mais evidentes em variáveis associadas à potência e à recuperação em esforços intermitentes de alta intensidade. Relataram<sup>14</sup> redução no consumo total de oxigênio e atraso na resposta ventilatória durante um contrarrelógio de 1 km, sugerindo maior eficiência metabólica durante o esforço, embora sem melhora no tempo total da prova. Semelhantemente, não observaram alterações significativas em  $VO_{2\text{máx}}$ , potência máxima ou tempo até a exaustão, reforçando a ausência de efeitos ergogênicos diretos sobre a capacidade aeróbica<sup>15</sup> (Quadro 2).

Entre os achados positivos, identificaram<sup>16,17</sup> melhoras na potência média e no pico de força durante sprints repetidos, além de melhor recuperação entre esforços. Assim, indicou que a creatina pode beneficiar componentes anaeróbicos em provas de resistência prolongada. Em especial, o estudo<sup>17</sup> demonstrou aumento do conteúdo de glicogênio muscular e da potência final em provas de longa duração (120 km), apesar de não alterar o tempo total, sugerindo possível efeito de preservação de energia muscular sem ganho direto de *endurance*. Já<sup>18</sup> observaram leve redução do índice de fadiga (~5,8%) em mulheres ativas, possivelmente associada a variações hormonais ao longo do ciclo menstrual. Em contraste, não identificaram<sup>19</sup> benefícios sobre potência crítica, recuperação ou desempenho, inclusive em ciclistas profissionais sub-23 anos com alta aptidão aeróbica (Quadro 2).

No que se refere à segurança, todos os ensaios relataram tolerância satisfatória à creatina, sem registro de eventos adversos graves. Os efeitos secundários mais comuns foram ganhos leves de peso corporal ( $\approx 1$  a 1,5%) e desconforto gastrointestinal leve, descritos somente em alguns estudos. Não foram observadas alterações relevantes em parâmetros hepáticos, renais ou

hematológicos. Esses achados reforçam que, embora a creatina seja considerada segura para ciclistas treinados, seus efeitos ergogênicos sobre o desempenho aeróbico permanecem inconclusivos. Neste caso, demonstrou que o maior potencial é em esforços de curta duração e natureza intermitente, mas com benefícios restritos em provas de *endurance* contínuo (Quadro 2).

**Quadro 2.** Efeito do uso da creatina do desempenho aeróbico de ciclistas

Autor (Ano)	Principais Resultados sobre Desempenho Aeróbico	Destaques sobre o uso da Creatina	Eventos Adversos Relatados
De Andrade et al. (2015)	Creatina reduziu o consumo total de O <sub>2</sub> e atrasou a resposta ventilatória durante o contrarrelógio de 1 km, sem melhora no tempo total.	Indica melhora da eficiência metabólica durante esforço intenso, mas sem efeito ergogênico direto em desempenho aeróbico.	Nenhum evento adverso relatado durante o protocolo de 5 dias.
Dalton et al. (2017)	Não houve alterações em VO <sub>2</sub> máx, tempo até a exaustão ou potência máxima.	Suplementação não melhorou o desempenho aeróbico nem parâmetros cardiorrespiratórios.	Relataram baixa incidência de efeitos leves, como desconforto gastrointestinal e ganho de peso leve (<1 kg), sem alterações em marcadores hepáticos, renais ou hematológicos.
Crisafulli et al. (2018)	Melhora na potência média e pico durante sprints repetidos; melhor recuperação entre esforços.	Creatina melhora o desempenho intermitente, com potencial benefício em fases anaeróbicas de provas longas.	Nenhum evento adverso descrito; bem tolerada pelos participantes.
Tomcik et al. (2018)	A creatina aumentou potência nos sprints finais e glicogênio muscular, sem alterar o tempo total da prova.	Mostrou melhora na recuperação e potência em esforço prolongado; aumento de massa corporal (~1,5%).	Ganho de peso corporal foi o único efeito relatado, sem alterações metabólicas adversas ou sintomas clínicos.
Gordon et al. (2023)	Sem efeito em HRV ou parâmetros cardiovasculares; leve redução no índice de fadiga.	Sugere efeito modulador hormonal e atenuação da fadiga em mulheres, sem impacto no VO <sub>2</sub> máx.	Nenhum evento adverso relatado; suplemento bem tolerado.
Barranco-Gil et al. (2024)	Nenhuma diferença em potência crítica (CP), W', ou desempenho em 3–12 min; leve declínio com fadiga acumulada.	Creatina não melhorou performance nem recuperação em ciclistas profissionais.	Sem eventos adversos observados; parâmetros corporais e bioquímicos permaneceram estáveis.

**Fonte:** Os autores.

Os estudos incluídos apresentaram variações nos protocolos de suplementação de creatina, com doses predominantemente de 20 g/dia por 5 a 6 dias, divididas em quatro tomadas diárias e, em alguns casos, seguidas de uma fase de manutenção de 3 a 5 g/dia. A maioria das

investigações utilizou delineamentos duplo-cegos e controlados por placebo, aplicando testes em cicloergômetro para mensurar desempenho aeróbico, potência e tempo até a fadiga. Alguns estudos também associaram a creatina a dietas ricas em carboidratos (6-12 g/kg) ou bebidas de recuperação com carboidratos e proteínas, buscando potencializar o armazenamento de glicogênio muscular e a ressíntese de ATP durante o exercício (Quadro 3).

**Quadro 3.** Protocolo, principais resultados e limitações.

Estudo (Ano)	Protocolo de Intervenção	Principais Resultados	Limitações
De Andrade et al. (2015)	Carregamento com 20 g/dia de creatina monoidratada por 5 dias (4 × 5 g/dia), comparado a placebo; teste de contrarrelógio de 1 km em cicloergômetro.	A suplementação reduziu o consumo total de O <sub>2</sub> e atrasou a resposta ventilatória durante o esforço; não melhorou o tempo total da prova.	Curta duração do teste (1 km), pequena amostra e ausência de análise metabólica detalhada; limita generalização para endurance prolongado.
Dalton et al. (2017)	Suplementação com 20 g/dia por 5 dias; teste incremental até a exaustão e tempo de endurance em cicloergômetro.	Não houve diferença significativa no tempo até a fadiga nem na potência máxima entre creatina e placebo.	Curto período de suplementação e amostra reduzida; não avaliou efeitos de manutenção ou protocolo prolongado.
Crisafulli et al. (2018)	Fase de carga: 20 g/dia por 5 dias + manutenção de 5 g/dia; testes de sprints repetidos e recuperação.	A creatina melhorou a potência média e pico de força nos sprints repetidos; efeito positivo na recuperação muscular.	Modalidade de alta intensidade intermitente, não endurance contínuo; não houve medidas diretas de VO <sub>2</sub> máx.
Tomcik et al. (2018)	20 g/dia por 5 dias + 3 g/dia por 9 dias, associado a dietas com 6 g/kg e 12 g/kg de CHO; prova de 120 km TT com sprints e subida até a fadiga.	A creatina aumentou potência nos sprints finais e conteúdo muscular de glicogênio, mas não alterou o tempo total da prova; houve ganho de peso corporal (~1,5 %).	Ganho de massa corporal pode ter atenuado possíveis benefícios; amostra pequena e curta duração da suplementação.
Gordon et al. (2023)	Mulheres ativas; 20 g/dia (4 × 5 g) durante diferentes fases do ciclo menstrual (folicular e lútea); sprints repetidos (10 × 6 s).	Sem efeito sobre HRV; porém, melhora do índice de fadiga (~-5,8 %) na fase lútea (alta hormonal).	Exercícios de curta duração e população exclusivamente feminina; não representa endurance aeróbico prolongado.
Barranco-Gil et al. (2024)	Ciclistas profissionais U23; 20 g/dia por 6 dias combinada a bebida de recuperação (CHO+PROT); provas de 3, 6 e 12 min, sprints e potência crítica (CP, W').	Sem efeitos significativos sobre desempenho, potência crítica, recuperação ou composição corporal; creatina não preveniu fadiga pós-treino.	Protocolo curto (6 dias) e amostra pequena; intensidade de treino elevada pode ter mascarado efeitos; não aplicável a períodos de endurance real (> 60 min).

**Fonte:** Os autores.

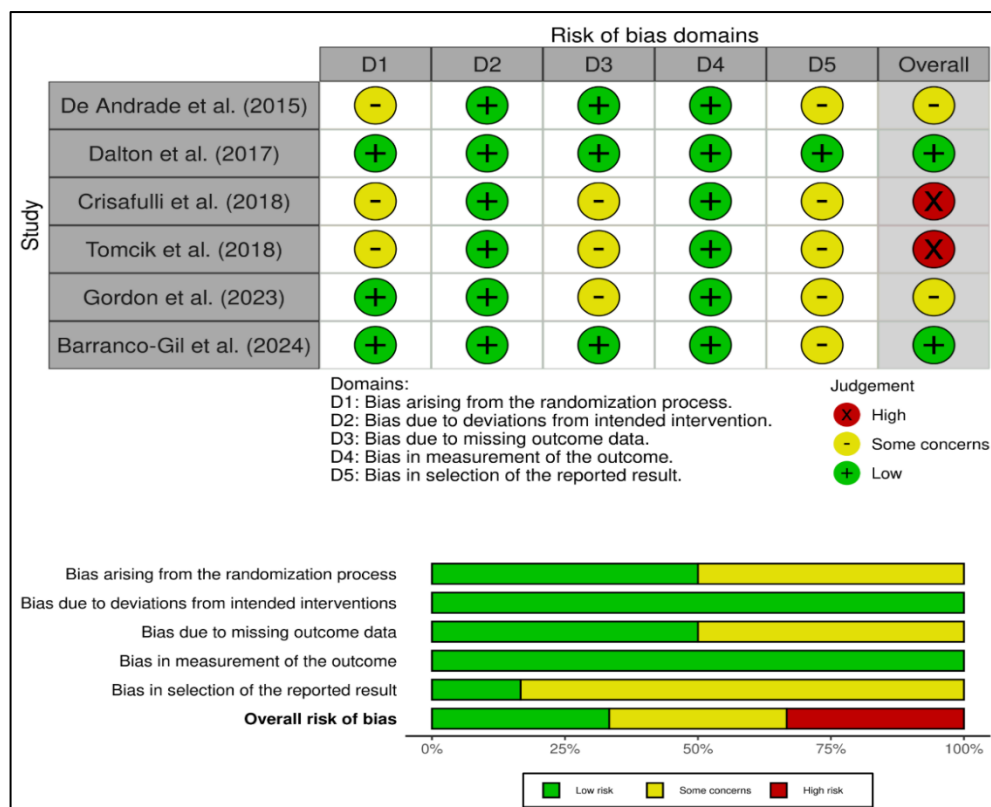
Em termos de resultados, os efeitos ergogênicos foram inconsistentes entre os estudos. Enquanto<sup>14</sup> observaram redução no consumo total de oxigênio e atraso na resposta ventilatória sem impacto no tempo de prova, não encontraram<sup>15,19</sup> diferenças significativas no tempo até a

fadiga, potência crítica ou recuperação. Em contrapartida, relataram<sup>16,17</sup> melhora na potência média, pico de força e conteúdo de glicogênio muscular, especialmente durante sprints repetidos ou nas fases finais de provas longas. Em mulheres ativas<sup>18</sup> observou-se redução do índice de fadiga (~5,8%) durante a fase lútea, sugerindo possível influência hormonal na resposta à creatina (Quadro 3).

Contudo, todos os ensaios apresentaram limitações metodológicas relevantes, como curta duração de suplementação ( $\leq 14$  dias), tamanho amostral reduzido e ausência de protocolos de *endurance* prolongado ( $> 60$  min). Além disso, o aumento do peso corporal relatado em alguns estudos pode ter atenuado potenciais benefícios no desempenho aeróbico, especialmente em provas de resistência contínua. Essas limitações indicam que os efeitos positivos da creatina parecem restringir-se a esforços intermitentes de alta intensidade, com benefícios marginais ou inexistentes para o desempenho aeróbico sustentado.

De modo geral, a avaliação do risco de viés ficou equilibrada, sendo que dois estudos apresentaram baixo risco<sup>15,19</sup>, dois com moderado risco<sup>14,18</sup> e dois com alto risco<sup>16,17</sup>. Os domínios mais penalizados estavam relacionados à mensuração dos desfechos e aos desvios das intervenções, uma vez que utilizaram protocolos duplo-cegos, controlados por placebo e variáveis fisiológicas objetivas (tempo de prova, potência,  $VO_2$ , variabilidade da frequência cardíaca, entre outras). No entanto, a maioria apresentou "algumas preocupações" quanto ao processo de randomização (por ausência de descrição detalhada da sequência e ocultação da alocação) e à ausência de registro prospectivo dos protocolos experimentais (Figura 2).

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés pela ferramenta ROB 2.0.



Fonte: Os autores.

Os ensaios<sup>15,19</sup> demonstraram melhor qualidade metodológica, com randomização e cegamento claramente descritos, além de controle rigoroso das condições experimentais, sendo classificados como de baixo risco global de viés. Já<sup>14,16,17,18</sup> apresentaram algumas preocupações em domínios específicos, sobretudo pela falta de registro prévio, perdas amostrais não esclarecidas e informações incompletas sobre aderência. As justificativas da avaliação do risco de viés podem ser conferidas na seção de Material Suplementar.

## DISCUSSÃO

A presente revisão reuniu evidências de ensaios clínicos randomizados que investigaram o impacto da suplementação de creatina sobre o desempenho de capacidades físicas relacionadas à resistência cardiovascular de ciclistas de *endurance*. De modo geral, os resultados indicam que a creatina não promove ganhos consistentes no desempenho aeróbico contínuo. Embora possa favorecer parâmetros relacionados à capacidade anaeróbica, potência de pico e recuperação entre esforços intermitentes. Essa constatação reforça que os efeitos ergogênicos da creatina são mais pronunciados em exercícios de curta duração e alta intensidade e menos evidentes em atividades sustentadas de natureza predominantemente oxidativa.

Os estudos incluídos apresentaram heterogeneidade em termos de amostra, protocolo de suplementação e tipo de teste físico. A maioria utilizou estratégias de saturação (20 g/dia por 5 a 7 dias), algumas seguidas por fases de manutenção (3–5 g/dia). Essa variação metodológica pode explicar as diferenças entre os achados. Por exemplo, observaram<sup>14</sup> redução no consumo total de oxigênio e melhoria da eficiência ventilatória, mas sem alteração no tempo total da prova de 1 km. Ao associar a creatina à alta ingestão de carboidratos<sup>17</sup>, relataram melhor desempenho em sprints repetidos durante um contrarrelógio de 120 km, sugerindo um efeito sinérgico sobre a ressíntese de fosfocreatina e glicogênio muscular. Por outro lado, não encontraram diferenças significativas em potência crítica (CP)<sup>19,15</sup>, capacidade de trabalho anaeróbico (W') ou tempo até a exaustão, indicando ausência de efeitos ergogênicos em ciclistas altamente treinados.

Essas divergências refletem a interação entre o tipo de esforço e o mecanismo fisiológico predominante. O principal efeito da creatina se dá pelo aumento das reservas musculares de fosfocreatina (PCr), que acelera a ressíntese de ATP durante esforços intensos e breves. Tal mecanismo tem relevância limitada em exercícios contínuos de longa duração, nos quais a produção de energia depende majoritariamente da fosforilação oxidativa mitocondrial. Estudos recentes reforçam esse entendimento, destacaram<sup>10</sup> que a creatina pode aumentar o tempo até a exaustão durante esforços de alta intensidade, mas seus efeitos sobre o desempenho de longa duração permanecem inconsistentes. Da mesma forma, enfatizam<sup>8,9</sup> que os ganhos associados à creatina estão mais relacionados ao aumento de força e potência muscular, enquanto os benefícios sobre o metabolismo aeróbico ainda carecem de evidências conclusivas.

Essa distinção torna-se mais clara ao considerar como os sistemas energéticos funcionam durante diferentes tipos de esforço. Em sprints ou acelerações breves, que duram até cerca de 10 segundos, o músculo depende quase exclusivamente do sistema ATP-CP, no qual a fosfocreatina age como uma espécie de reserva energética ágil, doando fosfato para regenerar ATP imediatamente. Já em provas longas de ciclismo, a energia vem principalmente das



mitocôndrias, por meio da oxidação de carboidratos e gorduras, um processo mais demorado, porém sustentável por horas. Como a creatina atua aumentando justamente os estoques de fosfocreatina, ela beneficia movimentos explosivos, mas tem pouca influência sobre o metabolismo aeróbico contínuo. Por isso, mesmo com músculos "carregados" de creatina, ciclistas não conseguem pedalar mais rápido durante horas seguidas, embora possam melhorar *sprints* finais ou subidas curtas.

Do ponto de vista bioenergético, há hipóteses plausíveis para explicar os achados positivos observados em alguns estudos. A suplementação pode favorecer a recuperação entre picos de intensidade em provas de resistência, especialmente em modalidades com mudanças frequentes de ritmo, acelerações ou "sprints finais", comuns no ciclismo de estrada e no *mountain bike*. Nesses contextos, a creatina pode aumentar a capacidade anaeróbica de reserva ( $W'$ ) e otimizar a transição entre os sistemas energéticos, contribuindo para o desempenho em momentos críticos da prova. Essa interpretação é consistente com as observações<sup>6</sup>, que relataram aumento na potência média e na capacidade de repetição de sprints, embora sem efeito sobre o  $VO_2\text{máx}$ .

Evidências recentes indicam que a suplementação de creatina pode exercer efeito neutro ou até negativo sobre o  $VO_2\text{máx}$ . A meta-análise de<sup>11</sup> sintetizou 19 ensaios clínicos randomizados ( $n = 424$ ) e demonstrou que o  $VO_2\text{máx}$  aumentou menos no grupo creatina do que no grupo placebo ( $ES = -0,32 [-0,51 \text{ a } -0,12]$  IC95%,  $p = 0,002$ ). Comparações pós-suplementação também revelaram valores de  $VO_2\text{máx}$  ligeiramente menores na creatina ( $ES = -0,20 [-0,39 \text{ a } -0,001]$  IC95%). Esses resultados sugerem que o aumento de peso corporal e a possível alteração na eficiência ventilatória podem contrabalançar os benefícios bioenergéticos da creatina em contextos de *endurance*. Essa conclusão é reforçada pela ausência de moderação significativa por idade, sexo, treinamento físico ou características do protocolo, indicando que o efeito negativo é consistente independentemente do perfil dos participantes ou da dose utilizada.

Um ponto que merece atenção é o ganho de peso relatado na maioria dos estudos, geralmente entre 1 e 1,5 kg, decorrente da retenção de água nas células musculares. No ciclismo, especialmente em subidas, cada quilo a mais representa uma carga adicional a ser vencida contra a gravidade. Isso pode explicar por que<sup>11</sup> encontraram efeito negativo no  $VO_2\text{máx}$  relativo ( $\text{mL/kg/min}$ ): não necessariamente porque a creatina piora a capacidade aeróbica absoluta, mas porque o aumento de massa corporal reduz a eficiência da relação potência-peso. Observaram<sup>19</sup> exatamente isso em ciclistas profissionais: mesmo com mais creatina nos músculos, o desempenho não melhorou, possivelmente porque o peso extra anulou qualquer benefício energético. Em modalidades como natação ou remo, em que o peso corporal não trabalha contra a gravidade, esse efeito seria menos problemático.

Uma perspectiva pouco explorada é a investigação de mulheres fisicamente ativas durante diferentes fases do ciclo menstrual<sup>18</sup>. Das 130 pessoas incluídas nos estudos desta revisão, 39 eram mulheres, todas do trabalho de Gordon. Os autores notaram redução da fadiga em torno de 5,8% durante a fase lútea, quando progesterona e estrogênio estão mais elevados, o que sugere que os hormônios femininos podem interferir na resposta à creatina. Embora não tenha havido mudança no desempenho aeróbico contínuo nem na variabilidade cardíaca, esse achado abre caminho para entender melhor como a suplementação age em atletas do sexo feminino,

grupo historicamente negligenciado nas pesquisas de nutrição esportiva.

Entretanto, há limitações que restringem a generalização dos resultados. Primeiramente, a maioria dos estudos apresenta amostras reduzidas ( $n < 25$ ) e curta duração de suplementação, reduzindo o poder estatístico e a validade externa. Em segundo lugar, há ausência de padronização dos protocolos de exercício, variando entre contrarrelógios, testes até a exaustão e medidas indiretas de  $VO_2\text{máx}$ , dificultando a comparação entre os resultados. Além disso, poucos estudos realizaram controle rigoroso de dieta e treinamento, variáveis que influenciam diretamente o desempenho aeróbico e o metabolismo do glicogênio muscular. Outro ponto crítico é a falta de registro prospectivo dos protocolos clínicos, elevando o risco de viés de relato seletivo (como apontado na avaliação RoB 2.0).

No que se refere à segurança, os estudos convergem em demonstrar boa tolerabilidade da creatina, sem eventos adversos significativos. O efeito colateral mais frequentemente descrito é o aumento do peso corporal (0,8-1,5 kg), atribuível à retenção hídrica intracelular. Embora tal aumento não comprometa o desempenho em modalidades não ponderais, pode representar uma desvantagem em esportes com carga gravitacional, como a corrida. Revisões recentes<sup>9</sup> corroboram a segurança a curto e longo prazo da creatina em indivíduos saudáveis e até em populações clínicas.

Do ponto de vista prático, os achados desta revisão têm relevância para o treinamento e a nutrição esportiva de ciclistas. A creatina não deve ser indicada como suplemento de rotina para melhora direta do  $VO_2\text{máx}$  ou do desempenho aeróbico, mas pode ser considerada uma estratégia complementar em períodos de treinamento que envolvam exercícios intervalados de alta intensidade, sprints ou provas com características mistas. Além disso, o possível efeito de aumento de glicogênio muscular sugere benefício potencial em estratégias de recuperação entre sessões intensas.

As evidências atuais indicam que a suplementação de creatina não melhora significativamente o desempenho aeróbico em ciclistas, mas pode conferir vantagens táticas e metabólicas em esforços intermitentes. As limitações metodológicas dos estudos disponíveis incluem o pequeno tamanho amostral, a curta duração, a ausência de registro clínico e a heterogeneidade dos protocolos. Assim, reforçam a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior robustez, com controle nutricional e avaliação combinada de variáveis aeróbicas e anaeróbicas. Investigações futuras também devem aprofundar a análise de diferenças de gênero e flutuações hormonais, conforme observado em<sup>18</sup>, bem como considerar tipo de fibra muscular e fase de treinamento, além do uso combinado com carboidratos ou outros compostos ergogênicos.

## CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou que a suplementação de creatina não apresentou melhora direta na resistência aeróbica de ciclistas, especialmente em provas de longa duração e intensidade contínua. Embora alguns estudos apontem benefícios em parâmetros anaeróbicos, como potência de pico, capacidade de repetição de *sprints* e recuperação entre esforços intensos, esses efeitos parecem restritos a contextos específicos. Eles não se traduzem em ganhos significativos no consumo máximo de oxigênio ( $VO_2\text{máx}$ ) ou no tempo total de prova. De um modo geral, o uso da creatina foi seguro, sem eventos adversos significativos.

As evidências reunidas reforçam que a creatina pode exercer efeito neutro ou ligeiramente negativo sobre o  $\text{VO}_2\text{máx}$  relativo, possivelmente em função do aumento de massa corporal decorrente da retenção hídrica intracelular. O ganho de peso (1 a 1,5 kg) representa desvantagem na relação potência-peso, especialmente em subidas, o que pode explicar a ausência de benefícios ergogênicos em ciclistas profissionais. Assim, o uso da creatina como recurso ergogênico deve ser interpretado com cautela no contexto do ciclismo de endurance, sendo mais apropriado para modalidades mistas ou intermitentes, nas quais há alternância entre esforços de alta e baixa intensidade.

Do ponto de vista prático, a creatina mantém-se como um suplemento seguro, acessível e bem tolerado, sem registro de efeitos adversos graves nos estudos analisados. No entanto, os benefícios potenciais parecem limitar-se a situações específicas do treinamento, não justificando sua utilização rotineira com o objetivo de aprimorar diretamente o desempenho aeróbico contínuo. Destaca-se a necessidade de ensaios clínicos randomizados de maior duração e amostras robustas, com controle nutricional e fisiológico rigoroso, para esclarecer os mecanismos pelos quais a creatina pode interagir com o metabolismo aeróbico. Estudos futuros também devem considerar diferenças de sexo, flutuações hormonais ao longo do ciclo menstrual, estado de treinamento e associações com carboidratos ou outros compostos ergogênicos, a fim de ampliar a aplicabilidade prática e científica dos resultados.

## 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Pereira GM, Silva AF, Cunha FM. Creatine supplementation as a performance enhancer. *Rev Bras Nutr Esport.* 2012;3(13):13-21.
2. Silva EP, Silva JP, Silva RB. The use of creatine in athletes of high intensity and short duration modalities: a bibliographic review. *Saúde Unifan.* 2023;1-11.
3. Nemezio KMA, Oliveira CRC, Silva AEL. Creatine supplementation and its effects on performance in continuous and intermittent high-intensity exercises. *Rev Educ Fis/UEM.* 2015;26(1):157-65.
4. Penadez MS, Camargo CF, Ribas BS, Mota CKO, Gomes IC, Campos MPG. The effects of creatine supplementation in physical exercise practice. *Rev Bras Nutr Esport.* 2024;17(107):802-16.
5. Aoki MS, Gomes RV, Raso V. Creatine supplementation suppresses the adverse effect of endurance exercise on subsequent strength performance. *Rev Bras Med Esporte.* 2005;11(6):363-8.
6. Almeida D, Colombini A, Machado M. Does creatine supplementation improve performance, but is it safe? Double-blind placebo-controlled trial. *J Sports Med Phys Fitness.* 2020;60(7):1034-9.
7. Hall M, Manetta E, Tupper K. Creatine supplementation: an update. *Curr Sports Med Rep.* 2021;20(7):338-44.
8. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:33.
9. Forbes SC, Candow DG, Neto JHF, Kennedy MD, Forbes JL, Machado M, et al. Creatine supplementation and endurance performance: surges and sprints to win the race. *J Int Soc Sports Nutr.* 2023;20(1):2204071.

10. Soares IF, Alves JC, Lima MA, Silva RA. The action of creatine on sports performance: a systematic review. *Rev Bras Nutr Esport*. 2020;14(89):783-91.
11. Gras D, Lanhers C, Bagheri R, Ugbole UC, Coudeyre E, Pereira B, et al. Creatine supplementation and VO<sub>2</sub>max: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(21):4855-66.
12. 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.
13. 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. *Int J Surg*. 2021;88:105906.
14. De Andrade KM, Bertuzzi R, Correia-Oliveira CR, Gualano B, Bishop D, Lima-Silva AE. Effect of creatine loading on oxygen uptake during a 1-km cycling time trial. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(12):2660-8.
15. Dalton RL, Sowinski RJ, Grubic TJ, Collins PB, Coletta AM, Reyes AG, et al. Hematological and hemodynamic responses to acute and short-term creatine nitrate supplementation. *Nutrients*. 2017;9(12):1359.
16. Crisafulli DL, Buddhadev HH, Brilla LR, Chalmers GR, Suprak DN, San Juan JG. Creatine-electrolyte supplementation improves repeated sprint cycling performance: a double blind randomized control study. *J Int Soc Sports Nutr*. 2018;15:21.
17. Tomcik KA, Camera DM, Bone JL, Ross ML, Jeacocke NA, Tachtsis B, et al. Effects of creatine and carbohydrate loading on cycling time trial performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(1):141-50.
18. Gordon BA, Elliott DA, Cvejovic Z, Feehan J, Koorts H, Serpiello FR. The effects of creatine monohydrate loading on exercise recovery in active women throughout the menstrual cycle. *Nutrients*. 2023;15(9):2209.
19. Barranco-Gil D, Alejo LB, Revuelta C, Garriz M, Pagola I, Ozcoidi LM, et al. High-dose short-term creatine supplementation without beneficial effects in professional cyclists: a randomized clinical trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2024;21(1):2340574.
20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### Estratégias de busca utilizadas.

Base de dados	Buscas
Pubmed/ Medline	Search : ("cycling" OR "cyclists" OR "bicycle exercise" OR "bicycling" OR "ciclismo" OR "ciclistas" OR "ciclismo de resistência" OR "endurance cycling" OR "endurance exercise" OR "resistência aeróbica") AND ("creatine" OR "creatine supplementation" OR "creatine monohydrate" OR "creatine intake" OR "creatine loading" OR "suplementação de creatina" OR "monoidrato de creatina") AND ("physical performance" OR "exercise performance" OR "aerobic performance" OR "aerobic capacity" OR "VO2max" OR "endurance performance" OR "desempenho físico" OR "desempenho aeróbico" OR "exercício aeróbico") Filters: in the last 10 years
Scopus	( "cycling" OR "cyclists" OR "bicycle exercise" OR "bicycling" OR "ciclismo" OR "ciclistas" OR "ciclismo de resistência" OR "endurance cycling" OR "endurance exercise" OR "resistência aeróbica" ) AND ( "creatine" OR "creatine supplementation" OR "creatine monohydrate" OR "creatine intake" OR "creatine loading" OR "suplementação de creatina" OR "monoidrato de creatina" ) AND ( "physical performance" OR "exercise performance" OR "aerobic performance" OR "aerobic capacity" OR "VO2max" OR "endurance performance" OR "desempenho físico" OR "desempenho aeróbico" OR "exercício aeróbico" )
Lilacs/BVS	(ciclismo) OR (bicycling) AND (creatina) OR (creatine) AND (treinamento de endurance) OR (treinamento aeróbico) OR (endurance training) OR (entrenamiento aeróbico) AND type_of_study:( "clinical_trials" ) AND la:( "en" OR "es" OR "pt" ) AND (year_cluster:[2015 TO 2025]) AND instance:"regional"

Fonte: Os autores.

### Lista dos estudos excluídos.

Autor e anos de publicação	Título	Razão de exclusão
Kim et al. 2015	Role of creatine supplementation in exercise-induced muscle damage: A mini review	Mini revisão sistemática
Morris et al., 2016	Eight weeks of creatine supplementation, but not creatine plus sodium bicarbonate, increases exercise performance	População e tipo de intervenção diferentes

Fernández-Landa et al., 2019	Effect of the combination of creatine monohydrate plus hmb supplementation on sports performance, body composition, markers of muscle damage and hormone status: A systematic review	Revisão sistemática
Forbes et al., 2023	Creatine supplementation and endurance performance: surges and sprints to win the race	Ciclistas com exercícios de alta intensidade, anaeróbicos.
Gordon et al., 2023	The Effects of Creatine Monohydrate Loading on Exercise Recovery in Active Women throughout the Menstrual Cycle.	Ciclistas com exercícios de alta intensidade, anaeróbicos.

Fonte: Os autores.

### Descrição dos critérios do risco de viés pela fermenta ROB 2.0.

Estudo (Ano)	Viés do processo de randomização	Desvios da intervenção	Dados ausentes	Mensuração do desfecho	Relato seletivo	Julgamento global
De Andrade et al. (2015)	Algumas preocupações – randomização e ocultação da alocação não descritas detalhadamente.	Baixo risco – protocolo duplo-cego com placebo.	Baixo risco – sem perdas relatadas.	Baixo risco – uso de variáveis fisiológicas objetivas (VO <sub>2</sub> , tempo de prova).	Algumas preocupações – ausência de registro prospectivo.	Algumas preocupações
Dalton et al. (2017)	Baixo risco – randomização e cruzamento bem descritos; registro no ClinicalTrials.gov.	Baixo risco – duplo-cego e controle de ordem.	Baixo risco – sem perdas relevantes.	Baixo risco – medidas objetivas (tempo e potência).	Baixo risco – todos os desfechos reportados conforme protocolo.	Baixo risco
Crisafulli et al. (2018)	Algumas preocupações – randomização pouco detalhada.	Baixo risco – estudo duplo-cego.	Algumas preocupações – perdas amostrais não esclarecidas.	Baixo risco – medidas fisiológicas objetivas (potência, sprints).	Algumas preocupações – ausência de registro público.	Alto risco de viés
Tomcik et al. (2018)	Algumas preocupações – pareamento descrito, mas randomização pouco clara.	Baixo risco – protocolo duplo-cego, controle alimentar.	Algumas preocupações – informações incompletas sobre aderência e perdas.	Baixo risco – desfechos objetivos (tempo, potência, glicogênio).	Algumas preocupações – sem registro prospectivo.	Alto risco de viés
Gordon et al. (2023)	Baixo risco – randomização via Sealed Envelope, duplo-cego.	Baixo risco – placebo idêntico, controle de fase hormonal.	Algumas preocupações – desistência de 28% das participantes.	Baixo risco – VFC e desempenho de sprints mensurados objetivamente.	Algumas preocupações – ausência de registro prévio.	Algumas preocupações
Barranco-Gil et al. (2024)	Baixo risco – randomização e cegamento claramente descritos.	Baixo risco – bebidas idênticas, controle de carga e dieta.	Baixo risco – sem perdas relevantes.	Baixo risco – medidas objetivas (PC, W', potência).	Algumas preocupações – ausência de registro público.	Baixo risco / algumas preocupações

VFC: variabilidade da frequência cardíaca; PC: potência crítica.

Fonte: Os autores.

DATA DE PUBLICAÇÃO: 12 de dezembro de 2025.

# ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR: UMA OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

## TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION IN THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION: AN OVERVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>1</sup>, Ivan Ricardo **Zimmermann**<sup>2</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>3</sup>

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, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
2. Farmacêutico, doutor, professor adjunto do Departamento de Saúde Coletiva da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Distrito Federal, Brasil, ivan.zimmermann@unb.br.
3. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br.

### RESUMO

**Contexto:** O transtorno depressivo maior (TDM) é condição crônica e recorrente, e muitos pacientes não respondem adequadamente aos antidepressivos, o que justifica investigar intervenções não farmacológicas como a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC). **Objetivos:** Sintetizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança da ETCC no tratamento do TDM, comparando com sham (placebo) ou tratamentos farmacológicos (antidepressivos). **Métodos:** Overview de revisões sistemáticas, com busca, seleção em duplicata e avaliação da qualidade metodológica e do risco de vies pelas ferramentas AMSTAR 2 e ROBIS. **Resultados:** Foram incluídas seis revisões sistemáticas (2020-2025), totalizando 3.906 participantes. Os protocolos mais comuns utilizaram 2 mA, sessões de 20–30 minutos, em 20–30 aplicações, em ambiente clínico ou regime domiciliar supervisionado. As metanálises mostraram benefício estatisticamente significativo da ETCC na resposta clínica, com tamanhos de efeito pequenos a moderados ( $SMD \approx 0,24-0,45$ ). Apenas uma revisão encontrou diferença significativa para remissão ( $OR\ 1,87$ ;  $IC95\% 1,15-3,02$ ;  $I^2 = 37,2\%$ ). Não houve eventos adversos graves, e as taxas de abandono foram semelhantes entre grupos. **Conclusão:** A ETCC é uma estratégia terapêutica promissora e bem tolerada para o TDM, especialmente em casos resistentes.

**PALAVRAS-CHAVE:** Transtorno Depressivo Maior; Estimulação Transcraniana Por Corrente Contínua; Revisões Sistemáticas.

### ABSTRACT

**Introduction:** Major depressive disorder (MDD) is a chronic and recurrent condition, and many patients do not respond adequately to antidepressant drugs, which justifies investigating non-pharmacological interventions such as transcranial direct current stimulation (tDCS). **Objectives:** To synthesize the available evidence on the efficacy and safety of tDCS for the treatment of major depression, comparing it with sham (placebo) or pharmacological treatments (antidepressants). **Methods:** We conducted an overview of systematic reviews, with duplicate search and selection, and assessed methodological quality and risk of bias using AMSTAR 2 and ROBIS. **Results:** Six systematic reviews (2020–



2025) were included, totaling 3,906 participants. The most common protocols used 2 mA, 20–30-minute sessions, and 20–30 applications, in clinical settings or supervised home-based regimens. Meta-analyses showed a statistically significant benefit of tDCS on clinical response, with small to moderate effect sizes (SMD  $\approx$  0.24–0.45). Only one review reported a significant effect on remission (OR 1.87; 95%CI 1.15–3.02;  $I^2 = 37.2\%$ ). No serious adverse events were reported, and dropout rates were similar between groups. **Conclusion:** tDCS appears to be a promising, well-tolerated therapeutic strategy for MDD, particularly in treatment-resistant cases.

**KEYWORDS:** Major Depressive Disorder; Transcranial Direct Current Stimulation; Systematic Reviews.

## SIGLAS E ABREVIATURAS

**DeCS:** Descritores em Ciências da Saúde.

**DLPFC:** dorsolateral prefrontal cortex.

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

**ECR:** Ensaio Clínico Randomizado.

**EMT:** Estimulação Magnética Transcraniana.

**ETCC:** Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua.

**MeSH:** *Medical Subject Headings*.

**NN<sup>+</sup>:** Neuronavegação com orientação por imagem cerebral.

**NN<sup>-</sup>:** Neuronavegação com medidas externas do crânio.

**OSF:** *Open Science Framework*.

**tDCS:** Transcranial direct-current stimulation.

**TDM:** Transtorno Depressivo Maior.

**RS:** Revisão Sistemática.

**rTMS:** *Repetitive transcranial magnetic stimulation*.

**SAEs:** serious adverse events.

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

**WHO:** World Health Organization.

## INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno mental de alto impacto funcional, sendo potencialmente recorrente, e de curso crônico<sup>1,2</sup>. O adoecimento, conforme a literatura, é resultado de uma interação complexa de fatores sociais, psicológicos e biológicos, e tem sido, ao longo das últimas três décadas, a principal causa responsável pela carga de doença associada aos transtornos mentais<sup>3,4</sup>. Até 2050, estima-se que o número de casos de TDM alcance 97,04 milhões de pessoas no mundo (IC95%: 71,27–129,85), correspondendo a uma taxa padronizada por idade de 4,53% (IC95%: 3,33–6,07).<sup>5</sup> A prevalência de TDM varia significativamente entre regiões.<sup>6</sup> Além disso, o TDM está associado aos pensamentos de

suicídio em torno de 80% dos casos, e cerca de 10% a 15% de fato tornam-se suicidas.<sup>7</sup> Sendo a quarta principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos, com mais de 700.000 mortes por suicídio a cada ano.<sup>8,9</sup>

Informações recentes da literatura afirmam que em torno de um terço dos pacientes com depressão não alcança remissão com tratamento padrão.<sup>8,10,11</sup> O que pode interferir nas atividades laborais, na educação ou nas atividades sociais, resultando em redução significativa da qualidade de vida do paciente e seus familiares. Em razão da complexidade dos processos fisiopatológicos do TDM, as estratégias diagnósticas detalhadas e os tratamentos eficazes são consideravelmente restritos.<sup>11</sup> Embora os tratamentos tradicionais, como a medicação antidepressiva e a psicoterapia, sejam amplamente indicados, a crescente demanda, aliada a alguns quadros clínicos não respondedores, exige novas abordagens terapêuticas. Um exemplo é a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), uma alternativa não farmacológica no contexto de tratamento do TDM. Neste caso, podemos considerar que os "sintomas persistentes do TDM justificam novas modalidades de tratamento, e a ETCC é cada vez mais vista como uma via útil"<sup>12</sup>.

Apesar da ETCC já ser apontada como uma possível opção de tratamento alternativo, ainda falta na literatura uma síntese mais aprofundada sobre seus dados de eficácia e segurança no tratamento do TDM. Ademais, as evidências existentes não abordam comparações entre diferentes protocolos de aplicação, como a polaridade e a duração da estimulação, nem a variabilidade dos resultados em diferentes populações. Este estudo almeja realizar uma investigação, proporcionando uma visão mais abrangente e detalhada da ETCC como uma abordagem terapêutica para o tratamento do TDM, considerando seus aspectos clínicos.

A ETCC é um recurso de neuromodulação cerebral não invasivo, de baixo custo<sup>10,13</sup>. Os principais mecanismos fisiológicos da ETCC incluem excitabilidade cortical e neuroplasticidade, com efeitos dependentes da polaridade (anódica ou catódica), intensidade e duração da estimulação, além da área cerebral alvo.<sup>13</sup> A condução de overview de revisões sistemáticas poderá permitir integrar, comparar e avaliar as evidências científicas existentes, contribuindo para a tomada de decisão clínica. O objetivo do estudo foi sintetizar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas sobre o uso da ETCC do tratamento TDM, com foco na terapêutica, parâmetros técnicos de aplicação, aceitabilidade em comparação ao *sham* (placebo) ou comparador ativo em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com TDM.

### Pergunta de pesquisa

Qual a eficácia e segurança da ETCC no tratamento da depressão maior, considerando os parâmetros técnicos utilizados, conforme evidenciado nas revisões sistemáticas disponíveis para tratamento de pacientes com TDM, em comparação com *sham* (placebo) ou tratamento ativo? Seguindo a pergunta de pesquisa, o acrônimo PICOS foi estruturado conforme o Quadro 1.

**Quadro 1.** Estruturação da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICOS.

<b>População</b>	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) diagnosticados com depressão maior conforme CID-10 ou DSM-5.
<b>Intervenção</b>	Estimulação transcraniana por corrente contínua.
<b>Comparador</b>	Sham (placebo) ou comparador farmacológico ativo.
<b>Desfechos</b>	Eficácia: remissão dos sintomas depressivos e taxa de resposta clínica. Segurança: descontinuação devido a eventos adversos e eventos adversos graves.
<b>Desenho de estudo</b>	Revisões sistemáticas (RSs) com ou sem metanálise.

**Fonte:** Os autores.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Uma *overview* de revisões sistemáticas foi realizada seguindo um protocolo estruturado para síntese de evidências. Trata-se de uma metassíntese baseada em revisões sistemáticas, conforme as diretrizes estabelecidas pelo Instituto Joanna Briggs (IJB) <sup>14</sup> e a declaração PRISMA 2020 (Itens de Relatório Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises). <sup>15</sup> Neste caso, contempla a formulação da pergunta estruturada (conforme o formato PICO). Além disso, inclui a definição das estratégias de busca em, no mínimo, duas bases de dados relevantes. Também inclui os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, bem como os procedimentos para avaliação crítica da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos. O protocolo da *overview* foi registrado no OSF (Open Science Framework) sob registro <https://osf.io/jdg87> (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/JDG87>) e inclui protocolo completo (disponível em <https://archive.org/details/osf-registrations-jdg87-v1>).

### Crítérios de inclusão

Foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR) duplo-cegos dos últimos cinco anos. Adicionalmente, foram considerados para inclusão: estudos publicados em periódicos indexados que abordem especificamente o uso da ETCC no tratamento do TDM em pacientes adultos ( $> 18$  anos); estudos que incluíam pacientes adultos com diagnóstico de TDM, de acordo com critérios do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) <sup>9</sup> ou *International Classification of Diseases* 10<sup>a</sup> ed. (ICD-10) <sup>16</sup>. Além disso, foram incluídos estudos que avaliaram a aplicação da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), independentemente de sua polaridade (anódica ou catódica) ou de sua localização cortical. Estudos que relataram desfechos relacionados à eficácia (redução dos sintomas depressivos ou remissão), segurança (efeitos adversos) e tolerabilidade (taxas de descontinuação) da ETCC usando instrumentos de medidas padronizados; estudos que incluíam grupos controle com sham ETCC (simulação de ETCC) ou outras formas de controle, como tratamento convencional ou placebo.

## **CrITÉRIOS de exclusão**

Foram excluídas revisões narrativas, revisões de escopo e revisões integrativas, uma vez que não atendem aos critérios metodológicos exigidos para o objetivo deste estudo. Foram excluídos todos os estudos que não sejam ECR, como, por exemplo, RS de estudos observacionais. Publicações que não estejam em inglês ou português foram excluídas. Além disso, foram excluídos estudos com outras populações (adolescentes e idosos).

## **Fonte de dados**

As fontes dos dados foram bases de dados da literatura como EMBASE, PubMed, Cochrane, SCOPUS, BVS, Web of Science (WOS), Epistemonikos como fontes primárias de evidência, garantindo uma cobertura abrangente da pesquisa. Além disso, uma busca complementar foi realizada nas referências dos estudos selecionados (busca manual) e na literatura cinza (<https://catalogodeteses.capes.gov.br/catalogo-teses/>) assegurando que as informações compiladas fossem relevantes e atualizadas. Uma vez identificadas as fontes nos bancos de dados, estas foram importadas no formato RIS para o *software Rayyan* para triagem e para o gerenciador de referência Mendeley. O *software Rayyan* permitiu aos pesquisadores selecionar sistematicamente resumos e textos completos para determinar a elegibilidade consoante os critérios de inclusão pré-estabelecidos.

## **Estratégia de busca**

Os termos de busca foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e dos *Medical Subject Headings* (MeSH). A combinação dos termos principais associados à estimulação transcraniana por corrente contínua e ao transtorno de depressão maior e seus sinônimos foi realizada utilizando os operadores booleanos OR e AND. O detalhamento completo da estratégia de busca está disponibilizado no Material Suplementar.

