



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA- HUB**

**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ATENÇÃO  
BÁSICA- FARMÁCIA**

**SAMUEL DA SILVA PARREIRA**

**UTILIZAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS NO ÂMBITO DA ATENÇÃO  
PRIMÁRIA À SAÚDE: REVISÃO INTEGRATIVA**

Brasília  
2022

**SAMUEL DA SILVA PARREIRA**

**UTILIZAÇÃO DE BENZODIAZEPÍNICOS NO ÂMBITO DA ATENÇÃO  
PRIMÁRIA À SAÚDE: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) na área de farmácia pela Universidade de Brasília-HUB, como pré-requisito para obtenção do título de especialista em atenção básica.

Orientador (a): Rafael Mota Pinheiro

Brasília

2022

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente aos meus pais Maria Socorro da Silva Parreira e Miliano Fábio Morais Parreira que sempre me deram todo o suporte emocional para que eu pudesse prosperar

Aos profissionais residentes: Amanda Pinho, Andreia Correia, Anne Moura, Antônio Carvalho, Bruna Wazlawosky, Carolina Carvalho, Cyntia Ramos, Fernanda Demori, Ícara Martins, Jósnyra Brandão, Luana Gomes, Lucas Siqueira, Marcos Santos, Raquel Jacobina, Renata Melo, Taiana Silva, Virgílio Macedo e Vanessa Patrício cujo companheirismo e amizade tornaram os percalços da residência mais leves e o profissionalismo foi fonte diária de inspiração.

Às professoras do programa de residência multiprofissional em atenção básica Juliane Andrade, Rita Melão e Viviane Belini por todo o empenho e aprendizados fornecidos.

Ao coordenador do programa de residência multiprofissional em atenção básica, Rafael Pinheiro, pelo acolhimento e por me ensinar o valor de uma atenção primária à saúde fortalecida.

## RESUMO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura cujo objetivo foi realizar o levantamento na literatura nacional e internacional das evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso de medicamentos benzodiazepínicos na Atenção Primária à Saúde (APS) em comparação com outras intervenções para tratamento de insônia e ansiedade. Foi considerado como critério de inclusão: artigos originais publicados na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol que pautassem sobre o uso de benzodiazepínicos respeitando o marco temporal de 5 anos. Foi excluído da presente revisão pesquisas cujo resumo fugia do tema foco da pergunta norteadora, aquelas que discutiram recomendações não aplicáveis à APS, literatura cinza e pesquisas com resultados não contributivos para o objetivo. As bases de dados consultadas foram Pubmed, EMBASE e SCOPUS, o risco de viés foi avaliado a partir da ferramenta da colaboração Cochrane (para ensaios clínicos randomizados) e ROBIS (para revisões sistemáticas). Assim, foram incluídos 20 estudos na seleção final. As limitações do presente estudos incluem: apenas um revisor realizou a busca e extração nas bases de dados selecionadas, a qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentaram inconsistências, poucos estudos abordaram a comparação direta entre tratamentos. Os resultados indicam a existência de uma ampla gama de opções terapêuticas para o tratamento de insônia e ansiedade, alguns estudos sugerem que existe benefício na combinação de tratamentos, no entanto nenhum deles apresenta uma quantidade de estudos satisfatória para permitir análises conclusivas. As primeiras linhas de tratamento para ansiedade e insônia, seguem sendo antidepressivos e terapia cognitivo-comportamental, respectivamente.

Palavras chave: Benzodiazepinas, Benzodiazepines, Insônia, Insomnia, Ansiedade, Anxiety.

