



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ALLAN LADEIRA GONÇALVES

**TRATAMENTO DA APNEIA IDIOPÁTICA DA PREMATURIDADE: MECANISMOS
ENVOLVIDOS**

Barreiras-BA

2022

ALLAN LADEIRA GONÇALVES

TRATAMENTO DA APNEIA IDIOPÁTICA DA PREMATURIDADE: MECANISMOS ENVOLVIDOS

PROFESSOR ORIENTADOR: ADRYANO AUGUSTTO VALLADÃO DE CARVALHO

Monografia de conclusão do Componente Curricular TCC II, como requisito obrigatório à avaliação desse conteúdo curricular do curso de Medicina da Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB).

Barreiras-BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

G635 Gonçalves, Allan Ladeira.

Tratamento da apnéia idiopática da prematuridade: Mecanismos envolvidos. / Allan Ladeira Gonçalves. – 2022.

60f.

Orientador: Prof. Dr. Adryano Augustto Valladão de Carvalho.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) –. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

1. Prematuros. 2. Apneia. 3. Hipoxemia. I. Carvalho, Adryano Augustto Valladão de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.92011

Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB



ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos Sete dias do mês de Dezembro de 2022, às 19:00 horas, em sessão pública na sala virtual google.meet.com, com link pela conta google da Universidade Federal do Oeste da Bahia, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Adryano Augusto Valladão de Carvalho e composta pelos examinadores: Lancaster Diniz Monteiro e Luiz Gustavo Rodrigues Oliveira, o aluno Allan Ladeira Gonçalves apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: TRATAMENTO DA APNEIA IDIOPÁTICA DA PREMATURIDADE: MECANISMOS ENVOLVIDOS, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.

Documento assinado digitalmente
gov.br ADRYANO AUGUSTTO VALLADAO DE CARVALHO
Data: 07/12/2022 18:44:51-0300
Verifique em <https://verificador.br.br>

Adryano Augusto Valladão de Carvalho



Lancaster Diniz Monteiro

Documento assinado digitalmente
gov.br LUIZ GUSTAWO RODRIGUES OLIVEIRA
Data: 07/12/2022 22:58:45-0300
Verifique em <https://verificador.br.br>

Luiz Gustavo Rodrigues Oliveira

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as coisas e em especial pelas pessoas que estiveram e estão na minha vida: Elizabeth Ladeira, Alice Ladeira, Antônio Ladeira, Pedro Gonçalves, João Marcos Martins, Matheus Ulisses e Delvaux Neto, não sei o que seria de mim sem vocês.

EPÍGRAFE

“Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar” – Josué 1:9

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

OMS – Organização Mundial da Saúde.

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde.

SciELO – Scientific Electronic Library Online.

SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria.

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| RESUMO | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 10 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 15 |
| 3. OBJETIVO..... | 16 |
| 3.1 Objetivo geral | 16 |
| 4. METODOLOGIA..... | 17 |
| 4.1 Tipo de estudo..... | 17 |
| 4.2 Critérios de elegibilidade: | 17 |
| 4.2.1 Critério de inclusão dos artigos:..... | 17 |
| 4.2.2 Critérios para exclusão dos artigos:..... | 17 |
| 4.3 Estratégia de busca: | 18 |
| 4.4 Processo de seleção..... | 18 |
| 4.5 Risco de viés | 19 |
| 4.6 Desenho do estudo: | 22 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 23 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 32 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 33 |
| 8 ANEXOS..... | 35 |
| 8.1 CHECKLIST PRISMA 2020 – EXPANDIDO | 35 |

RESUMO

O presente trabalho trata-se de um artigo de revisão de literatura sistemática, realizada por dois autores, entre os meses de xxxx de 2021 a novembro de 2022, que busca analisar as últimas publicações sobre um acometimento respiratório extremamente prevalente em neonatos prematuros. Apneia Idiopática da Prematuridade é uma doença que acomete crianças que nascem com idade inferior a trinta e sete semanas de gestação sendo mais prevalente, especialmente, em crianças com peso menor que mil e quinhentas gramas, é uma doença que passou a ser notada principalmente após a segunda metade do século vinte, nesse período houveram diversos avanços na área da neonatologia os quais possibilitaram a viabilidade de muitos indivíduos prematuros. A gravidade da doença está envolvida com o tempo em que os episódios de ausência de respiração se manifestam, se os períodos de ausência de respiração duram mais de vinte segundos ou estão associados a hipoxemia ou bradicardia. Na história natural da doença são grandes as chances de haverem complicações para broncodisplasias pulmonares e alguns estudos apontam um prejuízo no neurodesenvolvimento dos quadros graves da doença. Por ser uma área do conhecimento médico relativamente recente e em expansão, ainda se discute pouco sobre como é feita a abordagem desses pacientes sendo necessário que os médicos generalistas estejam conscientes de quais medidas terapêuticas são um consenso. Este estudo é uma revisão sistemática de literatura que busca retificar e agrupar medidas farmacológicas, suporte ventilatório e manobras e seus mecanismos de ação e, quando possível, definir a natureza bioquímica ou fisiológica responsável pela ação. As bases de dados utilizadas serão PubMed, BVS, SciELO e Periódicos CAPES. Além de uma pesquisa ativa nas referências dos artigos selecionados. Objetiva-se que esta revisão se torne acessível para futuros trabalhos, consultas e/ou ensaios laboratoriais e clínicos.

Palavras-chave: *Apneia, prematuridade, respiração, hipoxemia.*

ABSTRACT

The present work is a systematic literature review article, carried out by two authors, between the months of xxxx 2021 to October 2022, which seeks to analyze whether it is possible to establish. Idiopathic Apnea of Prematurity is a disease that affects children who are born at less than thirty-seven weeks of gestation, being more prevalent especially in children weighing less than fifteen hundred grams, it is a disease that started to be noticed especially after the second half of the pregnancy. century, in this period there were several advances in the area of neonatology which made possible the viability of many premature individuals. The severity of the disease is involved with the time in which the episodes of absence of breathing manifest, if the periods of absence of breathing last longer than twenty seconds or are associated with hypoxemia or bradycardia, the chances of having complications for pulmonary bronchodysplasias are high. It is still being studied whether in fact there is a negative impact on the neurodevelopment of severe disease. As it is an expanding area of medical knowledge, there is still little discussion about how these patients are approached, making it necessary for general practitioners to be aware of what therapeutic measures to take and what the physiological repercussions will be on the newborn's body. This study is a narrative literature review that seeks to rectify and group pharmacological measures, ventilatory support and maneuvers and their mechanisms of action and, when possible, define the biochemical or physiological nature responsible for the action. The databases used will be PubMed, Medline, SciELO and CAPES Periodicals. In addition to an active search in the references of selected articles. It is intended that this review becomes accessible for future works, consultations and/or laboratory and clinical trials.

Key-words: *Apnea, prematurity, breathing, hypoxemia.*

1. INTRODUÇÃO

Serão descritos, nesta seção, a definição de prematuridade e apneia seguida de um breve apanhado histórico do tratamento utilizado para o tratamento de crianças com apneia neonatal. Após esse momento, serão brevemente referenciadas a história de abordagem dessa doença, método diagnóstico, bem como as suas já descritas condutas terapêuticas. Por fim, apresentaremos os objetivos, resultados e conclusões deste estudo.

De acordo com a definição dada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), prematuras são crianças que nascem vivas, antes das trinta e sete semanas de gestação. Indivíduos que nascem anteriormente a esse período tendem a apresentar maior morbidade e mortalidade neonatal. Existem alguns fatores que podem ser correlacionados com a prematuridade como baixo nível socioeconômico familiar, pré-natal inadequado, uso de certos fármacos durante a gravidez, gestações em adolescentes, curto intervalo de tempo entre gestações e muitos partos anteriores (DE ANDRADE LOPES, 2001).

Ademais, juntamente com distúrbios respiratórios como Síndrome do desconforto respiratório (doença da membrana hialina), a apneia do recém-nascido é uma condição patológica extremamente prevalente nessa população, podendo trazer sérias consequências para o desenvolvimento do indivíduo e até mesmo o óbito devido a complicações. (NELSON, 2017).

A apneia é um problema do controle respiratório que se apresenta em diversas condições patológicas de neonatos, ela pode ocorrer basicamente por três mecanismos: depressão do centro respiratório no sistema nervoso central, problemas na liberação de O₂ para o corpo ou obstrução das vias aéreas. No passado, já houve muita discussão a respeito de quanto tempo na ausência de respiração pode caracterizar uma apneia, durante algum período o intervalo de tempo mais aceito era de 15 segundos. Hoje, 5 segundos já caracterizam quadros de apneia, enquanto quadros graves podem ultrapassar 20 segundos, sendo esses maiores períodos normalmente acompanhados por cianose e bradicardia (NELSON, 2017).

A apneia idiopática do recém-nascido acontece em condições nas quais não existem doenças identificáveis, podendo ela ser: obstrutiva, em que uma instabilidade na região do pescoço, o que impede a formação da pressão negativa necessária à ventilação; central, redução de estímulos, em razão de imaturidade do sistema nervoso para a coordenação dos músculos respiratórios; apneia mista, padrão obstrutivo seguido do central. Os quadros de

apneia longos são mais relacionados ao tipo misto, enquanto episódios curtos estão relacionados a origem central (NELSON, 2017).

1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS DO TRATAMENTO DA APNEIA EM INDIVÍDUOS PREMATUROS

Após a segunda metade do século vinte, houveram mudanças significativas na área da medicina, possibilitando que indivíduos recém-nascidos pudessem receber os devidos cuidados. Tal fato contribuiu para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade nessa população.

As metilxantinas, mais especificamente a cafeína, têm sido o tratamento de escolha para tratar os pacientes com apneia idiopática da prematuridade nos últimos 40 anos, mas somente em 2006 surgiram alguns estudos que forneciam embasamento científico para tais usos (KREUTZER; BASSLER, 2014). Graças aos esforços da equipe de Barbara Schmidt, foram selecionados 2006 bebês que nasceram com peso entre 500 e 1250 gramas, sendo eles submetidos ao tratamento com placebo ou a cafeína, os resultados encontrados foram uma redução expressiva no desenvolvimento de broncodisplasia pulmonar, comprovando os efeitos benéficos desse tratamento.

A estimulação tátil dos indivíduos prematuros foi estudada em 1975 por Kattwinkel et. al. e ficou demonstrado que ao serem estimulados nas extremidades dos membros, manualmente, por enfermeiras a cada duas horas havia um efeito benéfico na prevenção dos quadros de apneia. Ainda nesse estudo, ficou demonstrado que indivíduos os quais já apresentavam uma tendência reduzida nos quadros de apneia ao utilizarem o CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tiveram uma piora no quadro. (KATTWINKEL et al., 1975; CRAMER et al., 2018).

Em razão do sistema respiratório ser uma severa debilidade para os recém-nascidos pré-termo, foram desenvolvidos diversos equipamentos de suporte ventilatório, dentre os mais utilizados podemos citar o oxihood, que é um dispositivo em forma de capacete que administra ar oxigenado, comprimido e umidificado. Esse equipamento é indicado para pacientes que possuem autonomia na respiração, no entanto se houver inabilidade do funcionamento do pulmão o

neonato terá de ser intubado orotraquealmente (ANTUNES; NASCIMENTO, 2013).