## **Seleção**

Para garantir a precisão no processo de coleta de dados desta revisão, inicialmente, utilizamos o software Mendeley para remover artigos duplicados. Em seguida, os estudos passaram por uma análise minuciosa para avaliar sua conformidade com os critérios de elegibilidade. Nesta etapa, a análise consistiu em uma leitura dos títulos e resumos de cada estudo usando o software *Rayyan*. A seleção dos estudos foi realizada de modo independente por dois revisores (MHFN e AMB), que também conduzirão a leitura completa dos artigos selecionados para a etapa posterior. Os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão NA fase de leitura completa estão catalogados com as justificativas no Material Suplementar. As discordâncias entre os dois revisores independentes durante a seleção foram resolvidas por um consenso entre as partes.

## **Extração dos dados**

Foi pré-estabelecida a intenção de realizar extração de dados quantitativos das metanálises. Isso inclui medidas de efeito e estimativas de heterogeneidade (como o  $I^2$ ), bem como a

utilização da ferramenta AMSTAR 2<sup>17</sup> para qualificar as evidências, quando aplicável. Neste sentido, serão seguidas as diretrizes disponíveis para sua estrutura e clareza, visando garantir transparência, reprodutibilidade e utilidade para os tomadores de decisão em saúde no contexto da literatura<sup>18</sup>.

A extração dos dados foi realizada por meio de uma planilha padronizada para extração no Microsoft Excel. Antes de sua utilização, a planilha foi testada pelos dois revisores para garantir precisão na extração dos dados e dos resultados. A extração foi conduzida de maneira independente por dois pesquisadores (MHFN e AMB), que coletaram informações essenciais, como: título, autor, ano de publicação, país de origem do estudo, tipo de documento, objetivo do estudo. Além disso, foram incluídos os instrumentos utilizados para pontuação, desenho do estudo, número de participantes, detalhes sobre a intervenção (variação de intensidade, duração, polaridade e localização da estimulação), comparador (sham/placebo), tempo de acompanhamento, resultados. A abordagem de Arskey e O'Malley<sup>19</sup> foi adotada para organizar e compilar as informações das fontes selecionadas, assegurando uma síntese sistemática e eficaz.<sup>20</sup> O processo de identificação e seleção dos estudos está disponibilizado no fluxograma de seleção (**Figura 1**), conforme as diretrizes da declaração PRISMA 2020.<sup>15</sup>

### Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR 2, conforme descrito por Shea et al.<sup>17</sup> Em geral, a ferramenta AMSTAR (*AMeasurement Tool to Assess Systematic Reviews*) é empregada para avaliar e classificar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas (RS). Uma pontuação mais alta na ferramenta AMSTAR indica maior qualidade metodológica e maior confiabilidade dos resultados da revisão sistemática. Todas as divergências foram resolvidas por meio de consenso entre os revisores.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado por meio da ferramenta ROBIS. O ROBIS é uma ferramenta voltada para avaliar a qualidade de revisões sistemáticas. Seu processo ocorre em três fases: avaliar a relevância (opcional), identificar preocupações com o processo de revisão e, por fim, determinar o risco de viés. A fase central analisa quatro domínios nos quais o viés pode ser introduzido, funcionando como um guia para verificar a confiabilidade das revisões e reduzir fragilidades metodológicas.

### Análise dos dados

Para garantir uma compreensão mais detalhada das implicações das evidências extraídas das revisões sistemáticas sobre a ETCC no tratamento do TDM. Os autores (MHFN e AMB) formaram um comitê responsável pela avaliação e interpretação dos resultados. Esse comitê ficou encarregado de realizar uma análise qualificada das evidências por meio de tabela e um quadro. A interpretação considerou os dados obtidos, como os diferentes protocolos de estimulação (intensidade, duração e localização da estimulação), e a comparação com o sham/placebo. Desse modo, assegurou que a síntese das evidências esteja contextualizada e alinhada às recomendações clínicas vigentes, contribuindo para decisões mais fundamentadas no campo da saúde mental. Os dados extraídos dos estudos selecionados, juntamente com suas

características, foram apresentados também de modo contextualizado, conforme a abordagem de Baumeister e Leary.<sup>21</sup>

## RESULTADOS

Com base na estratégia de busca, 550 estudos foram recuperados nas bases de dados. O rastreamento adicional por busca manual não contemplou nenhum estudo. No total, 216 estudos foram removidos por serem duplicados na triagem de leitura de títulos e resumos; 300 estudos foram removidos. Após a leitura completa dos 34 estudos restantes, 28 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (material suplementar). Ao final, seis estudos foram relevantes para nossa revisão.<sup>22-27</sup> O fluxograma da seleção do estudo é demonstrado na Figura 1. As seis revisões sistemáticas (RSs) incluíram ensaios clínicos randomizados (ECRs), controlados e duplo-cegos, totalizando 3.906 participantes. Os estudos analisados foram publicados entre 2020 e 2025 e conduzidos em diferentes regiões do mundo, incluindo Japão (n = 1), Brasil (n = 3), Egito (n = 1) e China (n = 1). Ressalta-se, contudo, que alguns desses estudos contaram com colaborações internacionais. Neste sentido, ampliou a diversidade metodológica.

O Quadro 2 fornece uma visão geral dos estudos incluídos.<sup>22-25,27,28</sup> dos quais, 67% avaliaram taxa de resposta clínica como desfecho de eficácia,<sup>22,24,25,27</sup> sendo considerado o limiar de  $\geq 50\%$  de redução na pontuação da escala de depressão. Um estudo (Razza et al. (2024)<sup>23</sup> investigou a relação entre a intensidade do campo elétrico (E-field) e a melhoria contínua pela diferença de pontuação medida como resposta clínica. Enquanto Kassar et al. (2025)<sup>28</sup> a mudança na pontuação das escalas (HAM-D e MADRS). Destaca-se que 67% também avaliaram remissão<sup>22,24,25,27</sup>, definida pela maioria como desaparecimento total dos sintomas depressivos ( $\text{HDRS-17} \leq 7$ ;  $\text{HDRS-21} \leq 8$ ;  $\text{HDRS-24} \leq 9$ ;  $\text{HDRS} \leq 7$  ou  $\text{MADRS} \leq 10$ ). No que diz respeito à presença de eventos adversos (segurança) e tolerabilidade (adesão, abandono, aceitabilidade), Razza et al. (2024)<sup>23</sup> não apresentaram dados clínicos de segurança e concentraram-se na investigação de parâmetros de estimulação.

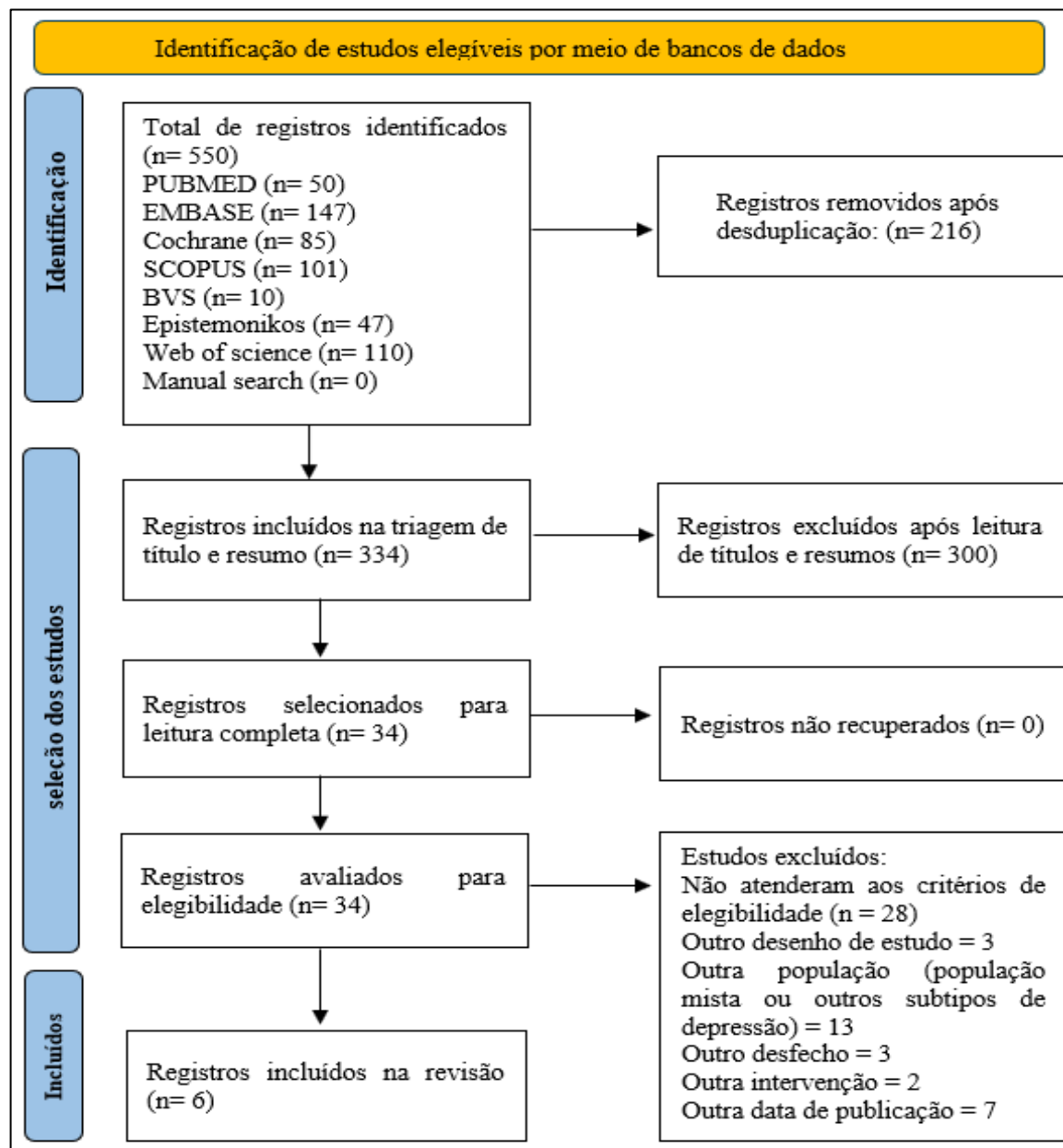
A avaliação da qualidade metodológica e risco de viés das revisões sistemáticas segundo a ferramenta AMSTAR-2<sup>17</sup> e ROBIS<sup>29</sup> sugere heterogeneidade na qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas. Observou-se que as revisões variam entre qualidade moderada, baixa e criticamente baixa, com ausência de revisões classificadas como de alta qualidade. Os estudos de Kishi et al. (2025)<sup>27</sup>, Kassar et al. (2025)<sup>28</sup> e Wang et al. (2024)<sup>25</sup> foram avaliados como de qualidade criticamente baixa. Nessa concepção, observa-se que domínios essenciais não foram relatados com clareza. Tal qual, domínios incluem registro prévio de protocolo, justificativa para a seleção dos estudos, análise adequada do risco de viés dos estudos primários e consideração desse viés na interpretação dos resultados (Figura 2).

As revisões de Moffa et al. (2020)<sup>22</sup>, Razza et al. (2024)<sup>23</sup> apresentaram qualidade baixa, sugerindo que, embora atendam a parte dos critérios metodológicos, ainda apresentam fragilidades em itens críticos, como ausência de protocolo registrado e limitação na avaliação de risco de viés. Somente a revisão de Valter et al. (2024)<sup>24</sup> foi classificada como revisão de qualidade moderada, refletindo maior consistência metodológica e maior cumprimento dos



itens centrais de qualidade (itens 2, 4, 7 e 13 do AMSTAR-2<sup>17</sup> (material suplementar), principalmente quanto à estratégia de busca abrangente.

**Figura 1.** Fluxograma de seleção de artigos.



**Fonte:** Os autores.

**Quadro 2.** Visão geral das revisões sistemáticas incluídas.

ID	Autor/a no	Objetivo	Instrumen to	Desfechos	Principais descobertas	País	Financiamento
1	Moffa et al., 2020 <sup>22</sup>	Atualizar as evidências sobre a eficácia da ETCC no tratamento da depressão e investigar, em amostra ampliada via meta-análise de dados individuais (IPD), quais variáveis influenciam a resposta antidepressiva ao tDCS.	HDRS/HAM-D, MADRS	Eficácia: resposta clínica, definida como melhora $\geq 50\%$ na severidade da depressão em relação à linha de base;  Remissão, definida pela pontuação na escala MADRS. Aceitabilidade (descontinuação).	A ETCC é um tratamento eficaz, seguro e tolerável para episódios depressivos unipolares e bipolares, apresentando efeitos clínicos modestos, porém consistentes.	Brasil e colaboração internacional com Austrália, França, Canadá, Alemanha e os Estados Unidos.	CNPq (Brasil), NIH (EUA).
2	Razza et al., 2024 <sup>23</sup>	Investigar se a força do campo elétrico (E-field) gerado por diferentes parâmetros de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) está associada aos efeitos antidepressivos observados em pacientes com transtorno depressivo maior (MDD).	HDRS, MADRS	Eficácia: mudança nas pontuações das escalas de depressão (taxa de respostas) e, como desfechos secundários, a análise da relação entre os parâmetros de estimulação. Protocolo otimizado de ETCC (usando SimNIBS 3.2). A segurança (EAs e EAs graves), tolerabilidade (descontinuação).	A ETCC é um tratamento antidepressivo seguro e eficaz, mas sua eficácia varia de acordo com os parâmetros de estimulação e a distribuição do campo elétrico. Apresenta segurança e boa tolerabilidade da ETCC na TDM, sem registro de eventos adversos graves.	Brasil e colaboração internacional: Bélgica, Brasil e Estados Unidos.	FWO (Bélgica) e da FAPESP e do CNPq (Brasil).
3	Valter et al., 2024 <sup>24</sup>	Avaliar a eficácia de técnicas não invasivas de estimulação cerebral (rTMS e ETCC) e o impacto do uso de neuronavegação no tratamento do transtorno depressivo maior.	HDRS, MADRS, BDI.	Eficácia: taxa de resposta ( $\geq 50\%$ de melhora) e remissão (pontuação baixa em HDRS/MADRS).	A rTMS com neuronavegação é mais eficaz e precisa no tratamento da depressão, enquanto a ETCC apresenta efeito antidepressivo mais leve. Ambas as técnicas se mostraram seguras, bem toleradas para o TDM. Ausência de relatos sobre eventos adversos.	Itália, com colaboração internacional do Brasil, Portugal e Alemanha.	Università degli Studi di Padova (Itália), FAPESP, CNPq, FCT – Portugal.

4	Wang et al., 2024 <sup>25</sup>	Avaliar a eficácia e a segurança da ETCC no tratamento de pacientes com TDM.	HDRS, MADRS, BDI.	Eficácia: Taxa de resposta (redução $\geq 50\%$ ), remissão (pontuação final $\leq 7$ no HDRS ou $\leq 10$ no MADRS). Segurança (EAs), eventos adversos.	A ETCC reduz significativamente os sintomas depressivos e mantém um perfil de segurança elevado no manejo do TDM.	China	National Natural Science Foundation of China, da China Postdoctoral Science Foundation e do Doctoral Research Initiation Fund Project
5	Kassar et al., 2025 <sup>28</sup>	Avaliar a eficácia do HB-tDCS como tratamento adjuvante TDM, comparando HB-tDCS com estimulação sham.	HDRS, MADRS	Eficácia: taxa de resposta (redução da sintomatologia pela pontuação no HDRS ou no MADRS).	A ETCC domiciliar supervisionada (HB-tDCS) é eficaz na redução dos sintomas depressivos e segura para uso em casa, apresentando benefício clínico significativo no MADRS e baixo risco de eventos adversos.	Egito, e colaboração internacional com a Índia e os Estados Unidos.	NI
6	Kishi et al., 2025 <sup>27</sup>	Avaliar a eficácia e a aceitabilidade da estimulação transcraniana por corrente contínua aplicada em casa (Home-Based tDCS – HB-tDCS) no tratamento do transtorno depressivo maior (MDD), comparando com a estimulação simulada (sham).	HDRS, MADRS	Eficácia: resposta: redução $\geq 50\%$ na pontuação do HDRS-17; remissão: pontuação final $\leq 7$ no HDRS-17. Segurança e tolerância: taxa de descontinuação por qualquer causa.	O estudo mostrou que a estimulação transcraniana por corrente contínua domiciliar (HB-tDCS) melhorou significativamente os sintomas depressivos em comparação com o grupo placebo, com redução nos escores do HDRS17 e MADRS. No entanto, não houve diferenças significativas entre os grupos em termos de resposta clínica, remissão clínica e taxa de descontinuação por qualquer causa.	Japão	Japan Agency for Medical Research and Development (24dk0307129h0001)

Nota: NI= Não Informado; EAs = eventos adversos; rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation; HB-tDCS = home-based transcranial direct current stimulation; HDRS/HAMD= Hamilton Depression Rating Scale; MADRS = Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory.

**Fonte:** Os autores.

**Figura 2.** Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos.

AMSTAR		ROBIS					
Autor/ano	Qualidade dos estudos	Critérios de elegibilidade e do estudo	Identificação e seleção do estudo	Coleta de dados e avaliação do estudo	Síntese e descobertas	Julgamento	Risco de viés na revisão
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Moffa et al., 2020	Revisão de qualidade baixa.						
Razza et al., 2024	Revisão de qualidade baixa.						
Valter et al., 2024	Revisão de qualidade moderada.						
Wang et al., 2024	Qualidade criticamente baixa.						
Kassar et al., 2025	Qualidade criticamente baixa.						
Kishi et al., 2025	Qualidade criticamente baixa.						

D1: Domain 1  
D2: Domain 2  
D3: Domain 3  
D4: Domain 4  
D5: Global judgment

Judgement  
 High  
 Unclear  
 Low

Fonte: AMSTAR<sup>17</sup>; ROBIS<sup>29</sup>.

Os estudos apresentaram variação quanto ao *setting* de aplicação da ETCC. Os estudos de Moffa et al. (2020)<sup>22</sup>, Razza et al. (2024)<sup>23</sup>, Valter et al. (2024)<sup>24</sup> e Wang et al. (2024)<sup>25</sup> foram realizados em ambientes hospitalares e ambulatoriais supervisionados. No entanto, os de Kassar et al. (2025)<sup>28</sup> e Kishi et al. (2025)<sup>27</sup> tiveram aplicação em ambiente domiciliar, supervisionado remotamente (*home-based tDCS*). O protocolo técnico manteve-se sem variações significativas entre os estudos. Em todos, a intensidade da corrente foi de 2 mA (miliampere), com pequenas variações entre 1 e 2 mA. A montagem bifrontal clássica foi utilizada, com o ânodo posicionado em F3 e o cátodo em F4 ou Fp2. As sessões tiveram duração de 20 a 30 minutos para a maioria e foram aplicadas diariamente por 2 a 6 semanas, totalizando 10 a 30 sessões (Quadro 3).

Os dados apresentados nas revisões sistemáticas de ETCC demonstraram resultados estatisticamente significativos e clinicamente relevantes em alguns estudos. Assim, contemplou tanto os desfechos de redução dos sintomas depressivos (taxas de resposta) e remissão em comparação ao sham/placebo, com boa aceitabilidade. O efeito antidepressivo foi moderado e sustentado no estudo de Moffa et al. (2020)<sup>22</sup>, sugerindo a ETCC como uma intervenção não invasiva, segura e eficaz para o transtorno depressivo maior (TDM) (Tabela 1). No estudo de Razza et al. (2024)<sup>23</sup>, nenhum dos estudos incluídos na metanálise relatou eventos adversos graves relacionados à aplicação da ETCC. Para os principais relatos, os eventos adversos foram leves, reportados como formigamento, coceira ou desconforto local sob os eletrodos e sinalizam o perfil de segurança. Destaca-se que, para os resultados de eventos adversos, três

dos seis estudos incluídos na análise relataram a presença de dor de cabeça leve, sensação de queimação ou formigamento, porém sem diferença significativa entre tDCS e *sham* (Tabela 1).

### Quadro 3. Características das revisões sistemáticas.

ID	Revisão sistemática	Estudos primários (total de participantes)	Comparador	Nº médio de sessões/setting	Protocolo de tDCS	Duração e nº das sessões
11	Moffa et al., 2020 <sup>22</sup>	Nove ensaios clínicos randomizados (ECRs), totalizando 572 participantes (307 no grupo ativo de tDCS e 265 no grupo placebo/sham).	Sham	2 a 6 semanas, média de 15 a 20 sessões de tDCS em dias úteis seguidos. Ambiente controlado. (hospitalar e ambulatorial).	2 mA (ânodo F3/cátodo F4).	20 a 30 minutos por sessão (10 a 30 sessões).
22	Razza et al., 2023 <sup>23</sup>	Vinte ensaios clínicos randomizados (ECRs), totalizando 1.008 participantes (549 no grupo ativo de tDCS e 457 no grupo placebo/sham).	Sham	5 vezes por semana, durante 2 a 6 semanas. Ambiente controlado (hospitalar e ambulatorial).	2 mA (variando entre 1 e 2 mA em poucos estudos), (ânodo F3 / cátodo F4).	20 a 30 minutos por sessão.
33	Valter et al., 2024 <sup>24</sup>	Vinte e cinco ensaios clínicos randomizados, totalizando cerca de 1.258 pacientes (668 no grupo ativo de tDCS e 590 no grupo placebo/sham).	sham	3 a 4 semanas, com sessões diárias (5×/semana). Ambiente controlado (hospitalar e ambulatorial).	2 mA, ânodo em F3, cátodo em F4 ou Fp2.	30 minutos por sessão em média.
44	Wang et al., 2024 <sup>25</sup>	Doze ensaios clínicos randomizados, 371 pacientes no total, sendo 187 no grupo de intervenção (tDCS ativa) e 184 no grupo controle (sham).	sham	Diariamente, por 2 a 6 semanas (10–30 sessões). Ambiente controlado (hospitalar e ambulatorial).	2 mA na maioria dos estudos (variando entre 1 e 2 mA) ânodo em F3, cátodo em F4 ou Fp2.	20 a 30 minutos por sessão. Entre 10 e 30 sessões.
55	Kassar et al., 2025 <sup>28</sup>	Três ensaios clínicos randomizados (n = 377), com 198 pacientes no grupo de intervenção (HB-tDCS) e 188 no grupo controle (sham).	sham	Diariamente, de 20 a 30 sessões (5–7/semana), aplicadas por 4 a 6 semanas. Domiciliar.	2 mA aplicadas bifrontal padrão de tDCS (ânodo F3 / cátodo F4 ou Fp2), com	30 minutos.