## **ELEMENTOS GRÁFICOS**

<b>QUADRO 1</b> .....	11
<b>QUADRO 2</b> .....	13
<b>QUADRO 3</b> .....	21
<b>QUADRO 4</b> .....	33
<b>QUADRO 5</b> .....	35
<b>QUADRO 6</b> .....	36
<b>QUADRO 7</b> .....	41
<b>FLUXOGRAMA 1</b> .....	19
<b>IMAGEM 1</b> .....	38
<b>GRÁFICO 1</b> .....	38

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. OBJETIVO .....</b>	<b>10</b>
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>10</b>
<b>4.1. Delineamento do estudo e escolha dos descritores de busca .....</b>	<b>10</b>
<b>4.2. Estratégia de busca .....</b>	<b>12</b>
<b>4.3. Critérios de elegibilidade dos artigos .....</b>	<b>13</b>
<b>4.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos .....</b>	<b>14</b>
4.4.1. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2) ....	14
4.4.2. Critical Appraisal Skills Programme (CASP) .....	16
<b>4.5. Avaliação do risco de viés .....</b>	<b>16</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>5.1. Descrição dos resultados da busca.....</b>	<b>17</b>
<b>5.2. Caracterização dos estudos incluídos.....</b>	<b>19</b>
<b>5.3. Resultados da avaliação da qualidade metodológica.....</b>	<b>32</b>
<b>5.4. Resultados da avaliação do risco de viés.....</b>	<b>37</b>
5.4.1. Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados .....	37
5.4.2. Avaliação do risco de viés em revisões sistemáticas.....	39
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>6.1. Terapia Cognitivo Comportamental .....</b>	<b>41</b>
<b>6.2. Antidepressivos .....</b>	<b>43</b>
<b>6.3. Melatonina .....</b>	<b>45</b>
<b>6.4. Práticas integrativas e complementares.....</b>	<b>45</b>
6.4.1. Homeopatia.....	45
6.4.2. Acupuntura .....	46
6.4.3. Fitoterapia.....	47
6.4.4. Outros medicamentos .....	48
<b>6.5. Limitações.....</b>	<b>49</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>49</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>54</b>
<b>9.1. Anexo 1: Ferramenta AMSTAR-2/2017 .....</b>	<b>54</b>
<b>9.2. Anexo 2: Ferramenta CASP adaptada para ensaios clínicos Randomizados</b>	<b>58</b>

<b>9.3. Anexo 3: Ferramenta CASP adaptada para estudos qualitativos observacionais .....</b>	<b>61</b>
<b>9.4. Anexo 4: Ferramenta ROBIS .....</b>	<b>66</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Atenção Primária à Saúde (APS) configura-se como terreno estratégico para a implementação de ações em saúde mental devido a sua proximidade do âmbito familiar e cultural dos indivíduos. Uma análise mais próxima, permite uma abordagem personalizada que leve em consideração as especificidades biopsicossociais dos usuários. As ações da APS devem ser resolutivas, cientificamente embasadas, com o norte ético de fortalecer a autonomia e a qualidade de vida, visando sempre reduzir as disparidades entre os subgrupos populacionais. No entanto, esta linha de cuidado apresenta inúmeras fragilidades e desafios que se originam em diferentes pontos da atenção, incluindo a prescrição de medicamentos. (STARFIELD, 2002; MIRANDA, 2018)

Os benzodiazepínicos são medicamentos amplamente utilizados na prática clínica devido a seus efeitos ansiolíticos, hipnóticos, miorrelaxantes e anticonvulsivantes. Em um estudo conduzido por Madruga et al., 2018, a prevalência de uso desses medicamentos no Brasil por um período anual e por toda a vida foi de 6,1% e 9,8% respectivamente. Apesar da alta prevalência de uso, não existem protocolos institucionais relacionados à prescrição e dispensação de benzodiazepínicos, isso abre margem para divergências nas práticas relacionadas ao seu uso nas unidades de saúde da família, sendo que a prescrição e uso abusivo desses medicamentos configuram uma realidade a ser modificada nos serviços de saúde. É necessário, portanto, considerar as opções terapêuticas disponíveis, envolvendo medidas farmacológicas e não farmacológicas. (MADRUGA *et al.*, 2018; SÁ; MOTTA, 2019; DE ALMEIDA LUZ *et al.*, 2014)

A despeito da recomendação da sua utilização por curtos períodos, ainda se observa com frequência considerável o uso irregular desses medicamentos. Seu uso prolongado – ultrapassando períodos de 4 a 6 semanas a depender da sua indicação clínica – pode levar a quadros de dependência, tolerância e síndrome de abstinência; ademais, os efeitos relacionados ao seu uso costumam se instalar e trazer consequências significativas para seus usuários, incluindo déficits cognitivos, fraqueza, aumento do risco de queda em idosos, náuseas, vômitos, dores abdominais, alterações de comportamento, entre outros. (JAHNSEN, 2013; PALHARES *et al.*, 2013)