7

O CPAP nasal é outro dispositivo que pode auxiliar muito a atividade respiratória de indivíduos que possuam doenças os quais reduzam a capacidade residual funcional, sendo essas a doença da membrana hialina, taquipneia transitória do neonato e displasia broncopulmonar. Já quando utilizado de forma endotraqueal, o CPAP tem sido eficaz desde o início do seu emprego, em 1973, para tratar indivíduos com angústia respiratória, auxiliando a inflar os alvéolos, todavia, aqueles que não possuem uma boa perfusão não irão apresentar diminuição na vasoconstrição. (MÜHLHAUSEN M., 2004)

1.2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA APNEIA DA PREMATURIDADE

Em razão de existirem três padrões distintos na apneia da prematuridade, existem também explicações dentro da fisiologia que podem nos ajudar a compreender o padrão da doença. Afinal, entender como a doença funciona é o primeiro passo para começar a obter melhores resultados dentro das terapias.

O tipo obstrutivo acontece por ser necessário um controle bulbo-pontino e do nervo glossofaríngeo e vago na região da faringe para manter a via aérea superior pérvia. Contudo, em indivíduos prematuros, esse mecanismo não está maturado de maneira eficaz e por não haver tônus muscular suficiente acontece uma apneia pelo fechamento muscular da região, assim como acontece em determinados procedimentos anestésicos (MATHEW, 2011).

O padrão central acontece porque no ambiente uterino não existe a necessidade da coordenação dos músculos respiratórios, visto que todas as necessidades de oxigenação do neonato são fornecidas pela mãe através do cordão umbilical. Porém, indivíduos prematuros não tiveram tempo para amadurecer o controle respiratório necessário para a ventilação pulmonar e acabam por apresentar um padrão bifásico de sua respiração durante uma hipóxia, ao longo do o primeiro momento existe uma taquipneia, que dura por volta de um minuto, e após esse momento o quadro de hipóxia passa a gerar ainda mais apneia, fato que não ocorre em adultos (MATHEW, 2011).

A apneia mista, padrão obstrutivo seguido do central, correlaciona os dois fatores e estão envolvidos com quadros mais graves da doença, no entanto devemos diferir bem os cenários que não estão relacionados com quadros graves que apresentem hipoxemia e taquicardia pois estes podem estar relacionados a cenários de atraso no desenvolvimento neurológico. Ainda não existem estudos suficientes que suportem a teorias, mas atualmente, segundo estudos, há um padrão em que as crianças recém-nascidas possuem ambos tipos de acometimento e nesses casos quarenta por cento dos 16 indivíduos os quais participaram do estudo não foram capazes de manter a oxigenação adequada do cérebro, os indivíduos restantes foram capazes de manter a oxigenação adequada na região cerebral, no entanto por um mecanismo ainda desconhecido. (SCHMIDT et al., 2007)

1.3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de apneia da prematuridade é feito por exclusão, tendo em vista que eventos como sepse, enterocolite necrotizante, meningites, distúrbios metabólicos, problemas cardiológicos, hematológicos e obstrutivos nas vias aéreas podem cursar com apneia de vinte segundos ou mais. Portanto, o indivíduo que esteja apresentando os episódios de inibição da respiração deve ter solicitados exames de acordo com os achados clínicos e suspeitas diagnósticas levantadas pelo profissional da saúde. Nesse contexto os principais exames complementares que podem ser solicitados são: hemograma completo, bioquímica sanguínea, eletrólitos, exames de prova inflamatória, punção lombar e exames de imagem, principalmente do tórax (THEOBALD et al., 2000).

1.4. CONDUTA ATUAL NOS CENTROS DE NEONATOLOGIA

Segundo o protocolo publicado no site do governo pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), existem medidas de auxílio geral que podem ser feitas, por exemplo o controle das características do ambiente em que o neonato está, por meio da incubadora, a monitorização por oximetria de pulso, devendo esta ser feita de maneira obrigatória em indivíduos com idade gestacional inferior a 35 semanas, suplementação de oxigênio objetivando a PaO₂ entre 90% a 95%. Na linha

principal de tratamento podemos ressaltar as medidas de suporte ventilatório como o CPAP, que pode evitar complicações nas vias aéreas e o uso da cafeína

9

administrado na forma de citrato, por via oral, e a cafeína solúvel por via enteral (DO, 2021) (MORTON; SMITH, 2016).

2. JUSTIFICATIVA

A apneia idiopática do recém-nascido acomete neonatos prematuros que possuem baixo peso ao nascer, especialmente aqueles com peso inferior a mil e quinhentos gramas. De acordo com dados da escola nacional de saúde – Fiocruz, 11,4% de todos os nascimentos em território brasileiro são indivíduos prematuros, segundo informações da World Healthy Organization (WHO) a incidência de prematuridade no mundo variou de 5% a 18%, dentre aqueles que nascem com menos de 34 semanas, mais de 80% irão apresentar quadros de apneia idiopática e esse número é ainda maior em indivíduos com idade gestacional inferior. Dessa forma, podemos observar, orientados segundo dados, a relevância epidemiológica da compreensão aprofundada dos mecanismos de tratamento envolvidos nesse processo patológico.

A prematuridade ocorre nos nascidos entre 20^a e a 37^a semana, quanto menor a idade gestacional de nascimento maior será a gravidade e frequência dos sintomas apresentados. Nesse contexto, cabe ressaltar que grande parte desses neonatos se não tratados adequadamente com o tratamento farmacológico, serão submetidos ao suporte ventilatório e possuirão grandes chances de desenvolver a principal complicação da doença, a broncodisplasia pulmonar (LOPES, 2001).

Além disso, observando o tema segundo a realidade brasileira, é conhecido que em muitas regiões brasileiras o referenciamento de pacientes é um processo extremamente burocrático e por vezes demorado. Em razão disso, é de fundamental importância que os médicos generalistas possuam conhecimento adequado no que tange ao tratamento da apneia idiopática da prematuridade para poder intervir precocemente e evitar futuras complicações para o paciente.

Ademais, entender os mecanismos dos atuais fármacos disponíveis para o tratamento permite o estudo e pesquisa aprofundados dos mecanismos fisiológicos já existentes e orienta para a possibilidade de que novas substâncias possam surgir orientadas ao tratamento.

Portanto, esse estudo descritivo busca segundo preceitos científicos, abordar o uso da cafeína, teofilina e demais metilxantinas, dispositivos de pressão positiva contínua nas vias aéreas, estimulação tátil e outras formas de tratamento as quais não estão na literatura convencional utilizadas nos cursos da área da saúde e que apresentem níveis satisfatórios de evidência e recomendação.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

O estudo buscou realizar uma revisão sistemática de estudos que demonstrem as principais linhas de tratamento para neonatos com apneia idiopática da prematuridade relatadas nas literaturas dos últimos 20 anos. Além disso, espera-se definir pela pesquisa, as principais limitações dessa temática conforme análise atual.

3.2 Objetivos específicos

Especificamente, pretende-se:

- Apresentar as principais linhas de tratamento utilizadas para o tratamento de pacientes com a patologia referida;
- Categorizar os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos de acordo com o mecanismo de ação fisiológico;
- Obter informações sobre os melhores critérios de tratamento para poder abordar os pacientes de acordo com suas respectivas individualidades.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

O presente trabalho trata-se de um artigo de revisão de literatura sistemática e descritiva, realizada por dois autores, entre os meses de outubro de 2021 a outubro de 2022. Buscou-se adotar a revisão conforme os critérios do CHECKLIST PRISMA 2020 para verificação da qualidade da revisão de literatura sistemática desenvolvida nesse estudo, a qual foi traduzida e preenchida (ANEXO I).

Esse estudo agrupou as evidências que se ajustaram aos critérios de elegibilidade especificados posteriormente. Foram utilizados métodos sistemáticos e explícitos visando minimizar o viés e proporcionar conclusões fidedignas, especificadas nos subtópicos abaixo.

4.2 Critérios de elegibilidade:

4.2.1 Critério de inclusão dos artigos:

Dentre os critérios de inclusão, foram escolhidos estudos secundários de revisão de literatura e estudos primários de casos e controles, detecção de casos ou rastreamento (*screening*, em inglês), estudos de coorte e ensaios clínicos controlados e randomizados, nos quais houvesse como foco os mecanismos envolvidos no tratamento da apneia da prematuridade.

Os desfechos buscados deveriam envolver, minimamente, o foco de manejo para apneia idiopática, assim como meios para prevenção e novas possibilidades para tratar que ainda não foram implementadas, caso não houvesse, o artigo deveria ser útil o suficiente para se concluir sobre eventual tipo de tratamento utilizado na apneia nas diretrizes atuais. Para a seleção desse conteúdo, priorizou-se por títulos que tenham sido escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol, entre o período de 2002 e 2022.

4.2.2 Critérios para exclusão dos artigos:

Dentre os critérios de exclusão, desconsideraram-se estudos que que descrevam apenas a etiologia, fisiopatologia e epidemiologia da apneia idiopática da prematuridade, também foram excluídos estudos que tratem apenas da apneia do recém-nascido e não discorram sobre a forma idiopática. Excluiu-se artigos que não atendiam ao objetivo principal da pesquisa ou que requeriam pagamento para o acesso.

4.3 Estratégia de busca:

As informações que constituíram esse estudo foram coletadas a partir de fontes de pesquisas de bases eletrônicas como: *MEDLINE* e *LILACS*, com auxílio da BVS para a seleção de palavras de busca. Para auxiliar na investigação, outras plataformas foram ocasionalmente incluídas, tais como artigos encontrados por meio do Google acadêmico ou em sites especializados (PubMed, Scielo e Periódicos CAPES por exemplo). Como estratégia de busca, foram incluídas como palavras-chave: “*idiopathic apnea of prematurity*” (apneia idiopática da prematuridade), “*apnea of prematurity*” (apneia da prematuridade), “*treatment*” (tratamento) que se correlacionam com a pergunta do trabalho e o boleano “AND”.

4.4 Processo de seleção

Após a busca nas bases de dados, os artigos foram acessados e os trabalhos selecionados conforme o preenchimento dos critérios de elegibilidade. Em relação aos trabalhos cujos resumos não mencionavam os critérios de inclusão ou para trabalhos com ausência de resumo acessível, foi obtido o acesso do artigo na íntegra.

Apesar de não ter sido utilizado filtros para restrição da língua de publicação, os descritores utilizados na língua inglesa podem ter resumido as fontes de pesquisa, acredita-se que houve restrição na busca nesse sentido.

Com os descritores e filtro para seleção de data de publicação do artigo foram selecionados 88 trabalhos, no critério de elegibilidade (2002-2022). Sendo desses, 15 artigos foram encontrados na BVS e incluídos para análise, 4 da biblioteca SciELO, 15 estudos da PubMed e por último 54 na base de dados periódicos CAPES.

Os artigos foram selecionados em etapas que envolviam a análise dos critérios de inclusão e exclusão com a leitura dos títulos (primeira etapa de seleção), leitura dos resumos (segunda etapa) e, por fim, a leitura na íntegra ou compra dos artigos com posterior leitura (terceira e última etapa).