66	Kishi et al., 2025 <sup>27</sup>	Dois ensaios clínicos randomizados, com 320 pacientes (HB-tDCS versus sham). 163 tratados com tDCS domiciliar ativa (HB-tDCS) e 157 no grupo controle (sham).	sham	Diariamente, (5–7 vezes/semana) durante 4 a 6 semanas (20–30 sessões). Domiciliar.	2 mA, ânodo em F3, cátodo em Fp2.	30 minutos por sessão.
----	----------------------------------	---	------	--	-----------------------------------	------------------------

Nota: ECRs = ensaios clínicos randomizados, mA = miliampere, HB-tDCS = home-based transcranial direct current stimulation.

Fonte: Os autores.

**Tabela 1.** Efeitos de eficácia e segurança relatados nas revisões sistemáticas.

Intervenção	Comparador	Resultado por desfecho (Cohen's d)
<b>Desfecho de eficácia e aceitabilidade (Moffa et al.<sup>22</sup>)</b>		
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> OR = 1,96 [1,30; 2,95], IC 95%, $I^2 = 41,3\%$ , $p = 0,01$ , NNT = 9, respectivamente: 30,9% versus 18,9%. Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Remissão:</b> OR = 1,94 [1,19; 3,16], IC 95%, $I^2 = 37,5\%$ , $p = 0,01$ , NNT = 13, respectivamente: 19,9% versus 11,7%. Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Melhoria contínua (Hedges' g):</b> $\beta = 0,31$ , [0,15; 0,47], IC 95%, $I^2 = 38,7\%$ , $p < 0,01$ . Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Aceitabilidade (dropout):</b> OR = 1,37 [0,83; 2,27] CI 95%, $p = 0,22$ . Resultado = não significativo.
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica</b> (final da fase aguda do tratamento (sessões em dias alternados): OR = 1,25 [0,84; 1,85], IC 95%, $I^2 = 9,5\%$ , $p = 0,268$ ). Resultado = não significativo.
ETCC	Sham	<b>Remissão</b> (final da fase aguda do tratamento (sessões em dias alternados): OR = 1,14 [0,70; 1,88], IC 95%, $I^2 = 0\%$ , $p = 0,595$ ). Resultado = não significativo.
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica (fim da fase controlada por simulação):</b> OR = 1,98 [1,32; 2,97], IC 95%, $I^2 = 41\%$ , $p < 0,01$ . Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Remissão (fim da fase controlada por simulação):</b> OR = 1,87 [1,15; 3,02], IC 95%, $I^2 = 37,2\%$ , $p = 0,01$ . Resultado = significativo.
<b>Desfecho de eficácia (Razza et al.<sup>23</sup>)</b>		
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> SMD = 0,41 [0,18; 0,64], IC 95%, $I^2 = 65\%$ , $p < 0,01$ . Resultado = significativo.
<b>Desfecho de eficácia (Valter et al.<sup>24</sup>)</b>		
ETCC	Sham	<b>Taxa de resposta clínica:</b> DM = -2,44 [-3,80; -1,09], IC 95%, $I^2 = 0,66$ , $p < 0,01$ . Resultado = significativo.
<b>Desfecho de eficácia e segurança (Wang et al.<sup>25</sup>)</b>		
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> SMD = -0,77 [-1,44; -0,11], IC 95%, $I^2 = 81\%$ , $p = 0,02$ . Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Eventos adversos:</b> OR = 1,19 [0,49; 2,90], CI 95%, $I^2 = 0\%$ , $p = 0,70$ . Resultado = não significativo.
<b>Desfecho de eficácia e segurança (Kassar et al.<sup>28</sup>)</b>		
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> DM = -1,71 [-2,98; -0,43], IC 95%, $I^2 = 25\%$ , $p = 0,009$ , Resultado = significativo (HAM-D).



ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> DM = -3,3 [-5,03; -1,23], $I^2 = 0\%$ , $p = 0,001$ . Resultado = significativo (MADRS).
<b>Desfecho de eficácia e segurança (Kishi et al. <sup>27</sup>)</b>		
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> SMD = - 0,26 [-0,48; -0,04], IC 95%, $I^2 = 0\%$ , $p = 0,02$ . (HDRS17). Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Resposta clínica:</b> SMD = -0,31 [-0,53; -0,09], IC 95%, $I^2 = 0\%$ , $p = 0,006$ . (MADRS). Resultado = significativo.
ETCC	Sham	<b>Remissão:</b> OR = 1,35 [0,60; 3,02], IC 95%, $I^2 = 73\%$ , $p = 0,47$ . Resultado = não significativo.
ETCC	Sham	<b>Tolerância (dropout):</b> OR = 1,05 [0,56; 2,00], IC 95%, $I^2 = 0\%$ , $p = 0,87$ . Resultado = não significativo.

**Nota:** SMD = Standardized Mean Difference; MD = Mean Difference; CI = confidence intervals 95%, OR = odds ratio, ETCC/tDCS, transcranial direct current stimulation; HDRS/HAM-D = Hamilton Depression Rating Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale.

**Fonte:** os autores.

No mesmo sentido, as taxas de abandono (*dropout*) foram semelhantes entre os grupos de intervenção ativa e sham/placebo, indicando boa tolerabilidade e aceitabilidade do tratamento nos estudos analisados, sem apresentar resultado na metanálise. A modelagem computacional realizada com o software SimNIBS 4.0 mapeou a distribuição cortical do campo elétrico (*E-field*) gerado pelos diferentes protocolos de ETCC nos ensaios incluídos. A intensidade média variou entre 0,18 e 0,32 V/m, e os protocolos que apresentaram maior assimetria entre os hemisférios cerebrais mostraram também maior variabilidade nos resultados clínicos. Com base na análise de correlação entre intensidade do campo elétrico e tamanho do efeito,  $r = -0,44$  ( $p = 0,048$ )<sup>23</sup>.

No estudo de Valter et al. (2024)<sup>24</sup>, a redução da gravidade dos sintomas depressivos (pontuação final nas escalas de depressão (HAM-D ou MADRS)) no grupo ETCC ativo em comparação ao sham/placebo, indicou melhora significativa dos sintomas depressivos com o uso da ETCC. No entanto, o desfecho de remissão clínica foi usado somente em comparações entre ETCC, rTMS convencional e rTMS com neuronavegação (NN<sup>+</sup>) em comparação com o sham/placebo. O estudo de Wang et al. (2024)<sup>25</sup> também demonstrou que a ETCC apresenta efeito antidepressivo significativo em comparação ao *sham*/placebo.

No que diz respeito aos resultados de eficácia e segurança, as revisões sistemáticas de Moffa et al. (2020)<sup>22</sup>, Razza et al. (2024)<sup>23</sup>, Valter et al. (2024)<sup>24</sup>, Wang et al. (2024)<sup>25</sup>, Kassar et al. (2025)<sup>28</sup> e Kishi et al. (2025)<sup>27</sup> apresentaram resultados favoráveis à eficácia da tDCS no tratamento do TDM. No entanto, apresentou variação na magnitude dos efeitos observados. Os estudos de Moffa et al. (2020)<sup>22</sup> e Razza et al. (2024)<sup>23</sup> mostraram resultados consistentes e estatisticamente significativos para os desfechos de resposta clínica, sugerindo efeito antidepressivo da tDCS em comparação ao *sham*/placebo. O estudo de Valter et al. (2024)<sup>24</sup> também demonstrou melhora significativa na gravidade dos sintomas, enquanto Wang et al. (2024)<sup>25</sup> confirmaram o efeito positivo da técnica, destacando benefício antidepressivo sem comprometimento das funções cognitivas avaliadas.

A Tabela 1 sugere que as meta-análises mais recentes, de Kassar et al. (2025)<sup>28</sup> e Kishi et al. (2025)<sup>27</sup>, avaliaram a aplicação domiciliar supervisionada (HB-tDCS) e identificaram uma

melhora significativa nas taxas de resposta clínica, embora com um efeito de menor magnitude em comparação às revisões anteriores de Kishi et al. (2025) <sup>26</sup>. Em relação à remissão, somente Moffa et al. (2020) <sup>22</sup> evidenciaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo ativo e o *sham*/placebo. Ao final, todos os autores relataram boa tolerabilidade e segurança da ETCC. Nenhuma revisão relatou eventos adversos graves, e as taxas de abandono foram semelhantes entre os grupos ativo e controle (Tabela 1).

## DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos evidências disponíveis em revisões sistemáticas com metanálise sobre o uso da ETCC no tratamento da depressão maior. O estudo incluiu seis metanálises elegíveis (n = 3.906 participantes com TDM). Todos os estudos incluíram ECRs duplo-cegos com *sham*/placebo na avaliação da ETCC, reforçando a confiança nas evidências. A predominância de um enfoque clínico tradicional nas revisões sistemáticas sobre tDCS destaca que a maioria dos estudos (67%) priorizou desfechos clássicos de eficácia terapêutica. Essa escolha reforça a centralidade da avaliação sintomática como principal parâmetro de sucesso terapêutico no tratamento do TDM, seguindo os critérios consolidados da psiquiatria clínica. Contudo, ela também revela uma limitação metodológica importante: a menor atenção dada a variáveis fisiológicas e mecanísticas, que poderiam explicar por que e como a ETCC produz seus efeitos. Essa limitação metodológica reduz a compreensão integral da ETCC e aponta para a necessidade de estudos que combinem evidência clínica, parâmetros clínicos e modelagem neurobiológica.

De modo geral, as diretrizes clínicas <sup>11, 12 e 29</sup> destacam que o ETCC age como uma ferramenta neuromodulatória de baixa intensidade. Diferentemente de técnicas como a Estimulação Magnética Transcraniana (TMS - que induz disparos neuronais imediatos). A ETCC não desencadeia potenciais de ação diretamente, mas sim altera o potencial de membrana neuronal sustentadamente, modulando a excitabilidade dos neurônios. Em termos práticos, a aplicação de uma corrente anódica tende a despolarizar levemente as membranas dos neurônios sob o eletrodo alvo, tornando-os mais próximos do limiar de disparo (facilitação). Enquanto que a corrente catódica provoca uma hiperpolarização sutil, diminuindo a probabilidade de disparo (inibição) naquela região <sup>30,31</sup>. Esses efeitos polares foram demonstrados em estudos neurofisiológicos clássicos, sendo apontados como base. <sup>30,31</sup> A partir dessa compreensão dos mecanismos de ação, torna-se essencial abordar os principais parâmetros da ETCC, que incluem: a intensidade da corrente, a duração das sessões, o número de aplicações, a área de posicionamento dos eletrodos e a polaridade da estimulação, fatores determinantes para a eficácia e a segurança.

De modo genérico, os estudos utilizaram intensidade de corrente em torno de 2 mA. Foram observadas pequenas variações entre 1 e 2 mA, sem impacto clínico relevante, relacionadas à intensidade da corrente. Os estudos de Razza et al. (2024) <sup>23</sup> e Wang et al. (2024) <sup>25</sup> relataram pequena variação, porém, sem relatos de prejuízos. A duração das sessões mostrou-se estável entre os estudos, variando de 20 a 30 minutos por aplicação, reforçando a padronização metodológica do tempo de estimulação. Do mesmo modo, o número total de sessões concentrou-se entre 20 e 30 aplicações na maioria, realizadas em períodos de 2 a 6 semanas,

com frequência diária ou de cinco a sete vezes por semana. Moffa et al. (2020)<sup>22</sup>, Valter et al. (2024)<sup>24</sup> e Wang et al. (2024)<sup>25</sup> conduziram protocolos diários em ambiente hospitalar ou ambulatorial.

Em contraste, os estudos de Kassar et al. (2025)<sup>28</sup> e Kishi et al. (2025)<sup>27</sup> aplicaram o mesmo regime em ambiente domiciliar supervisionado (*HB-tDCS*) sem observar prejuízos significativos. De acordo com uma diretriz, o protocolo parece sugerir uma extensa comprovação de eficácia e segurança incrementada.<sup>32</sup> Sob essa perspectiva, os padrões técnicos e parâmetros dos seis estudos seguem uma convergência clara entre os guias de prática clínica<sup>31-33</sup> e outros estudos, como o de Wang (2019)<sup>34</sup> e Meron et al. (2015)<sup>35</sup>. Por fim, observa-se que, independentemente do *setting* (hospitalar ou domiciliar), os protocolos mantiveram polaridade anódica em F3 e catódica em F4/Fp2, duração média de 30 minutos, corrente de 2 mA e 20 a 30 sessões, confirmando uma padronização técnica consolidada e replicável. Essa configuração segue o modelo neurofisiológico, associando o polo anódico ao aumento da excitabilidade cortical e o catódico à inibição.

As meta-análises convergem em demonstrar que a tDCS possui efeito antidepressivo variando principalmente de pequeno a moderado, porém, estatisticamente significativo e clinicamente relevante em alguns casos. Além disso, sugerindo baixo risco de eventos adversos. O efeito de resposta clínica é consistente entre os autores, enquanto o efeito sobre remissão apresenta menor robustez. O perfil de segurança é uniforme, e a migração para protocolos domiciliares (2025)<sup>27,28</sup> manteve a eficácia e a tolerabilidade, sugerindo que a tDCS é uma intervenção segura, reprodutível e acessível no manejo do transtorno depressivo maior. A proposta demonstra viabilidade clínica como opção terapêutica complementar no manejo do transtorno depressivo maior (Wang, 2019)<sup>34</sup>

Os resultados apontam para a necessidade de pesquisas adicionais ao considerar a avaliação metodológica e a avaliação do risco de viés. Essas avaliações indicam que, embora as revisões sistemáticas analisadas apresentem consistência na formulação das perguntas e adequação do delineamento, apresentam fragilidades. As principais fragilidades relevantes na condução e no relato metodológico envolvem especialmente as etapas de registro prévio de protocolo, avaliação do viés de publicação e descrição das fontes de financiamento dos estudos primários. Observa-se que os trabalhos mais recentes<sup>25,27,28</sup> foram classificados como de qualidade criticamente baixa, enquanto revisões anteriores<sup>22-24</sup> apresentaram qualidade baixa a moderada.

De modo geral, a análise comparativa evidencia que a qualidade metodológica das revisões de ETCC ainda é passível de aprimoramento. Neste caso, parece fundamental o fortalecimento das práticas de registro, padronização e relatórios. Sobretudo, observa-se nas pesquisas mais recentes que envolvem modelos domiciliares de estimulação (*HB-tDCS*), as quais tendem a apresentar menor detalhamento técnico. Contudo, recomenda-se conduzir ensaios clínicos e revisões sistemáticas de alta qualidade, com protocolos padronizados e integração entre dados clínicos e neurofisiológicos, a fim de consolidar a base científica e otimizar o uso da ETCC em diferentes contextos clínicos.

A avaliação metodológica evidenciou fragilidades importantes nas revisões sistemáticas selecionadas, com a maioria apresentando qualidade baixa ou criticamente baixa e somente

uma alcançando padrão moderado. As principais limitações identificadas foram a ausência de registro prévio de protocolo e a avaliação incompleta do risco de viés. Além disso, a falta de justificativa para exclusões, a inexistência de análise de viés de publicação e a omissão das fontes de financiamento comprometeram a transparência e a reprodutibilidade dos achados. As revisões mais recentes, que abordam protocolos domiciliares (*HB-tDCS*), mostraram detalhamento metodológico ainda mais limitado, evidenciando dificuldades na padronização e no rigor científico dessa modalidade.

## CONCLUSÃO

Os resultados desta *overview* de revisões sistemáticas sugerem que a ETCC é uma intervenção eficaz, segura e bem tolerada para o TDM. A ETCC apresentou efeito antidepressivo pequeno a moderado (SMD variando entre 0,24 e 0,45 para a maioria dos efeitos), entretanto, estatisticamente significativo e clinicamente relevante em algumas pesquisas. As evidências examinadas indicam que a ETCC pode reduzir a gravidade dos sintomas depressivos e melhorar as taxas de resposta clínica. Ademais, os resultados sugerem que os participantes apresentaram boa aceitação e baixo risco de eventos adversos. A análise comparativa dos estudos indica que a transição dos protocolos presenciais para modelos domiciliares supervisionados (*HB-tDCS*) preservou o perfil de segurança e eficácia, destacando a técnica como uma opção terapêutica acessível e escalável. No entanto, os estudos recentes ainda precisam de mais rigor metodológico e detalhamento técnico para assegurar a reprodutibilidade e a validade externa.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* [Internet]. 2003 Jun 18 [cited 2025 Mar 31];289(23):3095–105. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196765>
2. Marx, Marx, W., Penninx, B. W. J. H., Solmi, M., Furukawa, T. A., Firth, J., Carvalho, A. F., & Berk M. Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2023 9:1 [Internet]. 2023 Aug 24 [cited 2025 Apr 2];9(1):1–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00454-1>
3. WHO. Retrospective studies demonstrate an association between increased depression and anxiety, with increased morbidity in people, with substance abuse, somatic symptoms, including sleep problems, headache and back pain: global health estimates [Internet]. 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Acesso em 20.12.20.
4. WHO. World Health Organization. World mental health report: Transforming mental health for all [Internet]. 2022. 1–296 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/356119>
5. Wang Y, Qin C, Chen H, Liang W, Liu M, Liu J. Global, regional, and national burden of major depressive disorders in adults aged 60 years and older from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: Analyses from the Global Burden of Disease Study 2021. *J Affect Disord* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Nov 30];374:486–94. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032725001041?via%3Dihub>
6. UpToDate. Major depression in adults: Epidemiology [Internet]. 2024 [cited 2025 Apr 1]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/major-depression-in-adults-epidemiology?search=depressão maior dados epidemiológicos&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H719174910](https://www.uptodate.com/contents/major-depression-in-adults-epidemiology?search=depressão+maior+dados+epidemiológicos&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=3#H719174910)
  7. Quevedo AG da SJ. Depressão: teoria e clínica. Porto Alegre: ARTMED; 2013.
  8. World Health Organization (WHO). Mental health [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 3]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response/?gad\\_source=1&gclid=Cj0KCQiAu8W6BhC-ARIsACEQoDDbzfiq4\\_5J-zYu8MLQVQbC2SjteM2-6yUNL3yHIKt8QbKoDrrTHYaAsHAEALw\\_wcB](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response/?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAu8W6BhC-ARIsACEQoDDbzfiq4_5J-zYu8MLQVQbC2SjteM2-6yUNL3yHIKt8QbKoDrrTHYaAsHAEALw_wcB)
  9. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2025 Apr 1];75(4):336–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450462/>
  10. Mutz J, Vipulanathan V, Carter B, Hurlemann R, Fu CHY, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* (Online) [Internet]. 2019;364. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85063574258&doi=10.1136%2Fbmj.l1079&partnerID=40&md5=0dcc70d8547f3633b8a7f3cba5bbd942>
  11. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2024 9:1 [Internet]. 2024 Feb 9 [cited 2025 Apr 2];9(1):1–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01738-y>
  12. Sreeraj VS, Arumugham SS, Venkatasubramanian G. Clinical Practice Guidelines for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2023 Feb [cited 2025 Jun 22];65(2):289. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10096202/>
  13. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [Internet]. *Clinical Neurophysiology Elsevier*; Jan 1, 2017 p. 56–92. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245716306344>
  14. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z E. JBI Manual for Evidence Synthesis. Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI; 2024.
  15. 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.
  16. Hughes C. Cid 10. *Fam Pract Manag*. 2011;
  17. 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.
  18. 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.
  19. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* [Internet]. 2005 Feb [cited 2025 Oct 25];8(1):19–32. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1364557032000119616>
  20. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005 Feb;8(1):19–32.
  21. Baumeister RF, Leary MR. Writing Narrative Literature Reviews. *Review of General Psychology*. 1997 Sep 1;1(3):311–20.
  22. Moffa AH, Martin D, Alonzo A, Bennabi D, Blumberger DM, Benseñor IM, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr 20 [cited 2025 Sep 14];99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31837388/>
  23. Razza LB, Wischniewski M, Suen P, De Smet S, da Silva PHR, Catoira B, et al. An electric field modeling study with meta-analysis to understand the antidepressant effects of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2024 Feb 12 [cited 2025 Jul 29];45(6):518–29. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/VNHJSYW8M3DbrRFKHBgxmks/abstract/?lang=en>
  24. Valter Y, Rapallo F, Burlando B, Crossen M, Baeken C, Datta A, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation and neuronavigation for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2025 Jul 29];21(7):643–58. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17434440.2024.2370820>
  25. Wang J, Yao X, Ji Y, Li H. Cognitive potency and safety of tDCS treatment for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 29];18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39351069/>
  26. Kassab O, Abouelmagd ME, Elshahat A, Shoib S. Efficacy of Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of



- Randomized Controlled Trials. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2025;92:48–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163834324002603>
27. Kishi T, Matsuda Y, Hatano M, Sakuma K, Iwata N. Home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depressive disorders: Consideration from a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Jul 29];374:616–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032725000898>
  28. Kassab O, Abouelmagd ME, Elshahat A, Shoib S. Efficacy of Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jul 29];92:48–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163834324002603>
  29. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Sep 2];69:225–34. Available from: <https://www.jclinepi.com/action/showFullText?pii=S089543561500308X>
  30. Woodham R, Rimmer RM, Mutz J, Fu CHY. Is tDCS a potential first line treatment for major depression? International Review of Psychiatry. 2021;33(3):250–65.
  31. Thair H, Holloway AL, Newport R, Smith AD. Transcranial direct current stimulation (tDCS): A Beginner's guide for design and implementation. Front Neurosci [Internet]. 2017 Nov 22 [cited 2025 Apr 3];11(NOV):641. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5702643/>
  32. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal, regulatory and application guidelines. Clinical Neurophysiology. 2017 Sep 1;128(9):1774–809.
  33. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. Clinical Neurophysiology. 2016 Feb 1;127(2):1031–48.
  34. Wang Y. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. Psychiatry Res [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Oct 23];276:186–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31100509/>
  35. Meron D, Hedger N, Garner M, Baldwin DS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of depression: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 Oct 23];57:46–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26232699/>