No Brasil, a prescrição de benzodiazepínicos é feita majoritariamente no âmbito da APS. O uso desses medicamentos ocorre em um cenário onde vigora a ausência de gestão sobre este tema aliada a desarticulação das redes de atenção à saúde mental. Muitos profissionais das equipes de saúde da família carregam como herança do modelo



assistencialista tradicionais práticas que focam no tratamento de sintomas isolados, sem levar em consideração aspectos sistêmicos que compõem a individualidade de cada paciente e que seriam imprescindíveis para tratar de forma direta a causa dos problemas verificados. (CORREIA; GONDIM, 2014; FEGADOLLI *et al.*, 2019)

A insônia e os transtornos de ansiedade compõem uma ampla gama de patologias com caráter multifatorial e múltiplas abordagens possíveis. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso de benzodiazepínicos representa um problema complexo, pois não existe um acordo universal sobre suas indicações clínicas. Atualmente, esses medicamentos são utilizados para o tratamento de distúrbios emocionais, como ansiedade, reações relacionadas ao estresse, insônia associada a quadros de ansiedade e doenças neuromusculares. Apesar de sua eficácia e segurança bem delimitados, esses medicamentos são apenas parte do manejo clínico dos pacientes; como aponta Thibaut, 2017, a associação do tratamento farmacológico com psicoterapia, abordagens psico-comportamentais, terapia cognitivo-comportamental envolvem um maior benefício aos pacientes. (CUNNINGTON *et al.*, 2013; WHO, 1983)

A presente pesquisa, portanto, propõe-se a realizar uma revisão integrativa a fim de consultar na literatura nacional e internacional estudos sobre os efeitos da utilização de benzodiazepínicos em comparação com outras intervenções no tratamento de transtornos de ansiedade e insônia no contexto da atenção primária à saúde. Com isso, pretende-se instigar uma reflexão sobre a relação custo-benefício da utilização, muitas vezes indiscriminada, dessa classe de medicamentos e subsidiar a formulação posterior de recomendações e diretrizes para o uso responsável desses medicamentos.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Conforme aponta Moura *et al.*, 2016, mostra-se relevante a prevalência mundial e nacional de transtornos mentais diagnosticados na APS. As opções disponíveis nas unidades de saúde da família se limitam a benzodiazepínicos, mais especificamente ao diazepam e ao clonazepam. A farmacoterapia pode ser utilizada em situações agudas que requerem uma rápida remissão dos sintomas da insônia ou ansiedade. O formulário terapêutico nacional indica o diazepam para auxiliar na remissão dos sintomas da insônia primária, sendo recomendado em baixas doses com monitoramento do uso. Já o clonazepam não está recomendado para esses casos, mas sim como anticonvulsivante em crianças. (DE ALMEIDA LUZ *et al.*, 2014)

A despeito dessas recomendações e das evidências científicas atuais, o que se observa na prática clínica é o seu uso indiscriminado a nível sintomático, resultando muitas vezes na prescrição excessiva desses medicamentos. O Brasil é o terceiro maior consumidor mundial de benzodiazepínicos e o sexto maior produtor mundial dessas substâncias. O fluxo de trabalho das farmácias e das equipes de saúde da família no âmbito do SUS muitas vezes favorece o uso continuado desses medicamentos contrapondo sua eficácia controversa quando utilizados por períodos maiores de tempo. A dispensação muitas vezes é realizada de maneira não integrada com os demais serviços das unidades de saúde e as equipes promovem a renovação de receitas sem critérios firmes e por períodos indefinidos de tempo. Dessa forma, mudanças nas práticas cotidianas dos profissionais de saúde podem ser determinantes para promover transformações nessa realidade. (DE ALMEIDA LUZ *et al.*, 2014; LADER *et al.*, 1999; RIBEIRO, 2016)

Considerando este cenário, é de suma importância a compreensão das alternativas viáveis para o tratamento dessas comorbidades e, com isso, garantir um melhor prognóstico para pacientes afetados por essas patologias.