Retirou-se, por triagem inicial, 51 artigos que fugiam o tema principal, restando análise posterior de 3 condizentes com o trabalho. Após isso, moveu-se para a segunda fase, no qual os resumos foram acessados e os trabalhos selecionados conforme preenchimento dos critérios de elegibilidade. Em relação aos trabalhos cujos resumos não continham as informações necessárias para confirmar elegibilidade, foi obtido e acessado o artigo na íntegra.

Para a segunda fase, retirou-se mais 24 trabalhos por conta de não se encaixarem quanto à temática ou foco principal desse projeto de pesquisa e 1 por estar duplicado no banco de dados, restando um total de 6 estudos completos considerados elegíveis. Por fim, retirou mais um artigo completo elegível, mas excluído após a leitura. No total, 12 artigos foram incluídos para análise final.

Possíveis vieses metodológicos, ou hipóteses adversas nos artigos serão descritas na redação deste trabalho. A busca, seleção e leitura dos artigos foi realizada pelo autor principal de forma independente, sem utilização de outras ferramentas e finalizada, com a posterior discussão e apresentação dos resultados, sendo finalizada até outubro desse ano. O desenho final do estudo foi baseado no modelo de distribuição do PRISMA, disponibilizado na FIGURA 01.

As seguintes informações, quando disponíveis, para cada publicação foram extraídas: autores e ano de publicação, país, tipo de estudo, objetivos, principais resultados, principais linhas de tratamento da apneia da prematuridade. Separou-se também, em um segundo quadro, a caracterização dos estudos por grupo farmacológico. Foram analisados e discutidos tópicos acerca das características gerais dos participantes dos estudos e como isso poderá ser influenciável para a aplicável da estratégia analisada. Esses dados foram descritos e analisados na parte de “resultados e discussão” dessa monografia.

As referências bibliográficas foram organizadas com o auxílio do Zotero, um software gerenciador de bibliografias, tanto para as referências utilizadas na introdução quanto para resultados e discussão dessa monografia e disponibilizadas no formato Vancouver. A conclusão desse trabalho baseou-se nos objetivos geral e específicos propostos. O desenho do estudo que resume a metodologia é apresentada no tópico 4.7. O desenho final do trabalho e sugestão final do uso da estratégia está disponibilizada no fluxograma 01 no ANEXO II ao final desse TCC.

4.5 Risco de viés

O objetivo de revisões sistemáticas é avaliar o seu potencial efeito causal em um ou mais desfechos. Para avaliar o risco de viés, pode-se utilizar da ferramenta disponibilizada pela

Colaboração Cochrane: *Cochrane Risk of Bias Tool*, do inglês, ou Cochrane de avaliação de risco de viés, traduzido, a descrição dos estudos está disponível na parte de resultados e discussão desse trabalho.

De acordo com o instrumento, para cada estudo randomizado independentemente são avaliados diferentes domínios relacionados a risco de vieses:

- **Geração da sequência de randomização:** corresponde ao método utilizado para gerar a sequência de alocação dos participantes, que deve ser aleatório;
- **Sigilo da alocação:** o método para alocar os participantes aos grupos do estudo, que idealmente o investigador não deve conseguir interferir para onde ele será alocado até que o participante tenha ingressado no estudo;
- **Mascaramento (cegamento) de participantes e equipe:** corresponde ao paciente e a equipe do estudo desconhecer a que grupo o mesmo foi alocado;
- **Mascaramento (cegamento) na avaliação de desfecho:** corresponde aos avaliadores de desfecho desconhecerem a que grupo os participantes foram alocados;
- **Dados incompletos de desfechos:** corresponde a perdas de seguimento de participantes do estudo ou *missings* para determinados desfechos avaliados;
- **Relato seletivo de desfechos:** corresponde à possibilidade de os autores terem avaliados múltiplos desfechos, mas relatados apenas alguns de maior conveniência;
- **Outras fontes de vieses:** outros potenciais vieses, não compreendidos nos domínios acima descritos.

De acordo com a Colaboração, para avaliar o risco de viés de estudos de intervenção não randomizados (ROBINS-I), avalia-se 7 domínios:

- **Antes da intervenção:**
- **Viés de confundimento:** desequilíbrio entre as informações e intervenções buscadas;
- **Viés na seleção de participantes:** a seleção possa vir a gerar um efeito na intervenção ou não representar a população geral.
- **Na intervenção:**
- **Viés na classificação das intervenções:** erro nas classificações das intervenções buscadas.
- **Após a intervenção:**
- **Viés por desvio das intervenções pretendidas; • Viés por dados faltantes; • Viés na medida dos desfechos; • Viés na seleção dos resultados reportados;**

Para cada um desses domínios é avaliado o risco de viés, sendo classificado nesse estudo como:

- **Sem informação para julgamento do risco de viés (no information on which to base a judgement about risk of bias)** quando não há indicativo de que o estudo possua grave ou crítico risco de viés ou não há informações o suficiente.
- **Grave risco de viés (serious risk of bias)** em pelo menos um domínio, mas nenhum domínio classificado como crítico;
- **Moderado risco de viés (moderate risk of bias)**, baixo ou moderado risco de viés em todos os domínios; sendo considerado moderado quando há muitos domínios afetados (>2) ou um domínio considerado essencialmente importante para o trabalho.
- **Baixo risco de viés (low risk of bias)**, baixo em todos os domínios ou um domínio afetado considerado de baixo risco para o impacto desse trabalho.
- **Crítico risco de viés (critical risk of bias)** quando ocorre risco de viés em pelo menos um domínio essencialmente importante para o trabalho.

O risco de viés desse trabalho foi apresentado e discutido na seção “Resultados e discussão” desse TCC, sendo gerado através da ferramenta *online* ROBVIS (Risk of Bias Visualization Tool ou ferramenta de visualização de risco de viés), para estudos randomizados será usado o esquema RoB 2.0 (Risco de Viés em ensaios e clínicos randomizados) e para estudos não randomizados o ROBINS-I (Risco de Viés de estudos de Intervenção Não Randomizados), disponibilizadas pela Colaboração Cochrane. Os gráficos foram gerados em xxxx de 2022.

4.6 Desenho do estudo:

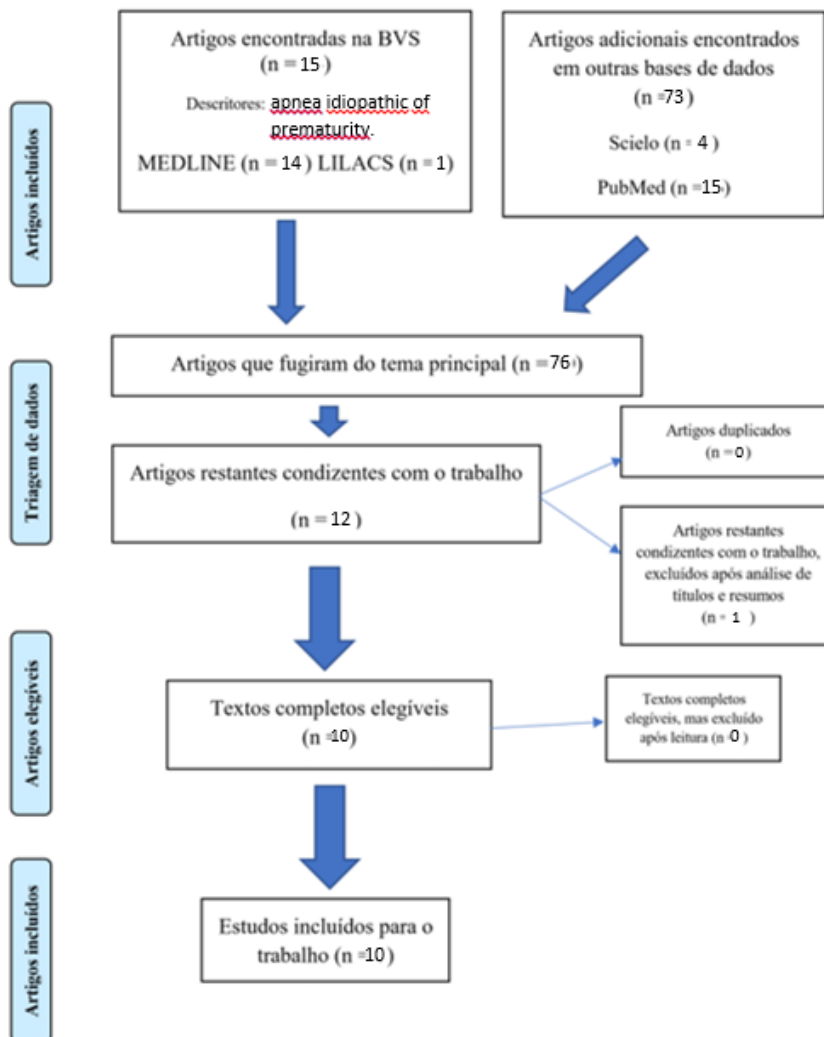


FIGURA 01: Desenho do estudo conforme PRISMA FLOW 2020.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características e os principais achados dos estudos selecionados encontram-se no quadro 1, com descrição dos objetivos gerais e principais resultados encontrados.

Quadro 01 – Caracterização dos estudos discutidos, objeto principal, principais resultados e limitações

| Autor (Ano) | País | Estudo | Objetivo principal | Principais resultados | Principais limitações |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------------|---|---|---|
| Pilar Alves-Martinez (2022) | Espanha | Estudo observacional | Verificar se a cafeína é capaz de restaurar o dano causado na hemorragia intraventricular em recém nascidos prematuros. | O tratamento com cafeína relata na restauração de déficits cognitivos em ratos com GM-IVH. | - |
| Asmaa S.A. Abdel Mageed (2022) | Egito | Estudo prospectivo randomizado | Examinar o efeito da estimulação sensorial na forma de estimulação tátil, vibração e movimentos passivos na frequência cardíaca (FC) e na frequência de apneia em prematuros com POA. | Houve diminuição significativa na taxa de apneia do grupo de estudo após o tratamento em comparação com o grupo controle. | Curto período de tempo de realização; Foram excluídos indivíduos com sepse e em tratamento intensivo com CPAP e máscara de O2. |

| | | | | | |
|--|----------------|---------------------------------------|---|--|--|
| Laura Chaves, Eduardo Bancalari (2022) | Estados Unidos | Revisão de literatura | Revisar aspectos farmacológicos acerca da cafeína na apneia idiopática da prematuridade. | Houve constatação de benefícios e malefícios no uso da cafeína, variando os efeitos conforme a dose. | - |
| Habibi (2019) | Irã | Ensaio Clínico Duplo cego randomizado | Comparar o efeito terapêutico e efeitos colaterais da cafeína e da aminofilina no tratamento da apneia idiopática da prematuridade. | Não houve demonstração de diferença significativa entre o uso da cafeína ou da aminofilina. | Falta de dosagem sérica das drogas e falha em determinar os efeitos no longo prazo das drogas. |