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### Estratégias de busca utilizadas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Pubmed	<p><b>Linha 1:</b> "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh]  "Transcranial Direct Current Stimulation"[Mesh] OR "tDCS" OR "Anodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation" OR "Anodal Stimulation tDCS" OR "Anodal Stimulation tDCSs" OR "Stimulation tDCS, Anodal" OR "Stimulation tDCSs, Anodal" OR "tDCS, Anodal Stimulation" OR "tDCSs, Anodal Stimulation" OR "Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation" OR "Cathodal Stimulation tDCS" OR "Cathodal Stimulation tDCSs" OR "Stimulation tDCS, Cathodal" OR "Stimulation tDCSs, Cathodal" OR "tDCS, Cathodal Stimulation" OR "tDCSs, Cathodal Stimulation" OR "Transcranial Alternating Current Stimulation" OR "Transcranial Random Noise Stimulation" OR "Repetitive Transcranial Electrical Stimulation" OR "Transcranial Electrical Stimulation" OR "Electrical Stimulation, Transcranial" OR "Electrical Stimulation, Transcranial" OR "Stimulations, Transcranial Electrical" OR "Stimulation, Transcranial Electrical" OR "Transcranial Electrical Stimulation" AND</p> <p><b>Linha 2: Depressive Disorder, Major</b>  "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Depressive Disorders, Major" OR "Major Depressive Disorders" OR "Clinical Depression" OR "Major Depressive Disorder" OR "Depression, Involutional" OR "Involutional Depression" OR "Melancholia, Involutional" OR "Involutional Melancholia" OR "Psychosis, Involutional" OR "Involutional Psychoses" OR "Involutional Psychosis" OR "Psychoses, Involutional" OR "Paraphrenia, Involutional" OR "Involutional</p>	49



	Paraphrenia" OR "Involucional Paraphrenias" OR "Paraphrenias, Involucional" AND <b>Filter:</b> ("systematic review"[ti] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis"[ti] OR "systematic literature review"[ti] OR "this systematic review"[tw] OR ("systematic review"[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR "cochrane database syst rev"[ta])	
Embase	'transcranial direct current stimulation'/exp OR 'tDCS (transcranial direct current stimulation)' OR 'transcranial direct current stimulation' AND 'major depression'/exp OR 'depression, major' OR 'depression, unipolar' OR 'depressive disorder, major' OR 'major depressive disorder' OR 'major depressive episode' OR 'unipolar depression' OR 'unipolar disorder' OR 'major depression' AND 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review'	147
Cochrane Library	Search Name: Date Run:14/04/2025 13:03:33 Comment: ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] explode all trees 2072 #2 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees 7314 #3 #1 AND #2 85	85
Web Of Science (WOS)	(Transcranial Direct Current Stimulation* OR tDCS* OR Anodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation* OR Anodal Stimulation tDCS* OR Anodal Stimulation tDCSs* OR Stimulation tDCS, Anodal* OR Stimulation tDCSs, Anodal* OR tDCS, Anodal Stimulation* OR tDCSs, Anodal Stimulation* OR Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation* OR Cathodal Stimulation tDCS* OR Cathodal Stimulation tDCSs* OR Stimulation tDCS, Cathodal* OR Stimulation tDCSs, Cathodal* OR tDCS, Cathodal Stimulation* OR tDCSs, Cathodal Stimulation* OR Transcranial Alternating Current Stimulation* OR Transcranial Random Noise Stimulation* OR Repetitive Transcranial Electrical Stimulation* OR Transcranial Electrical Stimulation* OR Electrical Stimulation, Transcranial* OR Stimulation, Transcranial Electrical* OR Stimulation, Transcranial Electrical* OR Transcranial Electrical Stimulation*) AND Linha 2: <b>Depressive Disorder, Major</b> (Depressive Disorder, Major* OR Depressive Disorders, Major* OR Major Depressive Disorders* OR Clinical Depression* OR Major Depressive Disorder* OR Depression, Involucional* OR Involucional Depression* OR Melancholia, Involucional* OR Involucional Melancholia* OR Psychosis, Involucional* OR Involucional Psychoses* OR Involucional Psychosis* OR Psychoses, Involucional* OR Paraphrenia, Involucional* OR Involucional Paraphrenia* OR Involucional Paraphrenias* OR Paraphrenias, Involucional*)	110
BVS Saúde	mh:"Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua" OR (Transcranial Direct Current Stimulation) OR (Estimulación Transcraneal de Corriente Directa) OR (Stimulation transcrânienne par courant continu) OR (Estimulação Elétrica Repetitiva Transcraniana) OR (Estimulação Elétrica Transcraniana) OR (Estimulação Transcraniana por Corrente Alternada) OR (Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Anódica) OR (Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Catódica) OR (Estimulação Transcraniana por Corrente Direta) OR (Estimulação Transcraniana por Ruído Aleatório) OR mh: E02.331.750\$ OR mh:F04.570.200.791\$ OR mh: F04.669.224.650\$ AND mh:"Transtorno Depressivo Maior" OR (Depressive Disorder, Major) OR (Transtorno Depressivo Mayor) OR (Trouble dépressif majeur) OR (Depressão Clínica) OR (Depressão Involutiva) OR (Melancolia Involutiva) OR (Parafrenia Involutiva) OR (Psicose Involutiva) OR mh:F03.600.300.375\$	Resultados= 572 Revisão sistemática= 10 (Medline=8; Lilacs=2)
Epistemonikos	Transcranial Direct Current Stimulation AND Depressive Disorder, Major	Resultados= 205 Revisão sistemática= 47
SCOPUS	(TITLE (Transcranial Direct Current Stimulation) OR (tDCS) OR (Anodal Stimulation	101

	Transcranial Direct Current Stimulation) OR (Anodal Stimulation tDCS) OR (Anodal Stimulation tDCSs) OR (Stimulation tDCS, Anodal) OR (Stimulation tDCSs, Anodal) OR (tDCS, Anodal Stimulation) OR (tDCSs, Anodal Stimulation) OR (Cathodal Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation) OR (Cathodal Stimulation tDCS) OR (Cathodal Stimulation tDCSs) OR (Stimulation tDCS, Cathodal) OR (Stimulation tDCSs, Cathodal) OR (tDCS, Cathodal Stimulation) OR (tDCSs, Cathodal Stimulation) OR (Transcranial Alternating Current Stimulation) OR (Transcranial Random Noise Stimulation) OR (Repetitive Transcranial Electrical Stimulation) OR (Transcranial Electrical Stimulation) OR (Electrical Stimulation, Transcranial) OR (Electrical Stimulation, Transcranial) OR (Stimulations, Transcranial Electrical) OR (Stimulation, Transcranial Electrical) OR (Transcranial Electrical Stimulations) <b>AND</b> (Depressive Disorder, Major) OR (Depressive Disorders, Major) OR (Major Depressive Disorders) OR (Clinical Depression) OR (Major Depressive Disorder) OR (Depression, Involutional) OR (Involutional Depression) OR (Melancholia, Involutional) OR (Involutional Melancholia) OR (Psychosis, Involutional) OR (Involutional Psychoses) OR (Involutional Psychosis) OR (Psychoses, Involutional) OR (Paraphrenia, Involutional) OR (Involutional Paraphrenia) OR (Involutional Paraphrenias) OR (Paraphrenias, Involutional)	
--	--	--

Fonte: os autores.

### Lista De Referências Excluídas.

ID	Autor/ano	Título do artigo	Razão da exclusão	Periódico
1	Upadhyay et al., 2025	Safety and efficacy of early augmentation with Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in adolescents with Major Depressive Disorder: A randomized controlled trial. Doi: 10.1016/j.ajp.2024.104349.	Outra população	Asian J Psychiatr
2	Schwippel et al., 2023	Clinical and Neurophysiological Effects of Alpha Transcranial Alternating Current Stimulation for the Treatment of Depression: A Randomized, Controlled Clinical Trial.	Outro desenho de estudo	Neuropsychopharmacology
3	Azmoodeh et al., 2021	The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Depression, Anxiety, and Stress in Patients with Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. doi: 10.30476/ijms.2020.83233.1215.	Outro desenho de estudo	Iran J Med Sci.
4	Brunoni et al., 2019	Response to Commentary: Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment for Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial. doi: 10.3389/fnhum.2019.00218.	Outra população	Front Hum Neurosci.
5	Razza et al., 2020	A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. doi: 10.1002/da. 23004.	Outra população	Depress Anxiety
6	Machado et al., 2024	Effects of non-invasive brain stimulation on impulsivity in patients with mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. doi: 10.1136/gpsych-2023-101220.	Outra população	Gen Psychiatr.
7	Tao et al., 2024	Efficacy of non-invasive brain stimulation combined with antidepressant medications for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Syst Rev</i> <b>13</b> , 92 (2024). <a href="https://doi.org/10.1186/s13643-024-02480-w">https://doi.org/10.1186/s13643-024-02480-w</a>	Outra população	<i>Syst Rev</i>
8	Sabé et al., 2024	Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation Across Mental Disorders: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.12616	Outra população	JAMA Netw Open.
9	Mutz et al., 2023	Non-Invasive Brain Stimulation and Cognition in Patients With Major Depressive Disorder or Bipolar Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. Doi: 10.1016/j.biopsych.2023.02.649	Outra população	Biol. Psychiatry

10	Hyde et al., 2022	Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials. <a href="https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8">https://doi.org/10.1038/s41380-022-01524-8</a>	Outra população	<i>Mol Psychiatry</i>
11	Li et al., 2021	Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials. doi: 10.1016/j.jad.2021.03.019.	Outro desfecho	<i>J Affect Disord.</i>
12	Mutz et al., 2018	Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.015.	Outra população	<i>Neurosci Biobehav Rev.</i>
13	Moffa et al., 2017	Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: Analysis of individual patient data. doi: 10.1016/j.jad.2017.06.021.	Outra data	<i>J Affect Disord.</i>
14	Sadeghi et al., 2018	<u>Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation on Worry, Anxiety, and Depression in Generalized Anxiety Disorder: A Randomized, Single-Blind Pharmacotherapy and Sham-Controlled Clinical Trial.</u> <a href="https://doi.org/10.5812/ijpbs.11071">https://doi.org/10.5812/ijpbs.11071</a> .	Outra população	<i>Iran J Psychiatry Behav Sci</i>
15	Zhou et al., 2024	Effect of add-on transcranial alternating current stimulation (tACS) in major depressive disorder: A randomized controlled trial. doi: 10.1016/j.brs.2024.06.004.	Outro desenho de estudo	<i>Brain Stimul.</i>
16	Mutz et al., 2019	Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. Doi: 10.1136/bmj.l1079.	Outro desfecho	<i>BMJ</i>
17	Brunoni et al., 2016	Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. doi: 10.1192/bjp.bp.115.164715.	Outra data	<i>Br J Psychiatry.</i>
18	Kalu et al., 2012	Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. doi: 10.1017/S0033291711003059.	Outra data	<i>Psychol Med.</i>
19	Tortella et al., 2014	Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. doi: 10.2174/1871527313666141130224431.	Outra data	<i>CNS Neurol Disord Drug Targets.</i>
20	Razza et al., 2021	Follow-up effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114024.	Outra População (mista)	<i>Psychiatry Res.</i>
21	Nejati et al., 2025	The effectiveness of non-invasive brain stimulation in treatment of major depressive disorder (MDD): a systematic review and transfer analysis. <a href="https://doi.org/10.1007/s00702-024-02852-5">https://doi.org/10.1007/s00702-024-02852-5</a> .	Outro desfecho	<i>J Neural Transm.</i>
22	Berlim et al., 2012	Clinical utility of transcranial direct current stimulation (tDCS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.09.025	Outra data	<i>J Psychiatr Res.</i>
23	Razza et al., 2020	A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. doi: 10.1002/da.23004	Outra População (mista)	<i>Depress Anxiety</i>
24	Mutz et al., 2019	Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. doi: <a href="https://doi.org/10.1136/bmj.l1079">https://doi.org/10.1136/bmj.l1079</a>	Outra data	<i>BMJ</i>
25	Yachou et al., 2025	Transcranial direct current stimulation in patients with depression: An electric field modeling meta-analysis. doi: 10.1016/j.jad.2025.01.001.	Outra População	<i>J Affect Disord.</i>

26	Wang et al., 2019	Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. doi: 10.1016/j.psychres.2019.05.012.	Outra data	Psychiatry Res.
27	Zheng et al., 2023	Adjunctive transcranial alternating current stimulation for patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1154354.	Outra intervenção	Front Psychiatry
28	Qiao et al., 2024	Non-invasive neurostimulation to improve sleep quality and depressive symptoms in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.06.023.	Outra intervenção	J Psychiatr Res.

**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	Revisão de qualidade
Moffa et al., 2020	S	S	S	PS	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	S	S	S	baixa.
Rassa et al., 2024	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Revisão de qualidade baixa.
Valter et al., 2024.	S	S	S	PS	N	S	PS	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Revisão de qualidade moderada.
Wang et al., 2024	S	S	S	PS	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Revisão de qualidade criticamente baixa.
Kassar et al., 2025	S	PS	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	N	Revisão de qualidade criticamente baixa.
Kishi et al., 2025	S	PS	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	Revisão de qualidade criticamente baixa.

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

**Fonte:** os autores.

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.

## EFFECTS OF LOW-LEVEL LASER THERAPY ON BONE FRACTURE HEALING: SYSTEMATIC REVIEW

### EFEITOS DA TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA CICATRIZAÇÃO DE FRATURAS ÓSSEAS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Bárbara Glenda Castro **Chaves**<sup>1</sup>, Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>2</sup>, Lucas Henrique **Sampaio**<sup>3</sup>

1. Physiotherapist, MSc, former postgraduate student of the Master's Program in Applied Sciences for Health Products from the State University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, bglenda42@gmail.com.
2. Physiotherapist, PhD, public health specialist, Professor at the State University of Goiás, researcher and coordinator of Health Technology Assessment at the School of Health from the State Health Secretariat of Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@ueg.br.
3. Biomedical Scientist, PhD, Professor at the State University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, lucas.sampaio@ueg.br.

#### ABSTRACT

**Background:** Low-Level Laser Therapy (LLLT) has been proposed as an adjuvant to enhance fracture healing, but optimal parameters and clinical effects in humans remain uncertain. **Objective:** To assess the efficacy and safety of LLLT for bone fracture healing in adults. **Methods:** Systematic review registered in PROSPERO and conducted according to Cochrane and PRISMA guidance. PubMed, Scopus, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science and gray literature were searched up to June 2024. Clinical trials and case series including adults (18–60 years) with limb fractures treated with LLLT or photobiomodulation were eligible. **Results:** Five studies met the criteria (three trials and two case series), with moderate to high risk of bias and marked heterogeneity in dose, wavelength and follow-up time. There was no consistent evidence that LLLT accelerates radiographic consolidation or improves bone mineral density/content. Meta-analyses showed greater pain reduction versus controls (mean difference –1.43 on the VAS), above the minimum clinically important difference, and a large effect on limb function (standardized mean difference –2.63). Some studies reported reduced edema and lower analgesic/anti-inflammatory use. **Conclusion:** LLLT appears promising as an adjuvant therapy to reduce pain and improve functional recovery after fractures, but current evidence is insufficient to confirm benefits on bone consolidation. Well-designed, longer-term trials with standardized laser parameters and imaging outcomes are needed to support routine clinical use.

**KEYWORDS:** Bone Fractures; Fracture Healing; Low-Level Light Therapy; Systematic Reviews.

#### RESUMO

**Introdução:** A terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) tem sido proposta como adjuvante na consolidação de fraturas, mas os parâmetros ideais e seus efeitos clínicos em humanos ainda são incertos. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da LLLT na consolidação de fraturas ósseas em adultos. **Métodos:** Revisão sistemática registrada no PROSPERO e conduzida segundo Cochrane e PRISMA. Foram pesquisadas PubMed, Scopus, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science e literatura cinzenta até junho de 2024. Incluíram-se ensaios clínicos e séries de casos com adultos (18–60 anos) com fraturas de

membros tratados com LLLT ou fotobiomodulação. **Resultados:** Cinco estudos preencheram os critérios (três ensaios e duas séries de casos), com risco de viés moderado a alto e grande heterogeneidade de dose, comprimento de onda e tempo de seguimento. Não houve evidência consistente de aceleração da consolidação radiográfica ou de melhora da densidade/conteúdo mineral ósseo. Meta-análises mostraram redução da dor versus controles (diferença média  $-1,43$  na EVA), acima da diferença mínima clinicamente importante, e grande efeito na funcionalidade (diferença média padronizada  $-2,63$ ). Alguns estudos relataram menor edema e uso de analgésicos. **Conclusão:** A LLLT é promissora como terapia adjuvante para reduzir dor e melhorar funcionalidade em fraturas, mas as evidências atuais são insuficientes para confirmar benefício na consolidação óssea. Ensaios robustos, de maior duração e com protocolos padronizados são necessários.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fraturas Ósseas; Consolidação da Fratura; Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Revisões Sistemáticas.

## INTRODUCTION

The skeletal system is a fundamental structure for homeostasis, support, and protection of the body. Its dynamic metabolism is responsible for blood cell formation and the storage of minerals and ions<sup>1-4</sup>. Bone fractures are examples of injuries to this structure that significantly impact an individual's overall health. Fracture healing depends on a cascade of events involving the innate immune system. Through chemokines secreted by the injured tissue, macrophages, neutrophils, and monocytes are recruited, which subsequently coordinate the inflammatory stages by secreting cytokines, such as interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ). This cytokine has pro-inflammatory activity closely linked to osteoblast differentiation<sup>5,6</sup>.

The bone regeneration process is influenced by intrinsic and extrinsic factors, such as age, nutritional status, and lifestyle<sup>7-10</sup>. During the treatment period, deficits in activities of daily living (ADLs) can be observed, leading to biopsychosocial impairments<sup>11-14</sup>. The treatment duration varies for several reasons, including the extent and magnitude of the injury and the factors mentioned above<sup>15</sup>. Prolonged treatment can result in even greater issues, such as poor bone union, thrombosis, embolism, and pseudoarthrosis<sup>16</sup>.

Considering these factors, it becomes evident that reducing treatment duration and mitigating injury-related impairments is crucial for both the individual and public health. Doing so significantly contributes to quality of life and reduces healthcare-related costs. In this context, low-level laser therapy (LLLT) appears theoretically suitable as it stimulates the activity of cytochromes, osteoblasts, and osteoclasts, thereby accelerating their actions and modulating their processes<sup>17-21</sup>. LLLT is a promising option for providing a more efficient, non-invasive, and low-cost treatment.

Currently, the market offers a wide variety of equipment with different wavelengths and application modes. This variability extends to scientific literature, making it challenging to standardize study methodologies. Additionally, individual body composition results in varying



depths of the target tissue. Therefore, it is crucial to discuss the effects of LLLT in treating bone fractures and to define appropriate dosage parameters for each injury and individual. This study is a systematic literature review on the treatment of bone fractures using LLLT in humans.

## METHODS

The research protocol was based on the Cochrane Handbook, and the results of this study were conducted and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The analysis methods and eligibility criteria were pre-specified and documented in a protocol published in the PROSPERO registry for systematic reviews (CRD42024554046).

The research question was defined and structured using the PICOS acronym (Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Study design):

- **Population (P):** Healthy adult humans aged 18–60 years who sustained bone fractures in the upper or lower limbs.
- **Intervention (I):** Use of photobiomodulation at any wavelength, with LED or laser, either combined or not.
- **Comparison (C):** Control, placebo, conventional treatment, other interventions, or no intervention.
- **Outcomes (O):** Acceleration of bone consolidation.
- **Study design (S):** Intervention studies.

## Inclusion Criteria

- Clinical trials (randomized or not) and case reports/series evaluating the effectiveness of LLLT in accelerating bone fracture repair.
- Studies with any sample size.
- LLLT applied with any parameters.
- Studies published at any time.
- Patients aged 18–60 years, of both sexes.
- Any associated intervention.
- Evaluation of bone repair treatment progress through immunological, radiographic analysis, pain scales and questionnaires, medication use, grip strength, and functionality assessments.

## Exclusion Criteria

- Studies on animal models, in vivo/ex vivo.
- Studies on facial, oral, or neck bones, or involving patients with comorbidities.
- Patients younger than 18 or older than 60 years.

- Reviews, editor letters, perspectives/personal opinions.
- Conference abstracts, book chapters, and expert opinions.
- Studies containing overlapping data from other studies where duplication could not be confirmed.
- Studies that did not address the central research question.

## Data Collection and Analysis

The central research question was: *"Is the application of low-level laser therapy (LLLT) effective in accelerating bone consolidation compared to traditional treatment methods?"*

Data collection was performed using the following databases: PubMed, Scopus, Cochrane Library, EMBASE, and Web of Science. Both search strategies included studies in any language, without restrictions on the publication period. Additionally, a gray literature search was conducted using the artificial intelligence tool Consensus. Keywords were employed in various combinations with Boolean operators, such as "Low-level laser," "low level light therapy," "fractures," and "bone." Data were extracted until June 2024 (Chart 1).