### **3. OBJETIVO**

Realizar o levantamento na literatura nacional e internacional das evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança do uso de medicamentos benzodiazepínicos na APS em comparação com outras intervenções para tratamento de insônia e ansiedade.

### **4. METODOLOGIA**

#### **4.1. Delineamento do estudo e escolha dos descritores de busca**

A presente pesquisa se trata de uma revisão integrativa da literatura. A sua condução foi pautada na metodologia proposta por Whitemore *et al.*, 2014 respeitando as etapas preconizadas para rigor metodológico, sendo estas: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca e seleção dos estudos primários; 3) extração de dados dos estudos; 4) avaliação crítica dos estudos incluídos na revisão; 5) síntese dos resultados da revisão e 6) apresentação do método.

A pergunta norteadora adotada foi: “Quais as evidências disponíveis na literatura sobre a utilização de benzodiazepínicos para tratamento de insônia e transtornos de ansiedade em comparação com outras intervenções no âmbito da Atenção Primária à Saúde? ”. Esta foi elaborada utilizando a estratégia PICO, acrônimo para *patient, intervention, comparison, outcomes*, servindo de base para a escolha dos descritores empregues na busca nas bases de dados selecionadas.

Dessa forma, os elementos da estratégia PICO foram escolhidos da seguinte forma P) pessoas portadoras de transtornos de ansiedade ou insônia; I) Medicamentos benzodiazepínicos; C) Nenhuma intervenção, psicoterapia, outros medicamentos, associação entre dois ou mais tratamentos, entre outros; O) Proporção de pacientes com mudanças positivas na qualidade de vida, melhora ou piora do quadro clínico de acordo com o tratamento realizado e custo-benefício conforme a duração do tratamento conforme demonstrado no Quadro 1.

#### QUADRO 1: Metodologia PICO e descritores utilizados

Metodologia	Variáveis	Tipo de descritor	Descritores selecionados
<b>P (população)</b>	Pacientes com insônia ou transtornos de ansiedade	DC	“Anxiety”; “Anxiety Disorders”; “Insomnia”; “Sleep initiation and maintenance disorder”
<b>I (intervenção)</b>	Medicamentos benzodiazepínicos	DC	“Benzodiazepines”
<b>C (comparação)</b>	Controles inativos (placebo) e controles ativos (psicoterapia, outros medicamentos, associação entre dois ou mais tratamentos, entre outros)	DC	“Comparative effectiveness research”; “Effectiveness”
		DNC	“Mixed Treatment Comparison”
<b>O (desfechos)</b>	Proporção de pacientes com mudanças positivas na qualidade de vida, melhora ou piora do quadro clínico de acordo com o tratamento realizado, custo-benefício conforme a duração do tratamento	DC	“Treatment Outcome”;

#### FONTE: Elaboração própria

A presente revisão foi estruturada e pensada conforme o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) abarcando os itens com

aplicabilidade para revisões integrativas da literatura. (MOHER *et al.*, 2011; LIBERATI *et al.*, 2009)

#### **4.2. Estratégia de busca**

Para a busca e seleção de artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed), Excerpta Medica Database (EMBASE) e Scopus. A busca nas bases de dados foi realizada utilizando descritores controlados extraídos do Medical Subject Headings (MeSH); a combinação de termos foi feita utilizando os operadores booleanos “AND” ou “OR”. Uma vez definidos os critérios de seleção das publicações, foi utilizado o gerenciador de referências *Zotero* a fim de armazenar e organizar os estudos, assim como excluir os artigos duplicados.

A busca nas bases de dados selecionadas foi realizada utilizando os descritores anteriormente selecionados pela estratégia PICO. Com o objetivo de ampliar o escopo da revisão, foi definida uma combinação de descritores controlados e não controlados, adaptados para cada fonte de dados, sendo estas descritas no Quadro 2. A definição dos descritores não controlados foi feita analisando a reincidência do descritor em questão em artigos previamente analisados que pautavam sobre o tema foco da pesquisa. Não foram aplicados limitadores quanto ao delineamento metodológico dos estudos nas bases de dados selecionadas.