| | | | | | |
|----------------------------|----------------|-----------------------|---|---|--|
| Eichenwald (2016) | Estados Unidos | Revisão de literatura | Revisar a base de evidências para a definição, epidemiologia e tratamento da apneia da prematuridade, bem como as recomendações de alta para prematuros diagnosticados com eventos apneicos recorrentes | Foram reafirmados conceitos posteriormente estabelecidos e algumas informações de estudos em andamento foram adicionadas. | A principal limitação se correlaciona com a falta de dados |
| Gian Maria Pacifici (2014) | Itália | Revisão de literatura | Os objetivos do artigo foram revisar os mecanismos de ação, os efeitos, o metabolismo, a farmacocinética e os efeitos adversos do citrato de cafeína nos indivíduos pré-termo. | A farmacologia das metilxantinas foi bem descrita e a posologia estabelecida de acordo com a clínica de cada paciente. | - |

| | | | | | |
|---|--------|----------------------|---|---|---|
| W.A. Gonçalves-Ferri e F.E. Martinez (2013) | Brasil | Estudo observacional | Verificar a eficácia do uso de CPAP de forma profilática. | Inconclusivo. | Pouco preparo dos bebês com relação à corticoterapia. |
| Hentges (2010) | Brasil | Estudo coorte | Determinar a influência da presença de cafeína no sangue do cordão umbilical na ocorrência de apneia. | Níveis de cafeína no sangue de cordão umbilical não diminuiu a ocorrência de apneia da prematuridade, mas houve um retardo na ocorrência. | - |

| | | | | | |
|-----------------------------|----------------|---|--|--|---|
| Maria Isabel Palmero (2005) | Venezuela | Estudo prospectivo com análise descritiva transversal | Avaliar o uso profilático de citrato de cafeína na apneia da prematuridade. | O citrato de cafeína utilizado na forma profilática evita o aparecimento das apneias e na forma terapêutica a ocorrência de episódios apneicos desaparece. | - |
| Jane O'Donnell (2002) | Estados Unidos | Estudo clínico cego randomizado. | Avaliar criticamente o papel da carnitina na apneia idiopática da prematuridade. | Sem diferenças significativas entre os grupos que receberam a suplementação com carnitina e o grupo que recebeu o tratamento padrão. | Impossibilidade de acompanhar os efeitos de administração à longo prazo da carnitina. |

Legenda: Não se aplica (“-”).

O estudo de Martinez et al (2022), buscou evidenciar o efeito benéfico do uso da cafeína não somente no tratamento da apneia idiopática em indivíduos prematuros, mas também como forma de tratamento para a hemorragia intracraniana mais comum em indivíduos pré-termo, a hemorragia intraventricular matricial que provoca atrasos danos neuropsiquiátricos nos prematuros e é a principal causa de morte em recém-nascidos com idade gestacional inferior a 28 semanas. Nesse estudo que se utilizou de modelos murinos, pode-se constatar a redução considerável na atrofia cerebral, restauração da densidade neuronal, melhora do comprometimento da neurogênese, redução no sangramento cerebral e inflamação nos indivíduos tratados frente aos utilizados como grupo controle. Por fim, o estudo ainda concluiu demonstrando que o uso da cafeína nas dosagens de 10mg/kg/dia e 20mg/kg/dia, mostrou efeito neuroprotetor a curto e longo prazo.

Já o estudo realizado no Egito em 2022 por Mageed et al (2022) foi realizado baseado em um modelo randomizado em que dois grupos receberam o tratamento padrão que é feito usualmente nesses casos, mas um deles recebeu estimulação sensorial com pequenos aparelhos vibratórios presos nas mãos e nos pés desses indivíduos, aparelhos que a frequência não ultrapassavam 50Hz. Além de fricção das mãos e pés usando os polegares feitos por técnicos em enfermagem e pesquisadores. Também foi feita realização de movimentos passivos de flexão e extensão nos quatro membros dos recém-nascidos, essa estimulação era feita 3 vezes ao dia durante 10 minutos, sendo realizadas até o indivíduo completar 34 semanas ou atingir 7 dias sem episódios de apneia.

Esse estudo egípcio conseguiu concluir que a realização do tratamento da apneia idiopática da prematuridade feita conforme o padrão e em conjunto com a estimulação tátil conseguiu reduzir significativamente os episódios de cessão da respiração esse estudo ainda relata que a estimulação tátil consegue trazer benefícios em vários outros sistemas do corpo humano.

De certa maneira, em contraponto aos dois estudos anteriores o trabalho conduzido por Chavez et al (2022), traz os malefícios do uso de citrato de cafeína, em especial na dosagem em que acontecem menos episódios de apnéia, menor incidência de doença broncopulmonar e menor taxa de falha após extubação que é de 20 a 50 mg/kg para dose de ataque e 20 mg/kg/dia para manutenção, nessa faixa terapêutica de tratamento o uso da cafeína está associado à hemorragia cerebelar e hipertonicidade posterior e aumento da carga de convulsões.

Ainda dentro das comparações farmacológicas o estudo clínico duplo cego randomizado conduzido no Irã por Habibi et al (2019) compara a ação das duas principais metilxantinas utilizadas como tratamento para a apneia idiopática da prematuridade, a cafeína (na forma de citrato) e a aminofilina. Nesse estudo ambas as drogas reduziram significativamente a ocorrência dos episódios de apneia, mas na comparação entre os dois medicamentos não houve diferença significativa nos quadros clínicos dos pacientes assim como os efeitos colaterais entre o grupo que utilizou a cafeína ou o grupo da aminofilina tiveram resultados extremamente semelhantes. No entanto, o autor traz outras referências de estudos em que foram constatadas diferenças nos indivíduos tratados com as diferentes opções de metilxantinas.

A revisão de literatura publicada na American Academy of Pediatrics de Eichenwald (2016), reforça alguns importantes conceitos já definidos anteriormente referentes à patologia que acomete os recém-nascidos. Quanto ao tratamento ele traz que um novo estudo avalia a diminuição do tempo de tratamento com metilxantinas correlacionado com menor ocorrência de episódios de hipoxemia, mas os resultados desse novo estudo ainda não podem fornecer informações práticas.

O artigo de revisão de 2014, publicado pela universidade de pisa, ainda traz o citrato de cafeína como principal droga para o tratamento da apneia idiopática da prematuridade, quando comparado com outras metilxantinas como a teofilina e aminofilina. As doses recomendadas pelo artigo são estimadas em uma dose de ataque de 20 a 25 mg/kg, já após aproximadamente 10 horas as doses de manutenção recomendadas são de 5 a 10 mg/kg*. Essa posologia é recomendada baseada em estudos de farmacocinética e farmacodinâmica do citrato de cafeína.

O estudo observacional realizado em território brasileiro por Gonçalves Ferri et al (2013) buscou verificar o benefício da utilização do CPAP de forma profilática, ainda na sala de parto, em indivíduos prematuros com peso menor que 1000 gramas. Nesse estudo foram excluídos recém-nascidos que apresentavam má formações que poderiam interferir nos resultados da pesquisa. Além disso, os bebês que possuíam indicação para intubação nas próximas 72 horas não podiam receber o CPAP.

Nesse trabalho feito no Brasil, o uso do CPAP profilático teria por objetivo reduzir os custos da utilização da ventilação mecânica e seus efeitos iatrogênicos. Mas nesse estudo todos os indivíduos com peso menor que 1000 gramas foram intubados, portando não puderam ser estabelecidos resultados conclusivos.

O estudo coorte (Hentges et. Al, 2010) com recém-nascidos entre 1000g e 2000g com idade gestacional abaixo de 37 semanas, realizado no hospital das clínicas de Porto Alegre buscou avaliar a concentração de cafeína presente no cordão umbilical (sabendo que a cafeína possui a capacidade de transpor a barreira placentária) e a ocorrência de episódios de apneia. O estudo excluiu variáveis relacionadas a disfunções orgânicas das mães ou dos filhos que dificultam a avaliação adequada do efeito da droga e a ocorrência de episódios de apneia. Foram feitas coletas de 127 indivíduos e eles foram posteriormente divididos em dois grupos o grupo um possuía níveis detectáveis de cafeína no sangue e o grupo dois apresentava níveis indetectáveis de cafeína na corrente sanguínea. Dentre os resultados principais podemos citar que os indivíduos do grupo um possuíram maiores níveis de cafeína presentes no cordão umbilical, idade gestacional mais avançada e menos episódios em relação ao grupo dois.

Estudos como esse abrem margem para investigações para uma eventual inserção de cafeína nos pré-natais, especialmente naquelas mulheres que já tiveram uma gestação com desfecho prematuro anterior, este que é o principal fator de risco para a ocorrência de um parto prematuro.

Um estudo publicado em 2009, utilizando randomização e controle de placebo buscou correlacionar a suplementação com l-carnitina com a apneia da prematuridade, baseado em um estudo prévio que apontou possíveis efeitos benéficos. No total, foram avaliados 21 recém-nascidos que receberam a carnitina por via enteral. A expectativa era de que a carnitina fosse capaz de diminuir a utilização de ventilação mecânica, diminuir os episódios de apneia e aumentar o ganho de peso dos indivíduos avaliados. No entanto, os resultados não foram suficientes para comprovar qualquer efeito benéfico da carnitina nos objetivos propostos pelo estudo.

Enquanto estudo venezuelano avaliou o uso profilático das metilxantinas, em especial, o citrato de cafeína, cujos efeitos foram erradicar completamente os episódios de apneia 36 horas após o início do tratamento. Nesse trabalho realizado com vinte bebês pré-termo o autor ressalta a relevância de conduzir mais estudos para avaliar as reais vantagens de se trabalhar com as metilxantinas de maneira profilática.

Além disso, acerca desse estudo, é possível também que tenha ocorrido viés de relatório com a descrição dos resultados, porém não foram realizados métodos estatísticos para averiguar o nível exato desse viés. Outra limitação importante também se refere à falta de métodos

estatísticos para validar o nível de certeza das informações dessa revisão, sendo importante posteriormente uma atualização para sanar tais prejuízos.

6. CONCLUSÃO

Acerca do uso das metilxantinas em especial da cafeína possuem fortes evidências que já indicam seu uso terapêutico e cada vez mais surgem estudos que demonstram que seu uso profilático em indivíduos com menos de 1000 gramas ao nascer é benéfico. Um estudo buscou avaliar a introdução precoce do CPAP para diminuir ou até mesmo evitar a utilização de ventilação mecânica. Também cabe citar o uso da estimulação tátil que se provou benéfica em nas mais nas formas testadas pelos estudos. Conclui-se, portanto, que a apneia idiopática da prematuridade é um tema já bem descrito na literatura, seu tratamento empregado atualmente é eficaz no tratamento das crises de ausência de respiração. Entretanto, existe ainda espaço para que novas formas de profilaxia de hipóxia sejam desenvolvidas, inclusive com medidas que anteveem o próprio parto prematuro.