**Chart 1.** Search Strategies.

Database	Descriptors	Date and Time	Total
PubMed	((("low-level laser"[All Fields] OR ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR ("low level"[All Fields] AND "light"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "low level light therapy"[All Fields] OR "lllt"[All Fields]) OR ("low level light therapy"[MeSH Terms] OR ("low level"[All Fields] AND "light"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "low level light therapy"[All Fields] OR "photobiomodulation"[All Fields]) OR "laser therapy low power"[All Fields]) AND ("fractur"[All Fields] OR "fractural"[All Fields] OR "fracture s"[All Fields] OR "fractures, bone"[MeSH Terms] OR ("fractures"[All Fields] AND "bone"[All Fields]) OR "bone fractures"[All Fields] OR "fracture"[All Fields] OR "fractured"[All Fields] OR "fractures"[All Fields] OR "fracturing"[All Fields] OR ("tibia"[MeSH Terms] OR "tibia"[All Fields] OR "tibial"[All Fields] OR "tibialization"[All Fields] OR "tibially"[All Fields] OR "tibials"[All Fields]) OR ("wrist"[MeSH Terms] OR "wrist"[All Fields] OR "wrist joint"[MeSH Terms] OR ("wrist"[All Fields] AND "joint"[All Fields]) OR "wrist joint"[All Fields] OR "wrists"[All Fields] OR "wrist s"[All Fields]) OR ("hand"[MeSH Terms] OR "hand"[All Fields]))) NOT "Orthodontics"[MeSH Terms]) NOT "Animals"[MeSH Terms]	02/06/2024 19:17	101
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( low AND level AND laser AND therapy OR llit OR photobiomodulation ) AND TITLE-ABS-KEY ( bone AND fractur* OR tibial OR wrist ) AND NOT TITLE ( teeth OR oral OR aveolar OR animal* OR rat* OR rabbit* OR mouse OR dog* OR cat* OR dentistry OR facial OR max* OR mandibul* OR diabetics OR osteoporosis ) )	03/06/2024 03:52	166
Cochrane Library	LLLT AND BONE	02/06/2024 19:45	110

Cochrane	(low-level laser therapy OR LLLT OR photobiomodulation) AND (bone OR fractures OR tibial OR lower member OR upper limb OR tibialis OR femur OR ulna OR radio OR fish OR hand OR pelvis):ti,ab,kw NOT (rat OR rabbit* OR orofacial OR maxil* OR dog* OR cat OR animal*):ti	03/06/2024 01:42	366
EMBASE	('low level laser therapy'/exp OR 'low level laser therapy') AND fracture:ab,ti NOT orthodontics:ab,ti NOT 'maxillofacial disorder':ab,ti NOT facia*:ab,ti NOT animal:ab,ti	02/06/2024 20:35	126
Web of Science	Low-Level Light Therapy OR Photobiomodulation Therapy OR Laser Therapy, Low-Level (All Fields) and bone fractures OR lower member OR upper limb OR tibialis OR fêmur OR ulna OR radio OR fish OR hand OR pelvis (All Fields) not Orthodontics OR Animals OR rat* OR diabetc* OR facial OR cells (All Fields).	03/06/2024 02:12	187

**Source:** The authors.

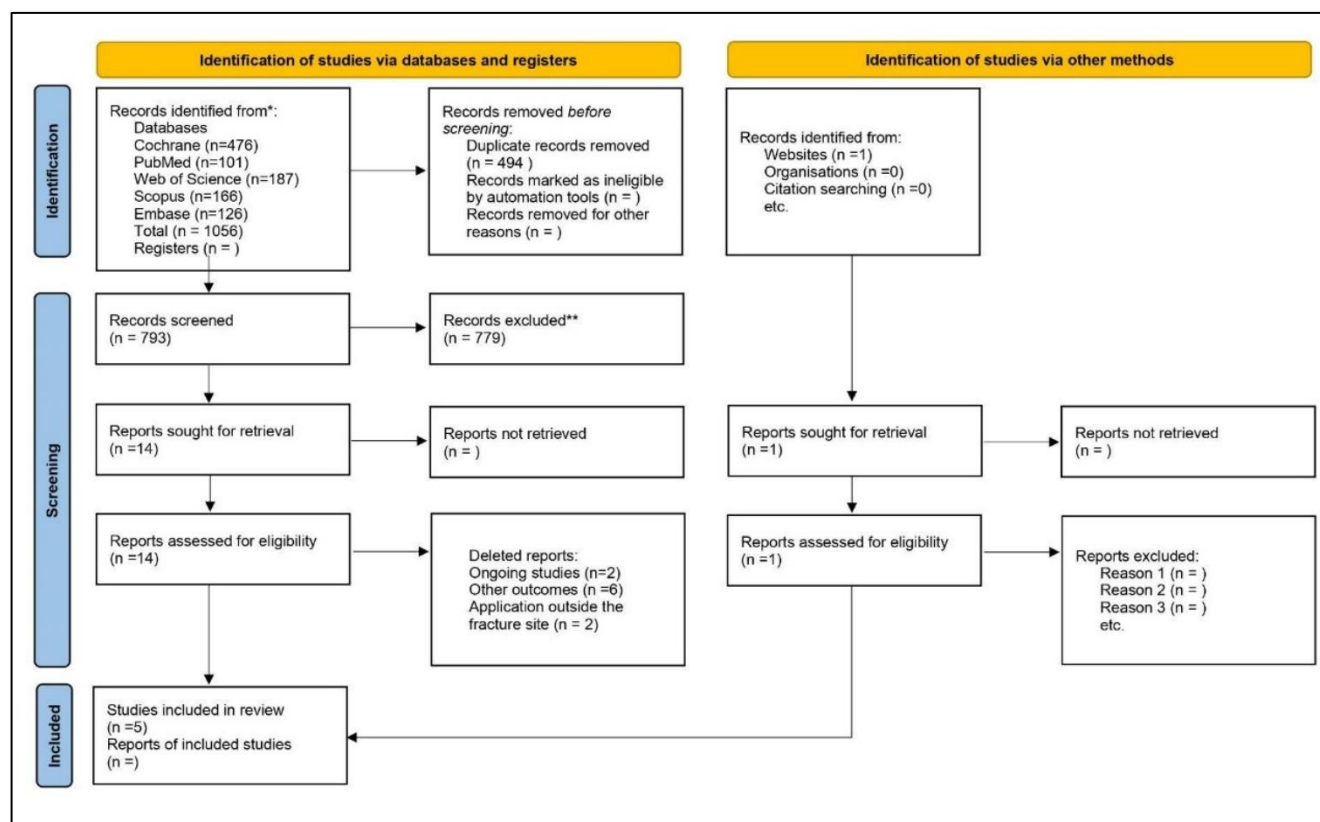
The search results were exported and converted into the format RIS, a file type used for organizing bibliographic references. These data were then imported into the Rayyan platform, which facilitates the screening process and duplicate removal, ensuring that each article was considered only once. After duplicate removal, articles were selected for full-text review based on the title and abstract analysis performed by two independent reviewers. This process minimized selection bias. In cases of disagreement, a third reviewer was consulted to resolve conflicts, ensuring impartial and criterion-based final decisions.

Two tools were employed to assess the Risk of Bias due to the diversity of study designs. For randomized controlled trials (RCTs), the Cochrane Risk of Bias 2 (RoB2) tool was selected<sup>22</sup>. For case reports and case series, an adapted scale was used<sup>23</sup>. Bias risk for each domain was independently assessed by two reviewers as low, moderate, serious, or critical, based on the extent to which bias could be attributed. For RCTs meeting the eligibility criteria, the percentage risk of bias score was calculated for each domain assessed using the RoB2 tool<sup>22</sup>.

## RESULTS

### Study selection

A total of 1,056 articles were retrieved from the databases, with 263 identified as duplicates. Of the remaining 793 articles, 779 were excluded based on their title or abstract according to the pre-established criteria. Among the 14 studies selected for full-text review, two were ongoing, six did not address the central research question, and two applied LLLT outside the fracture site. The complete flow diagram of the search results is presented in Figure 1.

**Figure 1.** PRISMA flowchart.

Source: The authors.

## Characteristics of included studies

A total of five studies were included in the final analysis. The main outcomes evaluated in these studies were bone healing, pain reduction, and functional improvement following the application of low-level laser therapy (LLLT). Below is a summary of the key findings for each of the studies included in this review:

- Chang (2014)<sup>24</sup>: The study reported significant improvements in bone consolidation for the group receiving LLLT compared to the placebo group. The results indicated that LLLT accelerated the healing process, particularly in the early stages of fracture recovery.
- Bomfim (2024)<sup>25,26</sup>: In patients who had undergone surgical treatment for fractures, the group receiving LLLT showed a faster healing rate compared to the control group. The intervention with LLLT resulted in improved radiographic findings and reduced pain levels. The results suggested that LLLT could be an effective adjunct to surgical treatment for accelerating fracture repair.
- Ayaad (2020)<sup>27</sup>: The study showed that LLLT promoted faster bone healing compared to the monitored weight unloading group. Both groups performed daily kinesiotherapy, but the LLLT group showed better results in terms of pain management and functional recovery, with accelerated consolidation seen on radiographs.

- Chang (2012)<sup>28</sup>: This study focused on acute fractures and reported that LLLT helped improve the healing rate and reduce pain when compared to the baseline measurements. However, there was no formal comparator group, which limits the interpretability of these findings.
- Balah (2020)<sup>29</sup>: In patients with non-union fractures, the application of LLLT resulted in improved healing, with some fractures showing signs of consolidation after a few weeks of treatment. However, as no comparison group was used, it is difficult to conclusively attribute these outcomes solely to the effects of LLLT.

In Chart 2, data presentation was done by extracting characteristics such as profile, number of participants, study location and duration, fracture area, test treatment, comparator treatment, assessments performed, and inclusion and exclusion criteria. Analyses of the main domains extracted are presented below.

**Chart 2.** Characteristics of the included studies.

STUDY	Chang 2012 <sup>24</sup>
Country of origin	China
Design	Single-group pretest-posttest study
Fracture site	Recent hand or forearm fractures
Sample size	Total: 9 (5 M e 4 F)
Intervention	N=9; Laser irradiation once a day, 5 days a week
Control	No control group
Duration of intervention	10 sessions; 2 weeks
Evaluation methods	Fracture line on radiographs; Visual Analogue Scale (VAS)
STUDY	Chang 2014 <sup>28</sup>
Country of origin	China
Design	Double-blind Randomized Clinical Trial
Fracture site	Recent fractures of the wrist and hand
Sample size	Total: 50 (29 M e 21 F)
Intervention	N= 25; Laser irradiation once a day, 5 days a week
Control	N= 25; Simulated irradiation at the fracture site
Duration of intervention	10 sessions; 2 weeks
Evaluation methods	Fracture line on radiographs; VAS; Dynamometry
STUDY	Ayaad 2016 <sup>27</sup>
Country of origin	Egypt
Design	Randomized clinical trial
Fracture site	Recent fracture of the tibial shaft
Sample size	Total: 26 (23 M e 3 F)
Intervention	N=13; Laser irradiation on consecutive days in the 1st week and after alternate days
Control	N=13; Controlled Mechanical Load

<b>Duration of intervention</b>	9 sessions; 2 weeks
<b>Evaluation methods</b>	Bone mineral density (DEXA); VAS; Functional Capacity
<b>STUDY</b>	<b>Balah 2020<sup>29</sup></b>
<b>Country of origin</b>	Egypt
<b>Design</b>	Case series study
<b>Fracture site</b>	Late non-union bone fracture at different bone sites
<b>Sample size</b>	Total: 33 (27 M e 5 F)
<b>Intervention</b>	N= 33; Laser irradiation 3 times a week
<b>Control</b>	No control group
<b>Duration of intervention</b>	Range from 15 to 50 sessions
<b>Evaluation methods</b>	Fracture line on radiographs; VAS; Goniometry; Edema perimetry
<b>STUDY</b>	<b>Bonfim 2024<sup>25,26</sup></b>
<b>Country of origin</b>	Brazil
<b>Design</b>	Random experimental study, with consecutive, non-probabilistic convenience sample
<b>Fracture site</b>	Bone fractures in upper and/or lower limbs, treated surgically
<b>Sample size</b>	Total: 20 (20 M)
<b>Intervention</b>	N= 10; Surgical treatment and laser irradiation twice a week
<b>Control</b>	N= 10; Surgical treatment
<b>Duration of intervention</b>	16 sessions; 60 days
<b>Evaluation methods</b>	Pixel density in radiography by software; Assessment of the analgesic effect by the McGill Pain Test; Measurement of inflammatory cytokines

**Source:** The authors.

## Associated treatment and comparator

Chang (2014)<sup>24</sup> allocated patients into two blinded groups: one receiving LLLT treatment and the other receiving placebo with simulated LLLT. Participants had not received prior treatments and were instructed to stop taking anti-inflammatory and analgesic medications and to refrain from other treatments, such as physiotherapy and Chinese medicine<sup>24</sup>. Bonfim's study<sup>25,26</sup> recruited patients after surgical treatment for fractures, using one of the following materials: intramedullary rod, plate fixation, external fixator, and/or Kirschner wires. These patients were divided into two groups: one for follow-up and the other for LLLT intervention<sup>25,26</sup>.

In Ayaad's study<sup>27</sup>, all participants used external fixators due to recent fractures. They were allocated into two groups: one received LLLT, while the other underwent monitored weight unloading sessions with a scale, with both groups performing daily kinesiotherapy for 2 weeks<sup>27</sup>.

Chang (2012)<sup>28</sup> did not specify the associated treatment, but it can be inferred that it was a stabilizing orthosis. There was no comparator treatment<sup>28</sup>. Balah<sup>29</sup> also implemented an intervention in only one group. The patients had non-union fractures in different locations, and no other treatments were allowed during the intervention period<sup>29</sup>.



## Methods of evaluation for bone repair/regeneration

The types of evaluations varied across the studies. The Visual Analog Scale (VAS)<sup>24,27-29</sup> and radiographic assessments<sup>24-28</sup> both pre- and post-intervention were the most commonly used to assess pain during the treatment period and to provide evidence of bone consolidation. Bonfim<sup>25,26</sup> used the McGill Pain Scale at the beginning of each session throughout the treatment, and radiographic analysis was conducted using a pixel scale in an image comparison software at three treatment time points. Additionally, Bonfim<sup>25,26</sup> also performed cytokine dosage tests at the beginning and end of the treatment.

Functional evaluations were also performed: range of motion using goniometry<sup>29</sup>, strength measured with a dynamometer<sup>24</sup>, and patient functional capacity satisfaction using the Lower Extremity Functional Scale (LEFS). Another evaluation was the limb perimeter measurement by Ayaad<sup>27</sup>, who also assessed fracture consolidation using bone mineral density by DEXA.

## Equipment and parameters used in the experiments

In all studies, the equipment and wavelength used were different. All studies worked with near-infrared, and the chosen dosages varied from 4 J/cm<sup>2</sup> to 12 J/cm<sup>2</sup>. The total treatment time, number of sessions, and intervals between applications did not follow a well-established standard across the studies. The chart 3 provides a detailed overview of the equipment used and the dosage parameters applied in each study, allowing for a clear comparison of the experimental approaches.

**Chart 3.** Parameters and dosages of the equipment used in the studies.

STUDY	Chang 2012 <sup>24</sup>
Brand/Device name	LA-400, United Integrated Service Co., Ltd., Taiwan
Wave-length nanometers (nm)	808 nm
Energy Density Joules per square centimeter (J/cm <sup>2</sup> )	12 J/cm <sup>2</sup>
Power	60 mW
Frequency Hertz (Hz)	10 Hz
Duration of treatment	10 minutes per day; Every day; Total time: 14 days; Total = 14 sessions.
STUDY	Chang 2014 <sup>28</sup>
Brand/Device name	Painless Light PL-830, Advanced Chips & Products Corp., EUA
Wave-length nanometers (nm)	830 nm
Energy Density Joules per square centimeter (J/cm <sup>2</sup> )	9,7 J/cm <sup>2</sup>
Power	8W/60 mW
Frequency Hertz (Hz)	10 Hz
Duration of treatment	600 seconds/day;

	5 days a week; Total time: 14 days; Total= 10 sessions.
<b>STUDY</b>	<b>Ayaad 2016<sup>27</sup></b>
<b>Brand/Device name</b>	Phyaction 769, Pasweg 6A - 3740 Bilzen, Bélgica
<b>Wave-length</b> nanometers (nm)	904 nm
<b>Energy Density</b> Joules per square centimeter (J/cm <sup>2</sup> )	4 J/cm <sup>2</sup>
<b>Power</b>	Not informed
<b>Frequency</b> Hertz (Hz)	Not informed
<b>Duration of treatment</b>	1 session/day for 6 consecutive days; +3 sessions on alternate days; Total time: 14 days; Total = 9 sessions.
<b>STUDY</b>	<b>Balah 2020<sup>29</sup></b>
<b>Brand/Device name</b>	Giotto LED SPA, 2003 fabricado na Itália
<b>Wave-length</b> nanometers (nm)	905 nm
<b>Energy Density</b> Joules per square centimeter (J/cm <sup>2</sup> )	4 J/cm <sup>2</sup>
<b>Power</b>	12 W
<b>Frequency</b> Hertz (Hz)	10.000 Hz
<b>Duration of treatment</b>	3 times a week; Total time: 60 days; Total= 24 sessions.
<b>STUDY</b>	<b>Bonfim 2024<sup>25,26</sup></b>
<b>Brand/Device name</b>	Twin Flex Evolution (MMOptics, São Carlos São Paulo, Brasil)
<b>Wave-length</b> nanometers (nm)	780 nm
<b>Energy Density</b> Joules per square centimeter (J/cm <sup>2</sup> )	10 J/cm <sup>2</sup>
<b>Power</b>	40 mW 1W/cm <sup>2</sup>
<b>Frequency</b> Hertz (Hz)	Not informed
<b>Duration of treatment</b>	2 times a week; Total time: 60 days; Total= 16 sessions.

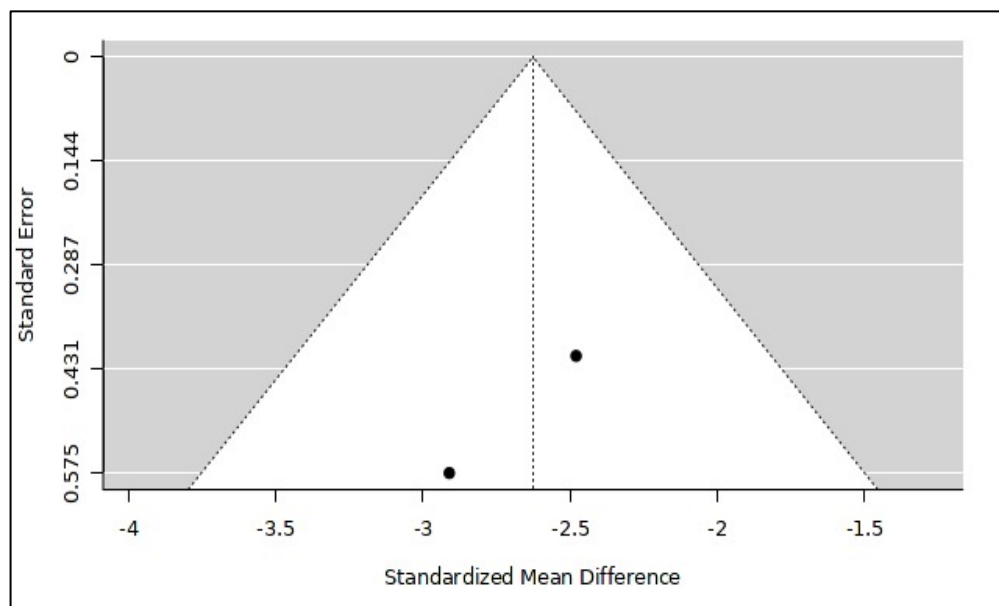
**Source:** The authors.

## Risk of bias assessment

The quality of the studies was independently assessed by two authors, who were unanimous in their judgment. None of the studies were considered to have low risk of bias. Most of the studies had a high risk of bias, with three studies standing out: Bonfim<sup>25,26</sup>, which did not disclose whether participants were aware of the group to which they were assigned and had changes in predefined outcome selections for analysis; Balah<sup>29</sup>, whose selection method was unclear; and Chang<sup>24</sup>, which had several factors contributing to bias, such as selection and dose-response verification.

The two remaining studies (Figure 2), Ayaad<sup>27</sup> and Chang<sup>28</sup>, were judged to have a moderate level of bias due to the lack of clear clarification regarding the randomization method and the apparent change in the analysis of results to define the study conclusions, respectively. Both had flaws in their result analyses. The figure 3 and the chart 4 shows the judgments of the domains made for each study

**Figure 2.** Funnel plot of publication bias of included studies.



**Source:** The authors.

**Figure 3.** Domain assessment Rob 2.

Unique.ID	Study.ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Intention-to-treat					Overall
Ayaad (2016)	1	NA	NA	NA	1	!	*	*	*	!	!
Borlin, et al (2024)	2	NA	NA	NA	1	*	!	*	*	!	!
Chang, et al (2014)	3	NA	NA	NA	1	*	!	*	*	!	!

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result

*	Low risk
!	Some concerns
!	High risk

**Source:** The authors.

**Chart 4.** Bias risk assessment framework using the adapted NOS scale

Domains		Study	
		Balah <sup>28</sup>	Chang (2012) <sup>24</sup>
<b>Selection</b>	1 Do the patient(s) represent the entire experience of the investigator (center) or is the selection method unclear to the point that other patients with similar presentation may not have been reported?	Not	Not
<b>Verification</b>	2 Was the exposure adequately determined?	Yes	Yes
	3 Was the result determined appropriately?	yes	Not
<b>Causality</b>	4 Have other alternative causes that could explain the observation been ruled out?	Not	Not
	5 Was there a challenge/re-challenge phenomenon?	Not declared	Yes
	6 Was there a dose-response effect?	Yes	Not
	7 Was the follow-up long enough for the results to occur?	Yes	Not
<b>Announcement</b>	8 Are the case(s) described in sufficient detail to allow other investigators to replicate the research or to allow practitioners to make inferences related to their own practice?	Yes	Yes
<b>Score</b>		High risk of bias	High risk of bias

**Source:** The authors.

The self-administration of laser in the Chang (2012)<sup>24</sup> study could introduce variations that influence the results. Additionally, the lack of a control group significantly increases the possibility of bias due to the absence of result comparisons. Moreover, the sample size in all the studies is small, which limits the statistical power. The homogeneity of the groups was not considered in most of the studies.

In all cases, defining an efficient and coherent randomization method for this type of investigation is challenging, as the possibility of recruiting a large sample with homologous characteristics is minimal. The conditions that cause fractures are vast, encompassing an infinite range of situations. The metabolic conditions of each individual also influence healing outcomes, and the inclusion and exclusion factors were not rigorous regarding this issue.

## Outcomes

The evaluation of fracture healing is commonly performed through imaging exams, such as X-rays. This exam allows the observation of bone alignment, the formation of callus, and verifies whether the bone continuity loss has been repaired. On X-ray, the loss of bone continuity is visualized as a dark line contrasting with the white of the bone. The evaluation involves checking

whether the bone's outline follows its normal shape or if there is any interruption in the structure, indicating the fracture site.

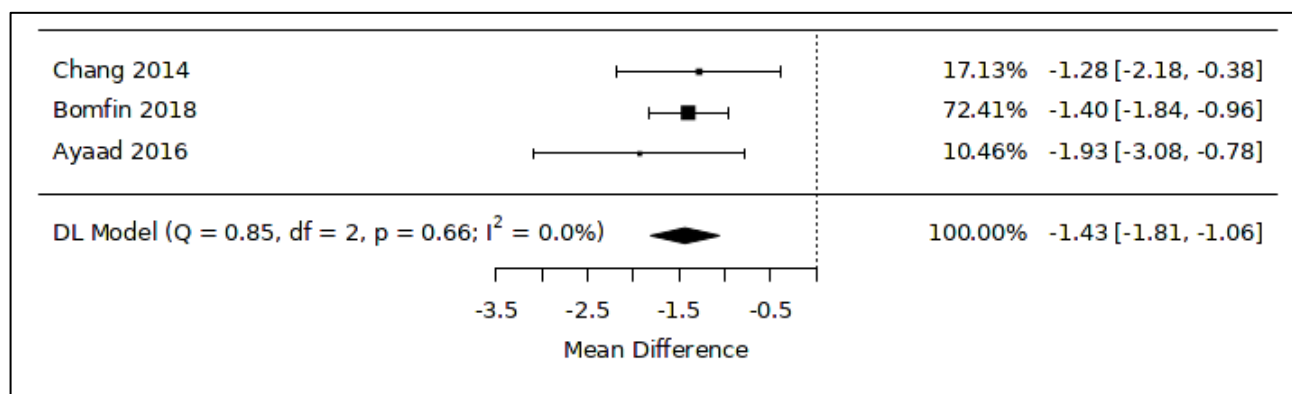
In Chang's study<sup>28</sup>, it was shown that there were no significant differences between the group treated with LLLT (Low-Level Laser Therapy) and the placebo group regarding the absence of a fracture line after 2 and 4 weeks, as observed by X-ray. The results showed that the relative risk (RR) was 2.38 [1.29; 4.38] (95% CI),  $z = 2.77$ ,  $p = 0.006$ , after 2 weeks, and 1.92 [1.25; 2.93] (95% CI),  $z = 3.00$ ,  $p = 0.003$ , after 4 weeks. However, the study suggests that after two weeks of treatment, there is a higher risk of callus development in the LLLT group compared to the placebo group.