**QUADRO 2: Metodologia de busca por base de dados e quantidade de artigos encontrados**

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia de busca</b>	<b>Quantidade de artigos</b>
<b>Pubmed</b>	"Anxiety" OR "Anxiety disorder" OR Insomnia OR "Sleep initiation and maintenance disorder" AND "Benzodiazepines" AND "Effectiveness" OR "Mixed Treatment Comparison" AND "Treatment Outcome" Restringir por Language: - portuguese  Filtros aplicados:  Idiomas inglês e espanhol  Marco temporal - 5 anos (2016-2021)	176
<b>SCOPUS</b>	"Anxiety" OR "Anxiety disorder" OR "Insomnia" OR "Sleep initiation and maintenance disorder" AND "Benzodiazepines" AND "Effectiveness" OR "Mixed Treatment Comparison" AND "Treatment Outcome"  Filtros aplicados:  Idiomas inglês  Marco temporal - 5 anos (2016-2021)	135
<b>Embase</b>	(Anxiety OR "Anxiety Disorder") OR ("Sleep Initiation and maintenance disorder" OR Insomnia) AND "Benzodiazepines" ("Effectiveness" OR "Mixed treatment comparison") AND "Treatment Outcome"  Filtros aplicados:  Marco temporal - 5 anos (2016-2021)	622
<b>Total</b>		933

**FONTE: Elaboração própria**

#### 4.3. Critérios de elegibilidade dos artigos

Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos originais publicados na íntegra nos idiomas português, inglês e espanhol que pautaram sobre o uso de benzodiazepínicos (seja abordando a comparação de tratamentos ou provendo indicações de uso desses medicamentos), respeitando o marco temporal de 5 anos - entre o ano de 2016 até 31 de dezembro de 2021. Excluíram-se da presente revisão: 1) pesquisas cujo

resumo fugia do tema foco da pergunta norteadora, 2) aquelas que discutiram recomendações aplicáveis apenas em outros níveis de atenção à saúde; 3) literatura cinza (teses e dissertações, anais de conferências, documentos governamentais, dados de censo, relatórios de pesquisa, entre outros) e 4) resultados não contributivos para o objetivo da pesquisa por abordar pessoas fora do público alvo do presente estudo. Nenhuma análise estatística foi empregada na presente revisão, uma vez que foi identificada grande heterogeneidade clínica e metodológica no teor das intervenções analisadas, tornando tal abordagem inapropriada.

A análise da adequabilidade dos artigos foi feita seguindo as seguintes etapas sequenciais: leitura dos títulos, leitura dos resumos, seleção dos artigos que se adequaram ao objetivo proposto e aos critérios de elegibilidade e leitura dos artigos selecionados na íntegra. Estes foram organizados conforme as seguintes informações: a) Identificação: nome do primeiro autor, ano de publicação, link DOI e título do artigo; b) Características metodológicas do estudo: objetivo, amostragem, benzodiazepínicos utilizados, metodologia empregada no estudo e principais resultados encontrados.

#### **4.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos após a leitura completa dos artigos selecionados foi realizada com apoio das listas de checagem do A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2, versão de 2017) para revisões sistemáticas e Critical Appraisal Skills Programme (CASP) para estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. (SHEA *et al.*, 2017; SINGH *et al.*, 2013)

Além dos instrumentos de análise supracitados, a confiabilidade dos resultados encontrados foi avaliada levando em consideração os parâmetros estatísticos utilizados nos respectivos estudos, bem como seus desenhos metodológicos. Fatores como as estratégias utilizadas para cegamento dos participantes do estudo, utilização de critérios objetivos para a definição do diagnóstico de ansiedade ou insônia, ferramentas validadas para avaliação dos resultados, dois ou mais revisores independentes no caso das revisões sistemáticas, entre outros aspectos foram pontuados para analisar a viabilidade dos resultados encontrados. Após a análise, foram definidas as frequências percentuais para os estudos analisados.