6.1. OUTRAS INFORMAÇÕES

- Os autores desse trabalho possuem interesse em divulgar as informações geradas para o público a fim de incentivar o processo científico e discussão apropriada dessa temática.
- Não houve financiamento externo ou patrocinadores para a criação desse trabalho, sendo apenas usado a fonte de renda dos dois autores desse trabalho.
- Não existem conflitos de interesse na construção desse trabalho.
- Todas as ferramentas citadas nesse trabalho são de domínio público e podem ser usadas gratuitamente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NELSON, W. E et al. Nelson Tratado de Pediatria. 20ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
2. ANTUNES, J. C. P.; NASCIMENTO, M. A. DE L. [The non-nutritive sucking of premature newborn as a nursing technology]. *Revista brasileira de enfermagem*, v. 66, n. 5, p.663–667, 2013.
3. CRAMER, S. J. E. et al. Effect of tactile stimulation on termination and prevention of apnea of prematurity: A systematic review. *Frontiers in Pediatrics*, v. 6, n. March, p. 1–11, 2018.
4. DE ANDRADE LOPES, J. M. Apnéia neonatal. *Jornal de Pediatria*, v. 77, n. SUPPL. 1, p.97–103, 2001.
5. DO, U. F. Manejo da apneia da prematuridade. 2021.
6. KATTWINKEL, J. et al. Apnea of prematurity. Comparative therapeutic effects of cutaneous stimulation and nasal continuous positive airway pressure. *The Journal of Pediatrics*, v. 86, n. 4, p. 588–592, 1975.
7. KREUTZER, K.; BASSLER, D. Caffeine for apnea of prematurity: A neonatal success story. *Neonatology*, v. 105, n. 4, p. 332–336, 2014.
8. MATHEW, O. P. Apnea of prematurity: Pathogenesis and management strategies. *Journal of Perinatology*, v. 31, n. 5, p. 302–310, 2011.
9. MORTON, S. U.; SMITH, V. C. Treatment options for apnoea of prematurity. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, v. 101, n. 4, p. F352–F356, 2016.
10. SCHMIDT, B. et al. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 19, p. 1893–1902, 2007.
11. THEOBALD, K. et al. Apnea of prematurity: diagnosis, implications for care, and pharmacologic management. *Neonatal network : NN*, v. 19, n. 6, p. 17–24, 2000.
12. TROPIANO, L. M. DA C. C. et al. CONSUMO MATERNO DE CAFEÍNA NA GESTAÇÃO RELATIONSHIP BETWEEN APNEA OF IMPACT ON NEWLY BORN AND BREAST OF CAFFEINE CONSUMPTION IN PREGNANCY CONSUMO DE CAFEÍNA POR LA MADRE EN EL EMBARAZO Ligia Maria da

- Costa Canellas Tropiano Ariane Azevedo Marcelo Fernande. Universidade Presbiteriana Mackenzie, Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, p. 8–16, 2016.
13. CHAVEZ, L.; BANCALARI, E. Caffeine: Some of the Evidence behind Its Use and Abuse in the Preterm Infant. *Neonatology*, v. 119, n. 4, p. 428–432, 2022.
 14. EICHENWALD, E. C. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*, v. 137, n. 1, p. e20153757, 1 dez. 2015.
 15. ABDEL MAGEED, A. S. A. et al. The effect of sensory stimulation on apnea of prematurity. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, dez. 2021.
 16. HENTGES, C. R. et al. Níveis plasmáticos de cafeína no cordão umbilical e apneia da prematuridade. *Jornal de Pediatria*, v. 86, n. 2, p. 137–142, abr. 2010.
 17. O'DONNELL, J. et al. Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, v. 109, n. 4, p. 622–626, 1 abr. 2002.
 18. HABIBI, M.; MAHYAR, A.; NIKDEHGHAN, S. Effect of Caffeine and Aminophylline on Apnea of Prematurity. *Iranian Journal of Neonatology IJN*, v. 10, n. 2, p. 37–41, 1 jun. 2019.
 19. GONÇALVES-FERRI, W. A.; MARTINEZ, F. E. Nasal CPAP in the delivery room for newborns with extremely low birth weight in a hospital in a developing country. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 46, p. 892–896, 2013.
 20. PALMERO, M. I. et al. Citrato de cafeína en la apnea del prematuro. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, v. 65, n. 4, p. 175–178, 1 out. 2005.
 21. PACIFICI, G. M. Clinical pharmacology of caffeine citrate in preterm infants. *Medical Express*, v. 1, n. 5, 2014.
 22. ALVES-MARTINEZ, P. et al. Caffeine Restores Neuronal Damage and Inflammatory Response in a Model of Intraventricular Hemorrhage of the Preterm Newborn. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 10, p. 908045, 2022.

8 ANEXOS

8.1 CHECKLIST PRISMA 2020 – EXPANDIDO

| SEÇÃO E TÓPICO | Item # | Checklist item | Página onde é verificado |
|----------------|--------|---|---|
| Título | | | |
| Título | 1-3 | <ul style="list-style-type: none"> • Identificação do artigo como uma revisão sistemática. (1) • Produzir um título informativo o suficiente para demonstrar o objetivo ou pergunta principal pelo qual a revisão é direcionada (a população ou intervenção proposta). (2) • Considerar a estratégia de informação adicional para o título, como o método de análise usado, os desenhos dos estudos incluídos ou uma indicação de que a revisão é uma atualização de uma revisão existente, ou uma revisão sistemática continuamente atualizada (“viva”). (3) | Item 1: Pág.1 Item 2: Pág. 1 Item 3: Pág. 1 |
| Resumo | | | |

| | | | |
|--------|---|---|---|
| Resumo | 4 | <p>Checklist PRISMA 2020 para resumos: (4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Título - Identificação do artigo como revisão sistemática. (4.1) • Objetivos – Forneça uma declaração explícita dos objetivos principais ou questão que a revisão aborda. (4.2) • Métodos: (4.3) <ul style="list-style-type: none"> ○ (Critérios de elegibilidade) – Especifique os critérios de inclusão e exclusão dessa revisão. (4.3.1) ○ Fontes de informação – especifique as fontes de informação (bancos de dados, registros) usadas para identificar os estudos e a data em que cada um foi pesquisado pela última vez. (4.3.2) ○ Risco de viés – especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos. (4.3.3) | <p>Item 4: <i>Responda SIM ou NÃO</i></p> <p>- Item 4.1: SIM</p> <p>- Item 4.2: SIM</p> <p>- Item 4.3:</p> <p>Item 4.3.1: SIM</p> <p>Item 4.3.2: SIM</p> <p>Item 4.3.3: NÃO</p> <p>Item 4.3.4: NÃO</p> <p>- Item 4.4:</p> |
|--------|---|---|---|

| | | | |
|-------------------|-----|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Síntese dos resultados – especifique os métodos utilizados para apresentar e sintetizar os resultados. (4.3.4) • ○ Resultados: (4.4) <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos incluídos – dê o número total de estudos e participantes incluídos e resuma as características relevantes dos estudos. (4.4.1) ○ Síntese dos resultados – apresentar resultados para os principais desfechos, preferencialmente indicando o número de estudos incluídos e participantes para cada. Se a meta-análise foi feita, relate a estimativa resumida e o intervalo de confiança/credibilidade. Se comparar grupos, indique a direção do efeito (a qual foi favorecido). (4.4.2) • ○ Discussão: (4.5) <ul style="list-style-type: none"> ○ Limitações de evidência – forneça um breve resumo das limitações da evidência incluída na revisão (por exemplo, risco de viés do estudo, inconsistência e imprecisão). (4.5.1) • ○ Interpretação – forneça uma interpretação geral dos resultados e implicações importantes. (4.5.2) ○ Outro: (4.6) <ul style="list-style-type: none"> ○ Financiamento – especifique a fonte primária de financiamento para a revisão. (4.6.1) ○ Registro – forneça o nome do registro e número de registro. (4.6.2) | <p>Item 4.4.1: SIM/NÃO (não houve menção do número de participantes)</p> <p>Item 4.4.2: SIM</p> <p>- Item 4.5:</p> <p>Item 4.5.1: SIM</p> <p>Item 4.5.2: SIM</p> <p>- Item 4.6:</p> <p>Item 4.6.1: NÃO</p> <p>Item 4.6.2: NÃO</p> |
| Introdução | | | |
| RACIONAL | 5-9 | <ul style="list-style-type: none"> • • Descrever o atual estágio de conhecimento e suas incertezas. (5) • Articular porque é importante realizar a revisão. (6) <ul style="list-style-type: none"> Se existem outras revisões sistemáticas abordando a mesma questão (ou uma questão bastante semelhante) disponíveis, explicar porque essa revisão será considerada necessária. Se a revisão é uma atualização ou replicação de uma determinada revisão sistemática, indicar e citar a revisão anterior. (7) Se a revisão examinar os efeitos das intervenções, também descreva brevemente como as intervenções examinadas podem funcionar. (8) | <p>Item 5: 10-11, 28-33</p> <p>Item 6: 34</p> <p>Item 7: 29-33</p> <p>Item 8: 29-33</p> |

| | | | |
|--------------------|---------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> Se houver complexidade na intervenção ou contexto de sua entrega (ou ambos), por exemplo: intervenções multicomponentes, considerações de equipe, considerar apresentar um modelo lógico para exibir visualmente a relação hipotética entre os componentes da intervenção e os resultados. (9) | <p>Item 9: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Nota: não foram realizados modelos de distribuição durante a construção do referencial teórico.</p> |
| OBJETIVOS | 10 e 11 | <ul style="list-style-type: none"> Descrever uma explicação clara de todos os objetivos ou questões da revisão sistemática, expressas em termos de relevância para a criação da pergunta da pesquisa. (10) Criar uma pergunta de pesquisa (sugestão: estratégia PICO – População, Intervenção, Comparador e Outcome/desfecho). (11) | <p>Item 10: 35</p> <p>Item 11: 36</p> |
| METODOLOGIA | | | |

| | | | |
|----------------------------|-------|--|---|
| Critérios de elegibilidade | 12-16 | <ul style="list-style-type: none"> • Especificar todas as características do estudo usadas para decidir de um estudo era elegível para a inclusão na revisão, ou seja, componentes descritos no PICO ou suas variantes; além de outras características como desenhos dos estudos, cenários elegíveis e duração mínima do acompanhamento. (12) • Especificar os critérios de elegibilidade em relação às características do relatório, como ANO DE DIVULGAÇÃO, IDIOMA E STATUS DO ARTIGO (se foram publicações ou resumos de congressos, por exemplo). (13) • Identificar claramente se os estudos eram inelegíveis porque os resultados de interesse não foram medidos ou inelegíveis porque os resultados não foram medidos ou porque os resultados não foram relatados. (14) • Especificar quaisquer grupos usados na síntese (por exemplo, intervenção, resultados e grupos populacionais) e vincular os mesmos às comparações especificadas nos objetivos. (15) • Considerar fornecer justificativas para quaisquer restrições notáveis para a elegibilidade do estudo. (16) | <p>Item 12: 36-37</p> <p>Item 13: 37, 39</p> <p>Item 14: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Nota: Houve um prejuízo na execução do item 14 por conta de ter sido incluído um desenho de estudo mesmo que para futuro de publicação, só haja inclusão desse</p> |
| | | | <p>caso haja</p> <p>formalmente a</p> <p>publicação dos</p> <p>resultados pelos</p> <p>autores.</p> <p>Item 15: 37</p> <p>Item 16: 37</p> |