It was not possible to perform a meta-analysis of the primary outcome of bone consolidation acceleration due to the different assessment methods used in the studies. Ayaad<sup>27</sup> showed that there was no difference between LLLT and kinesitherapy regarding bone mineral content and bone mineral density, and there was no difference in the LLLT group between pre- and post-treatment average values. Neither the LLLT treatment nor the kinesitherapy treatment resulted in changes in bone mineral content or bone mineral density.

Bonfim<sup>25,26</sup> evaluated the X-rays based on pixel density in a software and showed an increase in percentage in the LLLT-treated group compared to the placebo group. However, this statement cannot be fully conclusive, as the presence or absence of callus and fracture line were not evaluated.

For VAS, since the same scale was used in all three studies, it was possible to calculate the Mean Difference (MD) between groups. The groups treated with LLLT showed a greater reduction in pain than the placebo group (MD= -1,43 points in VAS), indicating that the treatment is effective in reducing pain sensation and its effect is consistent and significant (Figure 4).

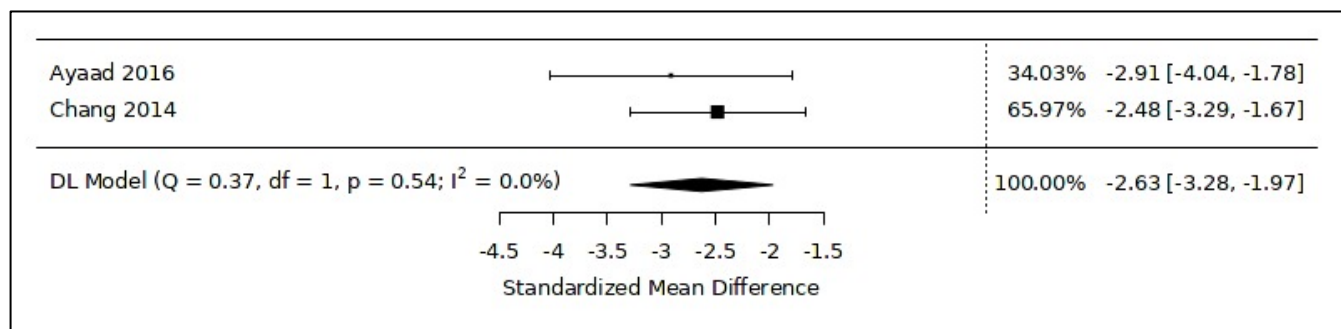
**Figure 4.** Forest plot of the effects of LLLT on pain versus control.



**Source:** The authors.

The motor functionality was assessed in two studies, in which LLLT demonstrated a significant positive effect. The standardized mean difference (SMD) achieved was -2.63 (Figure 5), indicating a substantial improvement in the motor function of patients treated with the therapy.

**Figure 5.** Forest plot of SMD (standardized mean difference) of functional scales of affected limbs



Source: The authors.

## DISCUSSION

The results of applying LLLT to accelerate bone fractures are still inconclusive, as there is a lack of methodological standardization among the studies, which leads to conflicting information and complicates the conduction of a robust meta-analysis. Ayaad (2016)<sup>27</sup> and Chang (2014)<sup>28</sup> did not find significant results regarding the formation of callus, while Bonfim<sup>25,26</sup> observed indications of better consolidation with the use of LLLT associated with surgical treatment. The most likely explanation for this discrepancy is that these studies followed up for a shorter duration (14 days), which may not reflect the full healing process of the fracture<sup>15,17</sup>.

Although Bonfim (2024)<sup>25,26</sup> identified an increase in bone density in the images, this does not necessarily indicate that the complete fracture healing occurred, as the closure of the fracture line was not assessed in this study. In addition to the treatment duration, the energy dosage parameters differ between the studies of Chang<sup>28</sup> (9.7 J/cm<sup>2</sup>) and Ayaad (2016)<sup>27</sup> (4 J/cm<sup>2</sup>), with the difference being notably larger. Bonfim (2024)<sup>25,26</sup> observed that a dosage of 10 J/cm<sup>2</sup> was beneficial for bone healing, which is similar to the dosage used by Chang<sup>28</sup>. Despite Chang<sup>28</sup> not finding significant results, a higher chance of callus formation was noted in the LLLT group.

This information suggests that energy dosages closer to 10 J/cm<sup>2</sup> may be associated with better results, aligning with the literature that recommends using higher energy doses for better bone healing outcomes. Studies in rodent models also support the efficacy of higher doses, reaching up to 382.2 J/cm<sup>2</sup>.<sup>30–33</sup> In vitro, LLLT has demonstrated interactions with osteoblasts, suggesting that the laser may accelerate cellular activity related to bone healing through the activation of signaling pathways via PI3K/Akt/Bcl-2, cyclin family, Wnt, and Smads 2/3-β-catenin<sup>34–36</sup>.

An interesting finding is the study by Balah (2020), which observed good healing of non-union fractures after 60 days using a dosage of 4 J/cm<sup>2</sup> and a wavelength of 905 nm. This result reinforces the relationship between time, dose, and wavelength. There is evidence that electromagnetic waves emitted by laser devices in the infrared range have greater penetration in biological tissues, which may explain why, even with lower energy use, similar results were obtained as in Chang's study (2014)<sup>28</sup>.

A study conducted in Germany in 2022, using ex vivo pig tissue, presented results regarding the absorption and dispersion of light within tissue, comparing laser devices with different



wavelengths and power. It concluded that for all tissues, most of the initial power was lost in the first 1–2 mm, and almost no energy remained after 15–20 mm of tissue<sup>37</sup>. Additionally, it was also found that light does not penetrate less in bone tissue than in muscle tissue. However, this study did not clarify the total energy dosage applied in the tests.

This finding raises the point that the wavelengths applied in the studies included in this review may not have even reached the depth of the bone, as a study quantifying the depth of some bones showed that the humerus in an adult patient was 3.5 cm and the femur was 5.8 cm deep, while the skin layer thickness was 1.8 cm on the thigh and 0.42 cm on the shoulder<sup>38</sup>. The energy absorption rate is almost null, and the laser's penetration into the tissues is limited<sup>37</sup>. This suggests that the effects of LLLT may be related to the stimulation of adjacent tissues and the improvement of general healing conditions.

The meta-analysis of the Visual Analogue Scale (VAS) shows that the three LLLT protocols (two weeks, four weeks, and 60 days) resulted in greater pain reduction compared to placebo and cinesiotherapy treatments, with mean differences exceeding the Minimum Clinically Important Difference (MCID) of 1.0 to 1.3. This suggests that LLLT promotes a clinically significant reduction in pain.

This difference for VAS is greater than the MCID=1.1 in four studies<sup>24,27–29</sup> and MCID=1.0–1.3<sup>39</sup> and MCID=1.2<sup>40</sup>. All the MCID values for VAS described in the literature range from 1.0 to 1.3, and LLLT achieved an MD greater than the MCID, meaning LLLT results in more pain reduction than placebo, and this reduction has a value (MD = -1.43) higher than the minimum clinically significant difference (MCID=1.3), meaning the reduction is clinically significant, with an impact on patient health.

In the motor functionality scale, the Standardized Mean Difference (SMD) of the studies analyzed was -2.63, indicating a large effect size. The SMD represents the size of the treatment effect. SMD values of 0.2 to 0.5 are considered small, 0.5 to 0.8 are medium, and values above 0.8 are considered large<sup>41</sup>. This means that the functional improvement promoted by LLLT, compared to placebo, has a large effect size (above 0.8), indicating that LLLT improves motor functionality measured by scales.

Even though it does not accelerate the healing time of the injury, it has a good cost-benefit by providing quality of life and better allocation of resources, both individual and public<sup>42</sup>. With good results in pain reduction and functional improvement, it is possible to justify continuing research with the use of laser therapy, as LLLT may contribute to a more comfortable recovery by reducing inflammation and facilitating early and safe movement of the injured area.

Helping to strengthen the evidence, a study conducted in the Armed Forces Medical Service in India applied a dose of 830nm laser daily for 14 days, resulting in faster resolution of tibial bone fractures when compared to the control group that was not irradiated<sup>43</sup>. This study did not evaluate imaging exams, which is why it was not included in the group of articles analyzed in this review.

The improvement in functionality may have indirect effects on long-term bone healing, as controlled movement and early mobilization are known to stimulate bone growth, even if such effects are not directly detected in imaging exams<sup>44–46</sup>. However, the absence of significant

changes in bone mineral density and bone mineral content, as highlighted by Ayaad<sup>27</sup>, suggests that LLLT alone is not enough to promote measurable structural changes in bone, at least in the short term and within the parameters applied in the studies analyzed.

In summary, while the effects of LLLT on pain and functionality are consistent and promising, radiographic results suggest that laser therapy may act more as a facilitator of the rehabilitation process, improving the patient's quality of life without necessarily accelerating bone consolidation in a measurable way.

The question that arises is: "Considering that electromagnetic waves have the ability to penetrate and stimulate effects at specific sites, what is the laser device parameter that will allow it to cross the dense physical barrier of the bone structure and reach cells located in the deeper layers of the bone?". This biophysical question opens the way for new research in the field of biophotonics, as the effects of LLLT still need to be better described in order to standardize application protocols, such as dosage, duration, and wavelength, enabling direct comparisons between studies.

It is important to emphasize that the evaluation of LLLT should not be isolated for improving bone healing, as bone regeneration also depends on the presence of sufficient calcium, potassium, and phosphorus supplies to build its structural layers<sup>3,4,47</sup>. Factors such as bone tissue quality, fracture severity, and the patient's general health status may also influence the outcomes<sup>7-10</sup>. The combination of LLLT with other therapies, such as physical rehabilitation and adequate nutritional support, may offer a more holistic and effective approach to bone healing.

Further investigations into the molecular and cellular mechanisms involved could also help optimize treatment conditions and maximize the benefits of LLLT. Only with a clearer and more detailed understanding of the factors contributing to LLLT's effectiveness will it be possible to establish robust guidelines and consistent evidence for its clinical application.

## CONCLUSION

Although the results did not show significant improvements in callus formation and fracture line consolidation, LLLT demonstrated clear benefits in reducing pain, edema, and the use of analgesics and anti-inflammatory drugs, confirming the potential of LLLT in biomedical therapies.

Nevertheless, it is suggested to conduct a clinical trial with evaluation and treatment similar to Chang's, but with a minimum of 90 days of LLLT application and follow-up for 180 days, obtaining radiographs every 15 days, with a sample of at least one thousand patients for a mega trial to obtain high-certainty evidence.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest related to the conduct of this study.

## OPEN ACCESS



This article is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution, and

reproduction in any medium or format, provided appropriate credit is given to the original author(s) and the source, a link to the Creative Commons license is provided, and any changes made are indicated. For more information, please visit [www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/](http://www.creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## REFERENCES

- Mangla A, Hamad H. Pure Red Cell Aplasia. 2024.
- Lucas D. Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. janeiro de 2021;28(1):36–42.
- Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, Guasti L, Pampaloni B, Gronchi G, et al. Calcium Intake in Bone Health: A Focus on Calcium-Rich Mineral Waters. *Nutrients*. 5 de dezembro de 2018;10(12):1930.
- Costanzo L. *Fisiologia*. Rio de Janeiro; 2018.
- Ansari M. Bone tissue regeneration: biology, strategies and interface studies. *Prog Biomater*. 25 de dezembro de 2019;8(4):223–37.
- Chow SKH, Wong CHW, Cui C, Li MMC, Wong RMY, Cheung WH. Modulating macrophage polarization for the enhancement of fracture healing, a systematic review. *J Orthop Translat*. setembro de 2022;36:83–90.
- Wilson-Barnes SL, Lanham-New SA, Lambert H. Modifiable risk factors for bone health & fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. setembro de 2022;36(3):101758.
- Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med*. 13 de janeiro de 2019;14(1):85–102.
- Horvath R de O, Silva TD da, Calil Neto J, Nakagaki WR, Garcia JAD, Soares EA. Efeitos do alcoolismo e da desintoxicação alcoólica sobre o reparo e biomecânica óssea. *Acta Ortop Bras*. 2011;19(5):305–8.
- Forslund JM, Archdeacon MT. The Pathobiology of Diabetes Mellitus in Bone Metabolism, Fracture Healing, and Complications. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. outubro de 2015;44(10):453–7.
- Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, Marsh JL, Tilp S, Schnettler R, et al. Delayed union and nonunions: Epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury*. junho de 2014;45:S3–7.
- Kalyani BS, Fisher BE, Roberts CS, Giannoudis P V. Compartment Syndrome of the Forearm: A Systematic Review. *J Hand Surg Am*. março de 2011;36(3):535–43.
- Wang KL, Yap ES, Goto S, Zhang S, Siu CW, Chiang CE. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism in Asian patients. *Thromb J*. 18 de dezembro de 2018;16(1):4.
- Campbell TM, Reilly K, Laneuville O, Uhthoff H, Trudel G. Bone replaces articular cartilage in the rat knee joint after prolonged immobilization. *Bone*. janeiro de 2018;106:42–51.
- Skinner HB; MPJ. *CURRENT Ortopedia*. Porto Alegre; 2015.
- Chebli D, Dhaif F, Ridha A, Schade A, Khatri C. A meta-analysis of the incidence of infections following open tibia fractures and the microorganisms that cause them in high-, middle- and low-income countries. *Trop Doct*. 27 de julho de 2024;54(3):272–81.
- Bayat M, Virdi A, Jalalifirozskouhi R, Rezaei F. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients: A systematic review. *Prog Biophys Mol Biol*. 1o de janeiro de 2018;132:3–22.
- Karu TI, Afanasyeva NI, Kolyakov SF, Pyatibrat LV, Welser L. Changes in absorbance of monolayer of living cells induced by laser radiation at 633, 670, and 820 nm. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*. 2001;7(6):982–8.
- Soares LGP, Marques AMC, Barbosa AFS, Santos NR, Aciole JMS, Souza CMC, et al. Raman study of the repair of surgical bone defects grafted with biphasic synthetic microgranular HA +  $\beta$ -calcium triphosphate and irradiated or not with  $\lambda$ 780 nm laser. *Lasers Med Sci*. 24 de setembro de 2014;29(5):1539–50.
- Maman Fracher Abramoff M, Pereira MD, de Seixas Alves MT, Segreto RA, Guilherme A, Ferreira LM. Low-Level Laser Therapy on Bone Repair of Rat Tibiae Exposed to Ionizing Radiation. *Photomed Laser Surg [Internet]*. novembro de 2014;32(11):618–26.
- Akyol UK, Sipal S, Demirci E, Gungormus M. The influence of low-level laser therapy with alendronate irrigation on healing of bone defects in rats. *Lasers Med Sci*. 17 de abril de 2015;30(3):1141–6.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.
- Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evid Based Med*. abril de 2018;23(2):60–3.
- Chang WD, Wu JH, Wang HJ, Jiang JA. Therapeutic Outcomes of Low-Level Laser Therapy for Closed Bone Fracture in the Human Wrist and Hand. *Photomed Laser Surg*. abril de 2014;32(4):212–8.
- Bonfim DS, Fernandes ML, Muniz IPR, Pereira ÍS, da Silva RAA, Cristina da Silva F, et al. Effectiveness of 780 nm photobiomodulation as adjunct treatment for bone exposed fractures: A pilot study on radiograph, pain, and cytokines analysis. *J Biophotonics*. 10 de maio de 2024;17(5).
- Sella VRG, do Bomfim FRC, Machado PCD, da Silva Morsoleto MJM, Chohfi M, Plapler H. Effect of low-level laser therapy on bone repair: a randomized controlled experimental study. *Lasers Med Sci*. 18 de abril de 2015;30(3):1061–8.
- Ayaad A, E K, Mohamed M, R H, Ali A, A H, et al. Effect of Low Level Laser Therapy versus Controlled Mechanical Loading on Promoting Bone Healing in Tibial Fracture. *International Journal of Therapies and Rehabilitation Research*. 2016;5(4):189.

28. Chang WD, Lin HY, Lai PT. The Effects of Phototherapy of an 808 nm Diode Laser on Bone Fracture. *J Phys Ther Sci.* 2012;24(8):695–7.
29. Al Balah O, Allam A, Aid G, Tabl E, Abdelfatah A. Clinical and radiological assessment of the effect of low level laser therapy on delayed bone fractures healing. *J Phys Conf Ser.* 1o de fevereiro de 2020;1472(1):012002.
30. Bossini PS, Rennó ACM, Ribeiro DA, Fangel R, Ribeiro AC, Lahoz M de A, et al. Low level laser therapy (830nm) improves bone repair in osteoporotic rats: Similar outcomes at two different dosages. *Exp Gerontol.* fevereiro de 2012;47(2):136–42.
31. Bayat M, Abdi S, Javadieh F, Mohsenifar Z, Rashid MR. The Effects of Low-Level Laser Therapy on Bone in Diabetic and Nondiabetic Rats. *Photomed Laser Surg.* outubro de 2009;27(5):703–8.
32. Lirani-Galvão AP, Jorgetti V, Da Silva OL. Comparative Study of How Low-Level Laser Therapy and Low-Intensity Pulsed Ultrasound Affect Bone Repair in Rats. *Photomed Laser Surg.* dezembro de 2006;24(6):735–40.
33. Pinheiro ALB, Soares LGP, da Silva ACP, Santos NRS, da Silva APLT, Neves BLRC, et al. The use of photobiomodulation therapy or LED and mineral trioxide aggregate improves the repair of complete tibial fractures treated with wire osteosynthesis in rodents. *Lasers Med Sci.* 24 de junho de 2021;36(4):735–42.
34. Agas D, Hanna R, Benedicenti S, De Angelis N, Sabbieti MG, Amaroli A. Photobiomodulation by Near-Infrared 980-nm Wavelengths Regulates Pre-Osteoblast Proliferation and Viability through the PI3K/Akt/Bcl-2 Pathway. *Int J Mol Sci.* 15 de julho de 2021;22(14):7586.
35. Hanna R, Agas D, Benedicenti S, Ferrando S, Laus F, Cuteri V, et al. A Comparative Study Between the Effectiveness of 980 nm Photobiomodulation Delivered by Hand-Piece With Gaussian vs. Flat-Top Profiles on Osteoblasts Maturation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 20 de fevereiro de 2019;10.
36. Wu JY, Wang YH, Wang GJ, Ho ML, Wang CZ, Yeh ML, et al. Low-Power GaAlAs Laser Irradiation Promotes the Proliferation and Osteogenic Differentiation of Stem Cells via IGF1 and BMP2. *PLoS One.* 4 de setembro de 2012;7(9):e44027.
37. Kaub L, Schmitz C. More than Ninety Percent of the Light Energy Emitted by Near-Infrared Laser Therapy Devices Used to Treat Musculoskeletal Disorders Is Absorbed within the First Ten Millimeters of Biological Tissue. *Biomedicines.* 9 de dezembro de 2022;10(12):3204.
38. Fischer A, Anwar M, Hertwig A, Hahn R, Pesta M, Timmermann I, et al. Ultrasound method of the USVALID study to measure subcutaneous adipose tissue and muscle thickness on the thigh and upper arm: An illustrated step-by-step guide. *Clin Nutr Exp.* agosto de 2020;32:38–73.
39. Challoumas D, Zouvani A, Creavin K, Murray E, Crosbie G, Ng N, et al. Determining minimal important differences for patient-reported outcome measures in shoulder, lateral elbow, patellar and Achilles tendinopathies using distribution-based methods. *BMC Musculoskelet Disord.* 2 de março de 2023;24(1):158.
40. Domb BG, Lee MS, Annin S, Owens JS, Jimenez AE, Sabetian PW, et al. Patients Who Underwent Primary Hip Arthroscopy for Femoroacetabular Impingement with Acetabular Microfracture Show 77% Survivorship at 10-Year Follow-Up. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery.* maio de 2023;39(5):1185–94.
41. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis.* Wiley; 2009.
42. Jana Neto FC, Martimbianco ALC, de Medeiros DV, Felix FC, Mesquita-Ferrari RA, Bussadori SK, et al. Cost analysis of photobiomodulation in tibia fracture in the Brazilian public health system. *PLoS One.* 8 de dezembro de 2023;18(12):e0294290.
43. Chauhan A, Sarin P. Low Level Laser Therapy in Treatment of Stress Fractures Tibia: A Prospective Randomized Trial. *Med J Armed Forces India.* janeiro de 2006;62(1):27–9.
44. Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon - A proposal. *J Biomech.* 1o de outubro de 2003;36(10):1453–9.
45. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res.* 8 de junho de 2020;8(1):23.
46. Uda Y, Azab E, Sun N, Shi C, Pajevic PD. Osteocyte Mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep.* 13 de agosto de 2017;15(4):318–25.
47. Guyton AC. *Tratado de fisiologia médica.* 10o ed. Rio de Janeiro; 2002.

**PUBLICATION DATE:** December 12, 2025.

## MORTALIDADE MATERNA NO BRASIL E NO ESTADO DE GOIÁS: SÉRIE TEMPORAL 1996-2023

### MATERNAL MORTALITY IN BRAZIL AND IN THE STATE OF GOIÁS: TIME SERIES 1996–2023

Aurélio de Melo **Barbosa**<sup>1</sup>, Ellia Christinne de Lima **França**<sup>2</sup>, Maria Helha Fernandes **Nascimento**<sup>3</sup>, Fernanda Pimenta Simon **Ferreira**<sup>4</sup>, Lais Cardoso **Nascimento**<sup>5</sup>, Edmila Lucas **Lima**<sup>6</sup>

1. Fisioterapeuta, doutor, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), pesquisador e coordenador 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, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br..
2. Fonoaudióloga, doutora, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia-GO, Brasil, ellia.franca@goias.gov.br.
3. Terapeuta Ocupacional, doutoranda FMUSP, pesquisadora de ATS na GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, maria.helha@goias.gov.br.
4. Farmacêutica, doutora, gerente da GEPI/SESG/SES-GO, Goiânia, Goiás, Brasil, fernanda.ferreira@goias.gov.br.
5. Enfermeira, Especialista em Economia da Saúde, Doutora em Enfermagem, Analista de Saúde na Secretaria de Saúde de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil, edmiladelima@gmail.com.
6. Enfermeira, Bombeira Militar-CBMDF, Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal de Goiás, Especialista em Gestão em Saúde, Urgência e Emergência e Unidade de Terapia Intensiva, Brasília, Distrito Federal, Brasil, lais\_cardoso99@hotmail.com.