##### **4.4.1. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)**

O instrumento AMSTAR 2-2017 (Anexo 1) possui uma lista de verificação de 16 itens que podem ser pontuados como “sim”, “sim parcial” ou “não”. Existem 7 itens que são classificados como domínios críticos\*, cuja falta pode afetar a validade de uma revisão e suas conclusões. Na avaliação, os seguintes aspectos são pontuados:

1. Componentes PICO
2. Protocolo do estudo\*
3. Seleção de desenhos de estudo
4. Estratégia de busca abrangente\*
5. Seleção de artigos em duplas
6. Extração de dados em duplas
7. Lista de estudos excluídos e motivos\*
8. Detalhes do estudos incluídos
9. Avaliação do risco de viés dos estudos\*
10. Fontes de financiamento de cada estudo
11. Estudos com meta-análise usaram estatística apropriada\*
12. Estudos com meta-análise avaliaram impacto de risco de viés
13. Interpretação com consideração ao risco de viés em cada estudo\*
14. Explicação sobre heterogeneidade observada nos resultados
15. Estudos com meta-análise analisaram tamanho de amostra dos estudos\*
16. Conflitos de interesse em relação a financiamento

Não é recomendável que os itens individuais sejam combinados para a criação de uma pontuação geral, ao invés disso foi considerado o impacto potencial de cada item para a validade dos resultados encontrados. Dessa forma, ao final da avaliação, a confiança geral das revisões pode ser classificada como: a) Alta: Nenhuma fraqueza ou fraqueza não crítica (a revisão sistemática fornece um resumo preciso e abrangente dos resultados dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse); b) Moderado (mais de um ponto fraco não crítico) - quando a revisão sistemática apresenta mais de um ponto fraco, mas não há falhas críticas podendo fornecer um resumo preciso dos resultados disponíveis que foram incluídos na revisão; c) Baixo (uma falha crítica com ou sem pontos fracos não críticos) - a revisão tem uma falha crítica e pode não fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis que abordam a questão de interesse; e d) Criticamente baixo (mais de uma falha crítica com ou sem pontos fracos

não críticos) - nesse caso a revisão tem mais uma falha crítica e não deve ser considerada para fornecer um resumo preciso e abrangente dos resultados. (SHEA *et al.*, 2017)

#### 4.4.2. Critical Appraisal Skills Programme (CASP)

O CASP é uma ferramenta baseada em listas de verificação com 10 ou 12 itens (Anexo 2 e 3) utilizados para levantar os pontos fortes e limitações das metodologias de pesquisa de abordagem qualitativa. Na presente revisão, esta foi utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados. A lista de verificação da ferramenta CASP está dividida em 3 sessões, cada qual versa sobre os seguintes tópicos: (a) Validade dos resultados do estudo, (b) Quais os resultados encontrados e (c) Aplicabilidade dos resultados a nível local. Cada conjunto de itens pode ser respondido “Sim”, “Não” ou “Não consigo responder”. Os itens CASP auxiliam a ter uma visão geral dos estudos e da validade dos seus resultados, não fornecendo um escore de pontuação pré-definido.

#### 4.5. Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada com a ferramenta da colaboração Cochrane para Ensaios Clínicos randomizados. Esta contempla duas partes nas quais estão contidos 7 domínios: 1) geração da sequência aleatória; 2) ocultação da alocação; 3) cegamento de participantes e profissionais; 4) cegamento de avaliadores de desfecho; 5) desfechos incompletos; 6) relato de desfecho seletivo e 7) outras fontes de vieses. Cada um dos domínios pode ser classificado em três categorias: baixo risco de viés, alto risco de viés ou risco de viés incerto. Através dessa metodologia é possível avaliar fontes potenciais de vieses e as medidas que foram tomadas pelos respectivos autores para mitigar esses riscos como: a alocação aleatória dos participantes de pesquisa e o cegamento dos seus avaliadores. O software *Review Manage* (versão 5.4.1.) foi utilizado para a compilação dos resultados e geração dos gráficos para análise. (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013)