| | | | |
|----------------------|-------|---|---|
| Fontes de informação | 18-24 | <ul style="list-style-type: none"> • Especificar a data em que cada fonte (por exemplo, banco de dados, registro, site, organização) foi pesquisada ou consultada pela última vez. (17) • Se as bases de dados bibliográficas foram pesquisadas, especifique para cada base de dados seu nome (por exemplo, MEDLINE, CINAHL), a interface ou plataforma através de qual banco de dados foi pesquisado (exemplo: Ovid, EBSCOhost), e as datas de cobertura (onde essa informação é fornecida). (18) • Se registros de estudos, bancos de dados regulatórios e outros repositórios on-line foram pesquisados, especificar o nome de cada fonte e quaisquer restrições de data que foram aplicadas. (19) • Se sites, mecanismos de pesquisa ou outras fontes on-line foram navegadas ou pesquisadas, especificar o nome de cada fonte. (20) • Se os indivíduos foram contatados para identificar estudos, especificar os tipos de indivíduos contatos (por exemplo), autores de estudos incluídos na revisão ou pesquisadores com experiência na área. (21) • Se as listas de referências foram examinadas, especificar os tipos de referências examinadas (por exemplo), referências citadas em relatórios de estudos incluídos na revisão sistemática ou referências citadas em relatórios de revisão sistemática sobre o mesmo tema ou similar. (22) • Se foram realizadas pesquisas de referências citadas (“backward and forward citation searching” ou pesquisa de citações para trás e para frente), especificar os detalhes | <p>Item 18: 37-38</p> <p>Item 19: 38</p> <p>Item 20: 38</p> <p>Item 21: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 22: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 23: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 24: Não aplicável a esse estudo.</p> |
| | | <p>bibliográficos dos relatórios a qual a pesquisa de citação foi aplicada, o índice de citação ou plataforma usada (por exemplo, Web of Science) e a data da pesquisa. (23)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se foram consultados periódicos ou anais de conferências, especificar os nomes de cada fonte, as datas abrangidas e como foram pesquisadas (por exemplo, pesquisa manual ou navegação on-line). (24) | |

| | | | |
|------------------------|-------|--|--|
| Estratégia de pesquisa | 25-31 | <ul style="list-style-type: none"> • Fornecer a estratégia de pesquisa completa, linha por linha, executada em cada banco de dados com uma interface sofisticada (como Ovid) ou a sequência de termos que foram usados para pesquisar interfaces mais simples, como mecanismos de pesquisa ou sites. (25) • Descreva quaisquer limites aplicados à estratégia de pesquisa (por exemplo, data ou idioma) e justifique-os vinculando-os aos critérios de elegibilidade da revisão e as abordagens publicadas, incluindo filtros de pesquisa projetados para recuperar tipos específicos de registros ou estratégias de pesquisa de outras revisões sistemáticas, foram utilizados, cite-os. Se as abordagens publicadas foram adaptadas, por exemplo, se os filtros de pesquisa forem alterados, observe as alterações feitas. (26) • Se o processamento de linguagem natural ou ferramentas de análise de frequência de texto foram usadas para identificar ou refinar palavras-chave, sinônimos ou termos de indexação de assunto a serem usados na estratégia de pesquisa, especifique a(s) ferramenta(s) utilizada(s). (27) • Se uma ferramenta foi usada para traduzir automaticamente alguma pesquisa de um banco de dados para outro, especifique a ferramenta usada. (28) • Se a estratégia de busca foi validada, por exemplo, avaliando se poderia identificar um conjunto de estudos claramente elegíveis, relate o processo de validação usado e especificar quais estudos foram incluídos no conjunto de validação. (29) • Se a estratégia de pesquisa foi revisada por pares, relate o processo de revisão por pares usado e especifique qualquer ferramenta usada, como a Revisão por Pares de Pesquisa Eletrônica Lista de verificação de estratégias (PRESS). (30) • Se a estrutura da estratégia de busca adotada não foi baseada em uma abordagem no estilo PICO, descreva a estrutura conceitual final e quaisquer explorações que foram empreendidos para alcançá-lo. (31) | <p>Item 25: 37-39</p> <p>Item 26: 38-39</p> <p>Item 27: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 28: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 29: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 30: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Nota: Apesar de contar com dois autores, o trabalho foi realizado de forma acadêmica, contando com a revisão e correção do trabalho</p> |
|------------------------|-------|--|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>do discente Allan Ladeira Gonçalves pelo orientador Dr. Adryano Augustto Valladão de Carvalho, sem critério de Revisão Por Pares.</p> <p>Item 31: Não aplicável a esse estudo.</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|----------------------------|--------------|---|---|
| <p>Processo de seleção</p> | <p>31-41</p> | <p>Recomendações para relatórios independentemente dos processos de seleção utilizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relatar quantos revisores examinaram cada registro (título/resumo) e cada relatório recuperado, se vários revisores trabalharam independentemente em cada estágio de triagem ou não, e quaisquer processos utilizados para resolver divergências entre os triadores. (32) • Relate quaisquer processos usados para obter ou confirmar informações relevantes dos investigadores do estudo. (33) • Se resumos ou artigos exigirem tradução para outro idioma para determinar sua elegibilidade, relate como eles foram traduzidos. (34) <p>Recomendações para relato em revisões sistemáticas usando ferramentas de automação no processo de seleção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relate como as ferramentas de automação foram integradas no processo geral de seleção de estudos. (35). • Se um programa foi aplicado (por exemplo, Cochrane RCT Classifier), seja para eliminar registros ou substituir um único rastreador, inclua uma referência ou URL para a versão usada. (36) • Se um programa foi usado para eliminar registros antes da triagem, relate o número de trabalhos eliminados na Diagrama de fluxo PRISMA como “<i>Registros marcados como ilegíveis por ferramentas de automação</i>”. (37) | <p>Item 32: 36, 39</p> <p>Item 33: 37-39</p> <p>Item 34: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 35: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 36: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 37: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 38: Não aplicável a esse estudo.</p> |
|----------------------------|--------------|---|---|

| | | | |
|-----------------------------|-------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Se um programa foi usado para auxiliar no processo de triagem, identifique o software/classificador e a versão, descreva como foi usado (por exemplo, para remover registros ou substituir um único rastreador) e treinado (se relevante), e qual validação interna ou externa foi feita para entender o risco de estudos perdidos ou classificações incorretas. (38) • Se os algoritmos de aprendizado foram usados para priorizar a triagem (por meio do qual os registros não selecionados são reordenados continuamente com base nas decisões de triagem), indique o software usado e forneça detalhes de quaisquer regras de triagem aplicadas. (39) <p>Recomendações para relatórios em revisões sistemáticas usando <i>crowdsourcing</i> ou avaliações anteriores "conhecidas" no processo de seleção:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se o crowdsourcing foi usado para rastrear registros, forneça detalhes da plataforma usada e especifique como ela foi integrada na seleção geral do estudo processo. (40) • Se conjuntos de dados de registros já selecionados foram usados para eliminar registros recuperados pela pesquisa de consideração adicional, descreva brevemente a derivação de esses conjuntos de dados. (41) | <p>Item 39: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 40: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 41: Não aplicável a esse estudo.</p> |
| Processo de coleta de dados | 42-47 | <ul style="list-style-type: none"> • Relate quantos revisores coletaram dados de cada relatório, se vários revisores trabalharam independentemente ou não, e quaisquer processos usados para resolver desacordos entre os coletores de dados. (42) • Relate quaisquer processos usados para obter ou confirmar dados relevantes dos investigadores do estudo. (43) • Se alguma ferramenta de automação foi usada para coletar dados, relate como a ferramenta foi usada, como a ferramenta foi treinada e qual validação interna ou externa foi feito para entender o risco de extrações incorretas. (44) • Se os artigos exigirem tradução para outro idioma para permitir a coleta de dados, relate como esses artigos foram traduzidos. (45) • Se algum software foi usado para extrair dados das figuras, especifique o software usado. (46) | <p>Item 42: 39</p> <p>Item 43: 38-39</p> <p>Item 44: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 45: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 46: Não aplicável a esse estudo.</p> |

| | | | |
|-----------|-------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Se alguma regra de decisão foi usada para selecionar dados de vários relatórios correspondentes a um estudo, e quaisquer medidas foram tomadas para resolver inconsistências entre relatórios, informe as regras e etapas. (47) | Item 47: Não aplicável a esse estudo. |
| DESFECHOS | 48-52 | <ul style="list-style-type: none"> • Liste e defina os domínios de resultados e o prazo de medição para os quais os dados foram buscados. (48) • Especifique se todos os resultados compatíveis com cada domínio de resultado em cada estudo foram procurados e, se não, qual processo foi usado para selecionar os resultados dentro de domínios qualificados. (49) • Se alguma mudança foi feita na inclusão ou definição dos domínios de resultado, ou na importância dada a eles na revisão, especifique as mudanças, juntamente com uma justificativa. (50) • Se alguma mudança foi feita nos processos usados para selecionar resultados dentro de domínios de resultados elegíveis, especifique as mudanças, juntamente com uma justificativa. (51) • Considere especificar quais domínios de resultados foram considerados os mais importantes para interpretar as conclusões da revisão e fornecer justificativa para a rotulagem (por exemplo, "um conjunto de resultados principais recente identificou os resultados rotulados como 'críticos' como sendo os mais importantes para os pacientes"). (52) | <p>Item 48: 39</p> <p>Item 49: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 50: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 51: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 52: Não aplicável a esse estudo.</p> |
| | 53-55 | <ul style="list-style-type: none"> • Liste e defina todas as outras variáveis para as quais os dados foram solicitados (por exemplo, características do participante e da intervenção, fontes de financiamento). (53) • Descreva quaisquer suposições feitas sobre qualquer informação faltante ou pouco clara dos estudos. (54) • Caso tenha sido utilizada uma ferramenta para informar quais dados coletar, cite a ferramenta utilizada. (55) | <p>Item 53: 39</p> <p>Item 54: 39</p> <p>Item 55: Não aplicável a esse estudo.</p> |

| | | | |
|---------------------------|-------|---|--|
| Risco de viés dos estudos | 56-58 | <ul style="list-style-type: none"> Especifique a(s) ferramenta(s) (e versão) usada para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos. (56) | Item 56: 39-40 Item 57: 39-40 |
| | | <ul style="list-style-type: none"> Especifique os domínios/componentes/itens metodológicos da(s) ferramenta(s) de risco de viés utilizada(s). (57) Relate se foi feito um risco geral de julgamento de viés resumido em domínios/componentes/itens e, em caso afirmativo, quais regras foram usadas para alcançar um julgamento geral. (58) | Item 58: 40 |
| Efeitos mensurados | 59-62 | <ul style="list-style-type: none"> Especifique para cada resultado (ou tipo de resultado [por exemplo, binário, contínuo]), a(s) medida(s) de efeito (por exemplo, razão de risco, diferença média) usada na síntese ou apresentação de resultados. (59) Indique quaisquer limites (ou intervalos) usados para interpretar o tamanho do efeito (por exemplo, diferença minimamente importante; intervalos para nenhum/trivial, pequeno, moderado e grande efeitos) e a justificativa para esses limites. (60) Se os resultados sintetizados foram reexpressos para uma medida de efeito diferente, relate o método usado para reexpressar os resultados (por exemplo, meta-análise de razões de risco e calcular uma redução de risco absoluta com base em um risco comparador presumido). (61) Considere fornecer justificativa para a escolha da medida de efeito. (62) | Item 59: Não aplicável a esse estudo. Item 60: Não aplicável a esse estudo. Item 61: Não aplicável a esse estudo. Item 62: Não aplicável a esse estudo. |
| Métodos de síntese | 63 | ELEGILIDADE PARA SÍNTESE: Descreva os processos usados para decidir quais estudos eram elegíveis para cada síntese. (63) | Item 63: 37 |
| | 64 | PREPARAÇÃO PARA SÍNTESE: Relate quaisquer métodos necessários para preparar os dados coletados dos estudos para apresentação ou síntese, como tratamento de estatísticas resumidas ausentes ou conversões de dados. (64) | Item 64: 38-39 |