#### RESUMO

A mortalidade materna é um indicador essencial da qualidade dos sistemas de saúde e das condições sociais que impactam a vida das mulheres. Este estudo tem como objetivo analisar a evolução da razão de mortalidade materna (RMM) no Brasil e no estado de Goiás entre os anos de 1996 e 2023, utilizando dados secundários obtidos no sistema TABNET/DATASUS. Trata-se de um estudo ecológico, de série histórica, que calcula e compara as taxas anuais de mortalidade materna por 100 mil nascidos vivos em ambas as regiões. Os resultados demonstram que o Brasil apresentou relativa estabilidade da RMM entre 50 e 70 óbitos por 100 mil nascidos vivos no período anterior à pandemia de COVID-19. Em contrapartida, o estado de Goiás apresentou variações mais acentuadas ao longo dos anos, com oscilações significativas e picos de mortalidade em determinados períodos. O maior aumento da RMM ocorreu em 2021, tanto no Brasil quanto em Goiás, coincidindo com o auge da pandemia. Goiás superou 150 óbitos por 100 mil nascidos vivos nesse ano, representando o maior valor da série histórica. Em 2022 e 2023, observou-se uma queda das taxas, mas sem retornar a níveis de estabilidade. O estudo destaca a importância de políticas públicas regionalizadas e sustentáveis para reduzir mortes maternas evitáveis e fortalecer a equidade no cuidado obstétrico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Mortalidade Materna; Fatores de Tempo; Saúde da Mulher; Brasil.

#### ABSTRACT

Maternal mortality is a key indicator of the quality of health systems and the social conditions that affect women's lives. This study aims to analyze the evolution of the maternal mortality ratio (MMR) in Brazil and in the state of Goiás from 1996 to 2023, using secondary data obtained from the TABNET/DATASUS system. This is an ecological, historical time-series study that calculates and compares annual maternal mortality rates



per 100,000 live births in both regions. The results show that Brazil maintained relative MMR stability between 50 and 70 deaths per 100,000 live births before the COVID-19 pandemic. In contrast, the state of Goiás exhibited more pronounced fluctuations throughout the years, with significant peaks and inconsistencies. The highest increase in MMR occurred in 2021 in both Brazil and Goiás, coinciding with the peak of the pandemic. In that year, Goiás exceeded 150 maternal deaths per 100,000 live births — the highest rate in the historical series. In 2022 and 2023, a decrease in MMR was observed, though not enough to return to pre-pandemic stability levels. The study emphasizes the need for regionally tailored and sustainable public policies to reduce preventable maternal deaths and promote equity in obstetric care.

**KEYWORDS:** Maternal Mortality; Time Factors; Women's Health; Brazil.

## INTRODUÇÃO

A mortalidade materna é um dos principais indicadores de desenvolvimento humano e de qualidade dos sistemas de saúde de um país. Trata-se de uma métrica fundamental para avaliar o acesso das mulheres aos serviços de saúde sexual, reprodutiva e obstétrica, bem como para refletir as desigualdades sociais, raciais e territoriais que impactam diretamente na sobrevivência das gestantes e puérperas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a mortalidade materna como o óbito de uma mulher durante a gestação ou até 42 dias após o seu término, independentemente da duração ou local em que ocorreu, por qualquer causa relacionada à gravidez ou agravada por ela, excetuando causas acidentais ou incidentais.<sup>1</sup>

Historicamente, a redução da mortalidade materna tem sido um desafio enfrentado globalmente. No ano de 2000, os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio (ODM) estabeleceram a meta de reduzir a taxa de mortalidade materna (TMM) em 75% até 2015. Embora tenha havido avanços, muitos países de baixa e média renda, incluindo o Brasil, não atingiram essa meta. Em 2015, a Organização das Nações Unidas (ONU) renovou esse compromisso ao estabelecer, nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), a meta de reduzir a TMM global para menos de 70 óbitos por 100 mil nascidos vivos até 2030, com nenhum país excedendo o dobro desse valor.<sup>2</sup>

No Brasil, a mortalidade materna permanece como um grave problema de saúde pública. Apesar de políticas importantes, como a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), da Rede Cegonha e dos comitês de prevenção e investigação de óbitos maternos, os avanços têm sido insuficientes para garantir um declínio sustentado e equitativo da TMM. Segundo o Ministério da Saúde, a TMM no país variou entre 50 e 70 óbitos por 100 mil nascidos vivos nas últimas décadas, com quedas tímidas e avanços interrompidos por crises sanitárias ou instabilidades no sistema de saúde<sup>3</sup>.

Além disso, o Brasil apresenta importantes disparidades regionais na mortalidade materna. Estados com menor cobertura de serviços especializados, como os das regiões Norte, Nordeste e parte do Centro-Oeste, registram frequentemente TMMs superiores à média nacional. Entre esses, destaca-se o estado de Goiás, cuja TMM historicamente apresenta variações marcantes,



alternando entre momentos de melhora e de agravamento sem estabelecer uma trajetória de queda sustentada. Tais oscilações podem ser atribuídas a fatores como fragilidades na estrutura hospitalar, concentração de serviços obstétricos na capital e dificuldades no transporte e regulação de gestantes em situação de risco.<sup>3-5</sup>

A situação tornou-se ainda mais crítica a partir de 2020, com a emergência da pandemia de COVID-19. Diversos estudos mostraram que mulheres grávidas ou puérperas infectadas pelo SARS-CoV-2 tiveram risco aumentado de complicações e óbito, especialmente quando associadas a comorbidades e barreiras de acesso aos serviços de saúde. O Brasil foi um dos países mais impactados pela pandemia no contexto da saúde materna, com aumentos abruptos e dramáticos da mortalidade materna, sobretudo em 2021.<sup>4-6</sup>

O presente estudo tem como objetivo analisar a evolução da mortalidade materna no Brasil e no estado de Goiás entre os anos de 1996 e 2023, a partir de dados obtidos do sistema TABNET/DATASUS. Os resultados mostram as tendências da taxa de mortalidade materna (TMM) ao longo do período, permitindo avaliar variações temporais, picos de aumento e momentos de queda, com destaque para o impacto causado pela pandemia de COVID-19 nos anos recentes.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma pesquisa epidemiológica com dados secundários, especificamente um estudo ecológico, do tipo série histórica e geográfica.<sup>7-9</sup>

Foi levantada a taxa de mortalidade materna do Brasil e do Estado de Goiás no período de 1996 a 2023. As informações de frequência absoluta de óbitos maternos e de nascidos vivos para o período foram obtidas no Tabnet, que condensa as informações do Sistema Único de Saúde. A informação mais recente disponível nessa página do SUS era de 2023.<sup>10</sup>

Foi calculada a Taxa de Mortalidade Materna (TMM), dividindo-se o número de óbitos maternos pelo total de nascidos vivos, com posterior multiplicação do valor obtido por 100.000. Essa taxa indica quantos óbitos maternos ocorrem a cada 100 mil nascimentos, servindo como um indicador da qualidade da assistência à saúde da mulher no país.<sup>8,9,11</sup>

Os dados foram tabulados e submetidos à análise estatística descritiva em uma planilha do Microsoft Excel, Office 365 versão 2024.<sup>12</sup>

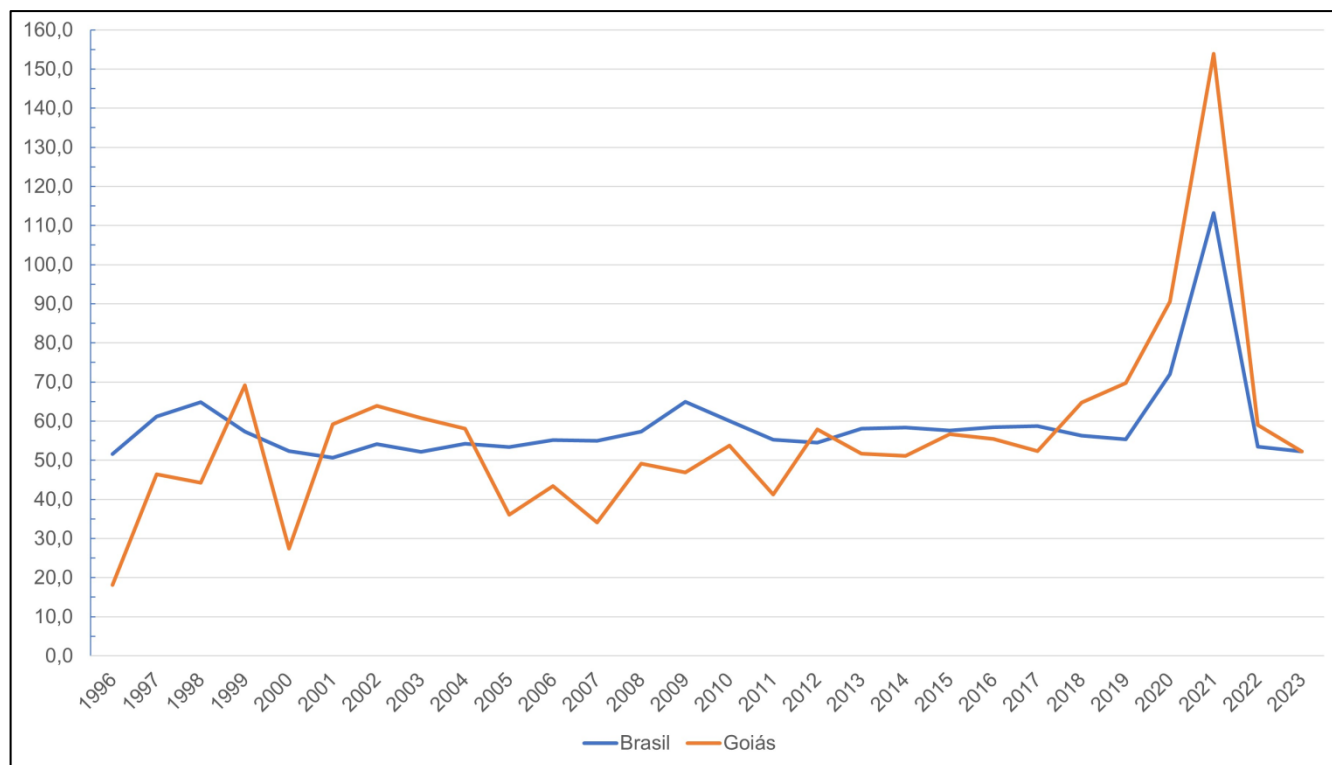
## RESULTADOS

A figura 1 apresenta a evolução da taxa de mortalidade materna (TMM) por 100 mil nascidos vivos no Brasil e no estado de Goiás, no período de 1996 a 2023, com dados provenientes do sistema TABNET do DATASUS.

De maneira geral, observa-se que o Brasil manteve um padrão relativamente estável de mortalidade materna ao longo de grande parte do período analisado, com variações entre 50 e 65 óbitos por 100 mil nascidos vivos entre 1996 e 2019. Em contrapartida, Goiás apresentou

flutuações mais acentuadas, com quedas e picos mais pronunciados, refletindo possíveis desigualdades no acesso e na qualidade da atenção obstétrica ao longo do tempo.

**Figura 1.** Série histórica da taxa de mortalidade materna no Brasil e no Estado de Goiás.



**Fonte:** os autores.

Entre 2020 e 2021, tanto o Brasil quanto Goiás registraram um aumento expressivo na mortalidade materna, atingindo seus maiores níveis da série histórica, com Goiás, inclusive, ultrapassando a marca de 150 óbitos por 100 mil nascidos vivos em 2021. Esse aumento coincide com o período mais crítico da pandemia de COVID-19, que teve impacto direto na saúde materna, seja por infecção direta ou por dificuldades de acesso ao atendimento de saúde.

Em 2022 e 2023, ambos os locais apresentaram reduções significativas na mortalidade materna, retornando a patamares próximos aos observados antes da pandemia. No entanto, é importante destacar que Goiás demonstrou maior instabilidade ao longo da série histórica, com momentos pontuais de melhora e outros de piora acentuada, diferentemente da linha mais estável observada na média nacional.

Essa análise evidencia a importância de se investigar os fatores estruturais, sociais e de gestão que possam ter contribuído para as variações em Goiás, assim como a efetividade das políticas públicas de saúde materna no estado ao longo das últimas décadas.

## DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, o Brasil tem enfrentado desafios significativos para a redução da mortalidade materna. Apesar dos avanços no acesso ao pré-natal e à cobertura de serviços de saúde, o país ainda não atingiu as metas estabelecidas pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), que preveem uma TMM inferior a 70 mortes por 100 mil nascidos vivos até 2030.<sup>2</sup>

Estudos apontam que entre os principais fatores associados à mortalidade materna no Brasil estão: a) causas diretas, como hipertensão gestacional, hemorragias, infecções puerperais e complicações do parto; b) causas indiretas, como doenças preexistentes agravadas pela gravidez<sup>13</sup>; c) barreiras sociais como escolaridade, cor/raça e desigualdade no acesso aos serviços de saúde<sup>3</sup>.

No gráfico apresentado, observa-se que a TMM nacional oscilou entre 50 e 70 mortes por 100 mil nascidos vivos entre 1996 e 2019, apresentando relativa estabilidade. Este padrão reflete, em parte, os esforços contínuos do Sistema Único de Saúde (SUS) em ampliar a assistência obstétrica e fortalecer a Rede Cegonha, implantada em 2011 como política nacional de atenção integral à saúde materno-infantil.<sup>3</sup>

Em contrapartida ao padrão relativamente estável do Brasil, o estado de Goiás apresenta comportamento mais errático da mortalidade materna no mesmo período. De acordo com o gráfico, a TMM em Goiás varia significativamente, com oscilações anuais expressivas ao longo das duas primeiras décadas do século XXI.

Entre 1996 e 2019, os dados de Goiás mostram momentos de forte queda, como em 2000, seguidos por aumentos abruptos em anos subsequentes (por exemplo, 2001, 2003 e 2004). Essas flutuações podem refletir limitações na cobertura e qualidade dos serviços obstétricos regionais, desigualdade na distribuição de leitos obstétricos, insuficiência de profissionais especializados em áreas rurais ou menos urbanizadas e problemas na notificação e investigação dos óbitos maternos.

É importante destacar que, segundo dados da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás, a TMM no estado tende a ser influenciada também pela rede de referência obstétrica, concentrada majoritariamente em Goiânia, o que gera barreiras geográficas para mulheres residentes em regiões distantes da capital.<sup>4</sup>

O dado mais marcante do gráfico é o aumento exponencial da mortalidade materna em 2020 e 2021, tanto no Brasil quanto em Goiás. O Brasil passou de aproximadamente 60 mortes por 100 mil nascidos vivos em 2019 para mais de 110 em 2021. Goiás teve um crescimento ainda mais agudo, chegando a mais de 150 mortes por 100 mil nascidos vivos no mesmo ano — o maior valor da série histórica.

Esse fenômeno tem relação direta com a pandemia de COVID-19. Mulheres grávidas e puérperas foram incluídas no grupo de risco para a infecção, com maior probabilidade de desenvolver formas graves da doença<sup>6</sup>. Além disso, diversos fatores contribuíram para o aumento da mortalidade nesse período: a) dificuldade de acesso a serviços de saúde devido ao colapso hospitalar; b) suspensão ou redução do pré-natal em muitas localidades; c) atrasos no

diagnóstico e tratamento de complicações obstétricas; d) demora na inclusão de gestantes nos grupos prioritários de vacinação.

Um estudo nacional com dados do Observatório Obstétrico Brasileiro COVID-19 apontou que, entre março de 2020 e maio de 2021, o país registrou mais de 1.500 mortes maternas relacionadas à COVID-19, com letalidade significativamente maior entre mulheres negras e de baixa escolaridade.<sup>5</sup>

Após o pico observado em 2021, o gráfico mostra uma redução acentuada na TMM em 2022 e 2023, retornando a patamares semelhantes aos anteriores à pandemia. Essa queda pode estar associada a fatores como a ampliação da vacinação entre gestantes e puérperas, a retomada dos serviços de saúde materna, o fortalecimento das redes de atenção obstétrica e a reorganização dos fluxos de assistência e protocolos clínicos.

Entretanto, mesmo com a redução, os níveis observados ainda não indicam estabilidade ou segurança plena. Goiás, por exemplo, mantém uma tendência historicamente mais volátil, o que sugere que a queda da TMM deve ser acompanhada de estratégias permanentes de monitoramento e qualificação da assistência obstétrica.

A análise dos dados reforça a importância de políticas públicas que atuem de forma integrada sobre os determinantes da mortalidade materna. No contexto brasileiro e goiano, isso significa a necessidade de ampliação da cobertura e qualidade do pré-natal, de regionalização de serviços obstétricos e neonatais de alta complexidade, de valorização e qualificação das equipes de saúde da mulher, de fortalecimento dos comitês de mortalidade materna e de melhoria nos sistemas de vigilância e notificação.

Além disso, políticas como a Rede Cegonha devem ser revisadas e adaptadas às novas realidades pós-pandemia, com ênfase em grupos vulneráveis especialmente mulheres negras, indígenas, adolescentes e residentes em áreas rurais ou periferias urbanas.<sup>14</sup>

A redução da mortalidade materna também exige o enfrentamento das desigualdades estruturais que afetam a saúde da mulher, como a pobreza, o racismo institucional, a violência obstétrica e as barreiras de acesso aos direitos reprodutivos.

## CONCLUSÃO

A série histórica da taxa de mortalidade materna entre 1996 e 2023 revela avanços e retrocessos na saúde materna no Brasil e, especialmente, em Goiás. O padrão nacional é de relativa estabilidade, interrompida por um aumento crítico durante a pandemia de COVID-19, seguido de queda nos dois anos seguintes. Goiás, por sua vez, apresenta instabilidades mais marcantes e um pico de mortalidade mais severo em 2021.

Esses dados evidenciam a necessidade urgente de fortalecimento das políticas públicas voltadas à saúde materna, especialmente em contextos regionais com maiores vulnerabilidades. A superação das mortes evitáveis exige investimento contínuo em estrutura, profissionais e vigilância, além da incorporação de uma perspectiva de equidade e direitos humanos na atenção obstétrica.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses para a realização 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/](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM) [Internet]. Vol. 6736. Geneva: WHO-World Health Organization; 2015. 1–4 p. Available from: [https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/qoc/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-\(epmm\).pdf?sfvrsn=a31dedb6\\_4](https://platform.who.int/docs/default-source/mca-documents/qoc/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-(epmm).pdf?sfvrsn=a31dedb6_4)
2. Nações Unidas Brasil. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável [Internet]. Objetivos de Desenvolvimento Sustentável | As Nações Unidas no Brasil. Brasília: Nações Unidas Brasil; 2023 [cited 2025 Sep 24]. p. 1–5. Available from: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>
3. Coelho R, Mrejen M, Remédios J, Campos G. Desigualdades raciais na saúde: cuidados pré-natais e mortalidade materna no Brasil, 2014-2020 [Internet]. São Paulo: IEPS Instituto de Estudos para Políticas de Saúde; 2022. Available from: [https://ieps.org.br/wp-content/uploads/2022/08/IEPS\\_NT27.pdf](https://ieps.org.br/wp-content/uploads/2022/08/IEPS_NT27.pdf)
4. Brito AC de A, Abe AH de M, Schmaltz CDR, Pinto HA, Chagas J da PS, Botelho K de SM, et al. Mortalidade materna em Goiás durante a pandemia da COVID-19 em 2021. *Bol epidemiológico* [Internet]. 2023;24(5):1–20. Available from: [https://goias.gov.br/escoladesaude/wp-content/uploads/sites/34/boletins/epidemiologicos/diversos/2023/Mortalidade materna em Goiás durante a pandemia da COVID-19 em 2021.pdf](https://goias.gov.br/escoladesaude/wp-content/uploads/sites/34/boletins/epidemiologicos/diversos/2023/Mortalidade%20materna%20em%20Goi%C3%A1s%20durante%20a%20pandemia%20da%20COVID-19%20em%202021.pdf)
5. Gonçalves BMM, Franco RP V., Rodrigues AS. Maternal mortality associated with COVID-19 in Brazil in 2020 and 2021: Comparison with non-pregnant women and men. *PLoS One* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Sep 24];16(12):e0261492. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261492>
6. Takemoto MLS, Menezes M de O, Andreucci CB, Nakamura-Pereira M, Amorim MMR, Katz L, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Sep 24];151(1):154–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13300>
7. Celentano D, Szklo M. *Gordis Epidemiology*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
8. Tannus L de O, Araújo PX, Sabbá A da CS, editors. *Epidemiologia: Saúde e Pesquisa*. Vol. 1. São Luís: Pascal; 2024. 80 p.
9. Pereira MG. *Epidemiologia: Teoria e prática*. Vol. 17. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. 1740 p.
10. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2025 [cited 2025 Sep 24]. p. 1. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
11. Rede Interagencial de Informação para a Saúde - Ripsa. Razão de mortalidade materna. In: *Indicadores Básicos para a Saúde no Brasil: conceitos e aplicações* [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008. p. 120–1. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>
12. Microsoft Corporation. Office 365: Microsoft Excel® [Internet]. Redmond: Microsoft Corporation; 2024 [cited 2024 Feb 29]. Available from: <https://www.office.com/>
13. Sousa DM do N, Mendes IC, Oliveira ET de, Chagas ACM de A, Catunda HLO, Oriá MOB. Mortalidade materna por causas hipertensivas e hemorrágicas: análise epidemiológica de uma década. *Rev Enferm UERJ* [Internet]. 2014 [cited 2025 Sep 24];22(4):500–6. Available from: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/enfermagemuerj/article/view/15314>
14. Diniz SG, Salgado H de O, Andrezzo HF de A, de Carvalho PGC, Carvalho PCA, Aguiar C de A, et al. Abuse and disrespect in childbirth care as a public health issue in Brazil: Origins, definitions, impacts on maternal health, and proposals for its prevention. *J Hum Growth Dev* [Internet]. 2015 [cited 2025 Sep 24];25(3):377–82. Available from: <https://doi.org/10.7322/jhgd.106080>

**DATA DE PUBLICAÇÃO:** 12 de dezembro de 2025.