No caso de revisões sistemáticas foi empregada a ferramenta denominada *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS) – Anexo 4. Esta é composta por 3 fases: 1) Avaliação da relevância (opcional); 2) Identificação dos potenciais riscos de vieses durante o processo da revisão e 3) Avaliação do risco de viés geral. A fase 1, por se tratar de um item opcional foi suprimida da análise por envolver questões que já foram



explicitadas em outras etapas da presente revisão. A fase 2 é composta por quatro domínios que avaliam respectivamente: os critérios de elegibilidade dos estudos, identificação e seleção dos estudos, coleta de dados e avaliação do estudo, síntese e resultados. Após, seguimos para a fase 3, que compões a análise do risco de viés geral, onde são respondidas três perguntas finais. (WHITING *et al.*, 2015)

Cada domínio analisado na fase 2 apresenta cinco questões que podem ser respondidas como “Sim”, “Provavelmente sim”, “Provavelmente não”, “Não” ou “Sem informação”. A análise foi conduzida da seguinte forma, conforme recomendado pelos desenvolvedores da ferramenta: para que uma revisão fosse considerada de baixo risco de viés, todas as perguntas de cada domínio deveriam ter sido respondidas como “Sim” ou “Provavelmente sim”; se qualquer pergunta de sinalização fosse respondida como “Não” ou “Provavelmente não” isso indica que existe um alto risco de viés no domínio em questão. A fase final considera se a revisão sistemática como um todo está ou não em risco de viés, uma revisão só pode ser considerada com risco geral de viés baixo se as questões dessa fase forem respondidas positivamente. Mesmo se uma ou mais preocupações foram identificadas, mas a revisão considera adequadamente essas inconsistências ao interpretar seus resultados, a revisão ainda pode ser classificada como baixo risco de viés. (WHITING *et al.*, 2015)

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Descrição dos resultados da busca**

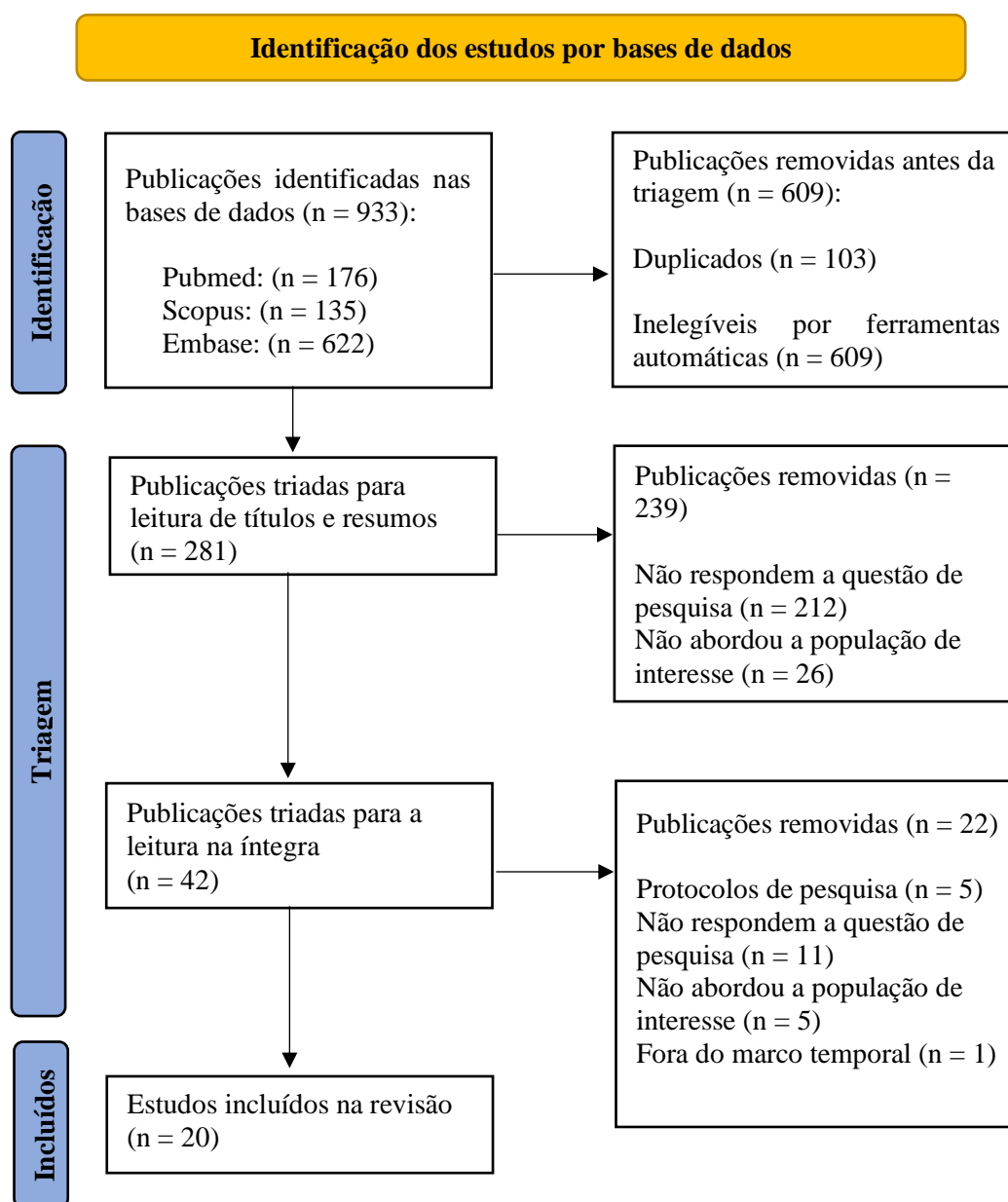
De acordo com a estratégia de busca e aplicação dos descritores selecionados, foram identificados 933 artigos em todas as bases de dados, dos quais 104 foram removidos por duplicidade e 609 foram removidos por ferramentas automáticas - aplicação dos filtros de ano, de publicação e idiomas. As 281 publicações restantes foram submetidas à leitura de títulos e resumos, das quais 240 foram removidas: 214 por não responderem à questão de pesquisa, abordando outros tratamentos e comorbidades; e 26 publicações que, apesar de pautarem sobre recomendações para o uso de benzodiazepínicos, não possuíam foco na população de interesse (pacientes com transtornos de ansiedade ou insônia).