| | | | |
|--|-------|---|--|
| | 65-68 | MÉTODOS GRÁFICOS UTILIZADOS: <ul style="list-style-type: none"> • Relate a(s) estrutura(s) tabular(es) escolhida(s) usada(s) para exibir resultados de estudos e sínteses individuais, juntamente com detalhes dos dados apresentados. (65) • Relate os métodos gráficos escolhidos usados para exibir visualmente os resultados de estudos e sínteses individuais. (66) | Item 65: 36-39 Item 66: 39-41 Item 67: 39-41 |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Se os estudos forem ordenados ou agrupados em tabelas ou gráficos com base nas características do estudo (por exemplo, por tamanho do efeito do estudo, ano de publicação), considere relatando a base para o ordenamento/agrupamento escolhido. (67) • Se gráficos não padronizados foram usados, considere relatar a justificativa para selecionar o gráfico escolhido. (68) | Item 68: Não aplicável a esse estudo. |

| | | | |
|--|-------|---|--|
| | 69-73 | <p>MÉTODOS PARA EXPLORAR HETEROGEINIDADE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se foram usados métodos de síntese estatística, faça referência ao software, pacotes e números de versão usados para implementar os métodos de síntese. (69) • Se não foi possível realizar uma meta-análise, descreva e justifique os métodos de síntese ou abordagem sumária utilizados. (70) • Se a meta-análise foi feita, especifique: o modelo de meta-análise (efeito fixo, efeitos fixos ou efeitos aleatórios) e fundamentar o modelo selecionado, o método usado (por exemplo, Mantel-Haenszel, variância inversa) e quaisquer métodos usados para identificar ou quantificar a heterogeneidade estatística (por exemplo, inspeção visual dos resultados, um teste estatístico formal para heterogeneidade, variância de heterogeneidade (τ^2), inconsistência (por exemplo, I²) e intervalos de previsão). (71) • Se um modelo de meta-análise de efeitos aleatórios foi usado: o especificar o estimador de variância entre estudos (heterogeneidade) usado (por exemplo, DerSimonian e Laird, máxima verossimilhança restrita (REML), especificar o método usado para calcular o intervalo de confiança para o efeito de resumo (por exemplo, intervalo de confiança do tipo Wald, Hartung-Knapp-SidikJonkman). (72) • Considere especificar outros detalhes sobre os métodos usados, como o método para calcular os limites de confiança para a variância da heterogeneidade. (73) | <p>Item 69: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 70: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 71: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 72: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 73: Não aplicável a esse estudo.</p> |
| | 74-75 | <p>ANÁLISE DE SENSIBILIDADE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se foram realizadas análises de sensibilidade, forneça detalhes de cada análise (por exemplo, remoção de estudos com alto risco de viés, uso de uma meta-análise alternativa modelo). (74) | <p>Item 74: Não aplicável a esse estudo.</p> |
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Se alguma análise de sensibilidade não foi pré-especificada, identifique-a como tal. (75) | <p>Item 75: Não aplicável a esse estudo.</p> |

| | | | |
|--------------------------------|-------|--|--|
| Avaliação do viés de relatório | 76-82 | <ul style="list-style-type: none"> • Especifique os métodos (ferramenta, gráficos, estatísticos ou outros) usados para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados em uma síntese (decorrente de relatórios preconcebidos). (76) • Se o risco de viés devido à falta de resultados foi avaliado usando uma ferramenta existente, especifique os componentes/domínios/itens metodológicos da ferramenta e o processo usado para chegar a um julgamento do risco geral de viés. (77) • Se foram feitas quaisquer adaptações a uma ferramenta existente para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados, especifique as adaptações. (78) • Se uma nova ferramenta para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados foi desenvolvida para uso na revisão, descreva o conteúdo da ferramenta e torne-a pública acessível. (79) • Relate quantos revisores avaliaram o risco de viés devido à falta de resultados em uma síntese, se vários revisores trabalharam independentemente e qualquer processos usados para resolver desacordos entre avaliadores. (80) • Relate quaisquer processos usados para obter ou confirmar informações relevantes dos investigadores do estudo. (81) • Se uma ferramenta de automação foi usada para avaliar o risco de viés devido a resultados ausentes, relate como a ferramenta de automação foi usada, como a ferramenta foi treinada e detalhes sobre o desempenho da ferramenta e validação interna. (82) | <p>Item 76: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 77: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 78: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 79: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 80: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 81: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 82: Não aplicável a esse estudo.</p> |
|--------------------------------|-------|--|--|

| | | | |
|----------------------|-------|--|---|
| Avaliação de certeza | 83-92 | <ul style="list-style-type: none"> • Especifique a ferramenta ou sistema (e versão) usado para avaliar a certeza (ou confiança) no conjunto de evidências. (83) • Relate os fatores considerados (por exemplo, precisão da estimativa de efeito, consistência das descobertas entre os estudos) e os critérios usados para avaliar cada fator ao avaliar a certeza no conjunto de evidências. (84) • Descreva as regras de decisão usadas para chegar a um julgamento geral do nível de certeza, juntamente com a interpretação pretendida (ou definição) de cada nível de certeza. (85) • Se aplicável, relate quaisquer considerações específicas de revisão para avaliar a certeza, como limites usados para avaliar a imprecisão e faixas de magnitude de efeito que pode ser considerado trivial, moderado ou grande, e a justificativa para esses limites e intervalos (item 12). (86) • Se foram feitas quaisquer adaptações a uma ferramenta ou sistema existente para avaliar a certeza, especifique as adaptações. (87) • Relate quantos revisores avaliaram a certeza no corpo de evidências para um resultado, se vários revisores trabalharam independentemente e qualquer processos usados para resolver desacordos entre avaliadores. (88) • Relate quaisquer processos usados para obter ou confirmar informações relevantes dos investigadores. (89) • Se uma ferramenta de automação foi usada para apoiar a avaliação de certeza, relate como a ferramenta de automação foi usada, como a ferramenta foi treinada e detalhes sobre desempenho da ferramenta e validação interna. (90) • Descrever métodos para relatar os resultados das avaliações de certeza, como o uso de tabelas de Resumo dos Resultados. (91) • Se frases padrão que incorporam a certeza da evidência foram usadas (por exemplo, "protetores de quadril provavelmente reduzem ligeiramente o risco de fratura de quadril"), relate a interpretação pretendida de cada frase e a referência para a orientação da fonte. (92) | <p>Item 83: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 84: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 85: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 86: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 87: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 88: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 89: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 90: Não aplicável a esse estudo.</p> |
|----------------------|-------|--|---|

| | | | |
|---------------------|-------|---|--|
| | | | Item 91: Não aplicável a esse estudo. Item 92: Não aplicável a esse estudo. |
| RESULTADOS | | | |
| Seleção dos estudos | 93-95 | <ul style="list-style-type: none"> • Relate, de preferência usando um diagrama de fluxo, o número de: registros identificados; registros excluídos antes da triagem; registros selecionados; registros excluídos após triagem de títulos ou títulos e resumos; relatórios recuperados para avaliação detalhada; relatórios potencialmente elegíveis que não foram recuperáveis; relatórios recuperados que não preencheram os critérios de inclusão e os principais motivos de exclusão; e o número de estudos e relatórios incluídos na revisão. Se aplicável, também relatar o número de estudos em andamento e relatórios associados identificados. (93) • Se a revisão for uma atualização de uma revisão anterior, relate os resultados do processo de busca e seleção para a revisão atual e especifique o número de estudos incluído na revisão anterior. (94) • Se aplicável, indique no fluxograma PRISMA quantos registros foram excluídos por um humano e quantos por ferramentas de automação. (95) | Item 93: 42 Item 94: Não aplicável a esse estudo. Item 95: 42 |
| | 96 | ARTIGOS EXCLUÍDOS: Citar estudos que entraram na triagem por meio dos critérios de elegibilidade, mas foram excluídos e explique o motivo dessa decisão. (96) | Item 96: 42 |

| | | | |
|---------------------------|---------|--|--|
| Características do estudo | 97-99 | <ul style="list-style-type: none"> • Citar cada estudo incluído. (97) • Apresentar as características-chave de cada estudo em tabela ou figura (considere o formato que mais facilite a compreensão das características dos estudos selecionados). (98) • Se aplicável, indicar no diagrama do PRISMA quantos artigos foram excluídos, se manualmente ou por alguma ferramenta. (99) | <p>Item 97: 43-44</p> <p>Item 98: 43-44; 54-55.</p> <p>Item 99: 42</p> |
| Risco de viés nos estudos | 100-102 | <ul style="list-style-type: none"> • Apresente tabelas ou figuras indicando para cada estudo o risco de viés em cada domínio/componente/item avaliado (por exemplo, cegamento de avaliadores de resultados, falta de dados de resultados) e risco geral de viés em nível de estudo. (100) • Apresentar justificativa para cada risco de julgamento de viés, por exemplo, na forma de citações relevantes de relatórios de estudos incluídos. (101) • Se as avaliações de risco de viés foram feitas para resultados ou resultados específicos em cada estudo, considere exibir julgamentos de risco de viés em uma parcela de trabalhos, ao lado de os resultados do estudo. (102) | <p>Item 100: 57-58</p> <p>Item 101: 57-58</p> <p>Item 102: 57-58</p> |

| | | | |
|------------------------|---------|--|---|
| Resultados dos estudos | 103-107 | <ul style="list-style-type: none"> • Para todos os resultados, independentemente de a síntese estatística ter sido realizada, apresente para cada estudo as estatísticas resumidas para cada grupo (onde apropriado). Para resultados dicotômicos, informe o número de participantes com e sem os eventos para cada grupo; ou o número com o evento e o total para cada grupo (por exemplo, 12/45). Para resultados contínuos, relate a média, o desvio padrão e o tamanho da amostra de cada grupo. (103) • Para todos os resultados, independentemente de a síntese estatística ter sido realizada, apresente para cada estudo uma estimativa de efeito e sua precisão (por exemplo, padrão erro ou 95% de confiança/intervalo de credibilidade). Por exemplo, para resultados de tempo para evento, apresente uma razão de risco e seu intervalo de confiança. (104) • Se os dados em nível de estudo forem apresentados visualmente ou relatados no texto (ou ambos), apresente também uma exibição tabular dos resultados. (105) • Se os resultados foram obtidos de várias fontes de dados (por exemplo, artigo de jornal, registro de estudo, relatório de estudo clínico, correspondência com autores), informe a fonte dos dados. (106) • Se aplicável, indique quais resultados não foram reportados diretamente e tiveram que ser computados ou estimados a partir de outras informações. (107) | <p>Item 103: 48-58</p> <p>Item 104: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 105: 45-46</p> <p>Item 106: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 107: 48</p> |
| Resultados da síntese | 108-109 | <p>RESULTADOS ESTATÍSTICOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forneça um breve resumo das características e risco de viés entre os estudos que contribuem para cada síntese (metanálise ou outra). O resumo deve focar apenas nas características do estudo que ajudam na interpretação dos resultados (especialmente | <p>Item 108: 48-59</p> <p>Item 109: 48-59</p> |
| | | <p>aqueles que sugerem que as evidências abordam apenas uma parte restrita da questão de revisão, ou aborda indiretamente a questão). (108)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indique quais estudos foram incluídos em cada síntese (por exemplo, listando cada estudo em um gráfico ou tabela ou citando estudos no texto). (109) | |

| | | |
|---------|--|---|
| 110-116 | <p>RESULTADOS DE INVESTIGAÇÃO DE HETEROGEINIDADE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relate os resultados de todas as sínteses estatísticas descritas no protocolo e todas as sínteses realizadas que não foram pré-especificadas. (110) • Se a meta-análise foi realizada, relate para cada: o a estimativa resumida e sua precisão (por exemplo, erro padrão ou 95% de confiança/intervalo de credibilidade) ou medidas de heterogeneidade estatística (por exemplo, τ^2, I², intervalo de previsão). (111) • Se outros métodos de síntese estatística foram usados, por exemplo, resumindo estimativas de efeito, combinando valores de P, relate o resultado sintetizado e uma medida de precisão (ou informação equivalente, por exemplo, o número de estudos e o tamanho total da amostra). (112) • Se o método de síntese estatística não produzir uma estimativa do efeito (por exemplo, como é o caso quando os valores P são combinados), relate as estatísticas relevantes (por exemplo, valor de p do teste estatístico), juntamente com uma interpretação do resultado que seja consistente com a questão abordada pelo método de síntese. (113) • Ao comparar grupos, descreva a direção do efeito (por exemplo, menos eventos no grupo de intervenção ou maior dor no grupo comparador). (114) • Se estiver sintetizando diferenças médias, especifique para cada síntese, quando aplicável, a unidade de medida (por exemplo, quilogramas ou libras por peso), o valor superior e limites inferiores da escala de medição (por exemplo, âncoras variam de 0 a 10), direção do benefício (por exemplo, pontuações mais altas denotam maior gravidade da dor) e a diferença minimamente importante, se conhecida. (115) • Se sintetizando diferenças médias padronizadas, e a estimativa de efeito está sendo reexpressa para um determinado instrumento, os detalhes do instrumento, conforme a diferença média, devem ser relatados. (116) | <p>Item 110: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 111: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 112: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 113: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 114: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 115: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 116: Não aplicável a esse estudo.</p> |
|---------|--|---|

| | | | |
|--|---------|---|---|
| | 117-120 | <ul style="list-style-type: none"> • Se investigações de possíveis causas de heterogeneidade foram conduzidas: apresentar resultados independentemente da significância estatística, magnitude ou direção da modificação do efeito, identificar os estudos que contribuem para cada subgrupo. o relatar os resultados levando em consideração a natureza observacional da análise e o risco de confusão devido a outros fatores. (117) • Se a análise de subgrupo foi realizada: o relatar para cada análise o valor P exato para um teste de interação, bem como, dentro de cada subgrupo, as estimativas resumidas, sua precisão (por exemplo, erro padrão ou 95% de confiança/intervalo de credibilidade) e medidas de heterogeneidade. o considere apresentar a estimativa para a diferença entre subgrupos e sua precisão. (118) • Se a meta-regressão foi realizada: o relatar para cada análise o valor exato de P para o coeficiente de regressão e sua precisão. o considere apresentar um gráfico de dispersão de meta-regressão com as estimativas de efeito do estudo plotadas em relação ao modificador de efeito potencial. (119) • Se métodos informais (ou seja, aqueles que não envolvem um teste estatístico formal) foram usados para investigar a heterogeneidade, descreva os resultados observados. (120) | <p>Item 117: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 118: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 119: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 120: Não aplicável a esse estudo.</p> |
| | 121-124 | <ul style="list-style-type: none"> • Se alguma análise de sensibilidade foi realizada: o relatar os resultados de cada análise de sensibilidade. (121) • Comentar a robustez da análise principal em relação aos resultados de todas as análises de sensibilidade correspondentes. (122) • Considere apresentar resultados em tabelas que indiquem: (i) a estimativa do efeito sumário, uma medida de precisão (e potencialmente outras estatísticas, por exemplo, estatística I²) e contribuir com estudos para a meta-análise original; (ii) as mesmas informações para a análise de sensibilidade; e (iii) detalhes das premissas originais e da análise de sensibilidade. (123) • Considere apresentar resultados de análises de sensibilidade visualmente usando parcelas florestais. (124) | <p>Item 121: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 122: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 123: Não aplicável a esse estudo.</p> |

| | | | |
|-----------------|---------|---|---|
| | | | Item 124: Não aplicável a esse estudo. |
| Reportar vieses | 125-130 | <ul style="list-style-type: none"> • Apresentar avaliações de risco de viés devido a resultados ausentes (decorrente de vieses de relatórios) para cada síntese avaliada. (125) • Se uma ferramenta foi usada para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados em uma síntese, apresente respostas às perguntas na ferramenta, julgamentos sobre o risco de viés e qualquer informação usada para apoiar tais julgamentos. (126) • Se um gráfico de funil foi gerado para avaliar os efeitos de pequenos estudos (uma das causas é o viés de relatório), apresente o gráfico e especifique a estimativa de efeito e medida de precisão usada no gráfico. Se um gráfico de funil com contorno aprimorado foi gerado, especifique os 'marcos' de significância estatística que o gráfico linhas de contorno representam ($P = 0,01, 0,05, 0,1, \text{etc.}$). Se um teste para assimetria de gráfico de funil foi usado, relate o valor P exato observado para o teste e potencialmente outras estatísticas relevantes, por exemplo, desvio normal padronizado, do qual o valor P é derivado. (127) • Se alguma análise de sensibilidade buscando explorar o impacto potencial de resultados ausentes na síntese foi realizada, apresente os resultados de cada análise, compará-los com os resultados da análise primária e relatar os resultados com a devida consideração das limitações do método estatístico. (128) • Se os estudos foram avaliados para não notificação seletiva de resultados comparando resultados e análises pré-especificadas em registros de estudos, protocolos e planos de análise estatística com resultados que estavam disponíveis em relatórios de estudo, considere apresentar uma matriz (com linhas como estudos e colunas como sínteses) para apresentar a disponibilidade dos resultados do estudo. (129) • Se uma avaliação de não relato seletivo de resultados revelar que alguns estudos estão faltando na síntese, considere exibir os estudos com faltas de resultados ou uma tabela com os resultados do estudo disponíveis. (130) | <p>Item 125: 56-58</p> <p>Item 126: 56-58</p> <p>Item 127: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 128: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 129: Não aplicável a esse estudo.</p> <p>Item 130: Não aplicável a esse estudo.</p> |

| | | | |
|---------------------------|---------|---|---|
| Certeza de evidência | 131-133 | <ul style="list-style-type: none"> • Relate o nível geral de certeza (ou confiança) no conjunto de evidências para cada resultado importante. (131) • Forneça uma explicação das razões para classificar para baixo (ou classificar para cima) a certeza da evidência (por exemplo, em notas de rodapé de uma tabela de resumo de evidências). (132) • Comunicar certeza nas evidências onde quer que os resultados sejam relatados (ou seja, resumo, tabelas de resumo de evidências, resultados, conclusões), usando um formato apropriado para a seção da revisão. (133) | Item 131: 56-59 Item 132: 56-59; 85 Item 133: 56-59 |
| DISCUSSÃO | | | |
| DISCUSSÃO | 134 | INTERPRETAÇÃO: promover uma interpretação geral acerca dos resultados no contexto das evidências registradas (134) | Item 134: 43-59 |
| | 135 | LIMITAÇÕES DE EVIDÊNCIA: discutir acerca das limitações da revisão. (135) | Item 135: 57-59 |
| | 136 | LIMITAÇÕES DO PROCESSO DE REVISÃO: discutir acerca de qualquer limitação de revisão existente e comentar o potencial impacto de cada limitação. (136) | Item 136: 57-59 |
| | 137 | IMPLICAÇÕES: discutir acerca dos resultados e fazer recomendações para futuro de pesquisa. (137) | Item 137: 58-59 |
| OUTRAS INFORMAÇÕES | | | |
| Registro e protocolo | 138 | Realizar registro da informação da revisão, incluindo número do registro. (138) | Item 138: Não aplicável a esse estudo. |
| | 139 | Indicar por qual protocolo a revisão pode ser acessada (citação, DOI, link). (139) | Item 139: Não aplicável a esse estudo. |

| | | | |
|---|---------|---|--|
| | 140 | Relate detalhes de quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo, observando: (a) a própria alteração; (b) o motivo da alteração; e (c) o estágio do processo de revisão em que a emenda foi implementada. (140) | Item 140: Não aplicável a esse estudo. |
| Suporte | 141-142 | <ul style="list-style-type: none"> • Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão, especificando os números de identificação de subsídios relevantes para cada financiador. Se nenhum apoio financeiro ou não financeiro específico foi recebido, isso deve ser declarado. (141) • Descreva o papel dos financiadores ou patrocinadores (ou ambos) na revisão. Se os financiadores ou patrocinadores não tiveram nenhum papel na revisão, isso deve ser declarado. (142) | Item 141: 60 Item 142: 60 |
| Interesses envolvidos | 143-144 | <ul style="list-style-type: none"> • Divulgue quaisquer relacionamentos ou atividades dos autores que os leitores possam considerar pertinentes ou que tenham influenciado a revisão. (143) • Se algum autor tiver interesses conflitantes, relate como eles foram gerenciados para processos de revisão específicos. (144) | Item 143: 60 Item 144: 60 |
| Disponibilidade de dados, código e outros materiais | 145-147 | <ul style="list-style-type: none"> • Relate quais dos seguintes estão disponíveis publicamente: modelos de formulários de coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; código analítico; quaisquer outros materiais usados na revisão. (145) • Se algum dos materiais acima estiver disponível publicamente, informe onde eles podem ser encontrados (por exemplo, forneça um link para arquivos depositados em um repositório público). (146) • Se dados, código analítico ou outros materiais forem disponibilizados mediante solicitação, forneça os dados de contato do autor responsável pelo compartilhamento dos materiais e descrever as circunstâncias em que tais materiais serão compartilhados. (147) | Item 145: 60 Item 146: 60 Item 147: 60 |

FONTE: 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:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>.