Assim, das 42 publicações elegíveis para a leitura dos artigos na íntegra, 22 foram excluídas e 20 selecionadas para a presente revisão. Do total de estudos selecionados, três se tratam de ensaios clínicos randomizados (ECR) (AYABE *et al.*, 2018; GHAEI *et al.*,

2018; ROMERO-CERECERO *et al.*, 2019), dois estudos observacionais (DANNO *et al.*, 2018; PRADEEP *et al.*, 2020) e 15 revisões sistemáticas (CHIU *et al.*, 2021; EVERITT *et al.*, 2018; FENG *et al.*, 2020; GOMEZ *et al.*, 2018; KWON *et al.*, 2021; MORERA *et al.*, 2020; MCELROY *et al.*, 2021; NATALE *et al.*, 2019; NI *et al.*, 2016; OLTHUIS *et al.*, 2016; RIOS *et al.*, 2019; ROSNER *et al.*, 2018; SAMARA *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2017; WILT *et al.*, 2016) - das quais oito realizaram metanálises. Em nenhuma etapa foram identificadas publicações que se enquadraram como literatura cinza. Nenhuma fonte adicional de artigos foi consultada.

No total, 22 estudos foram excluídos após a etapa de leitura completa dos artigos selecionados. Os motivos da exclusão foram diversos e estes abrangeram: a publicação em questão não analisava os dados diretamente, pois se tratava de um protocolo de pesquisa (COTEUR *et al.*, 2020; CRESCENZO *et al.*, 2016; DENNIS; BROWN, 2017; DUJARDIN *et al.*, 2018; BREWSTER *et al.*, 2018); alguns dos estudos, mesmo após a triagem inicial, não responderam à questão de pesquisa (GALE *et al.*, 2019; SATO *et al.*, 2018; SATO *et al.*; 2019; SHAW *et al.*, 2019; SUZUKI *et al.*, 2021; SWEETMAN *et al.*, 2021; SWEETMAN *et al.*, 2020; TAKESHIMA *et al.*, 2021; MARTIN *et al.*, 2017; OLTHIUS *et al.*, 2016; NACCACHE; VORSPAN, 2018) ou não abordaram a população de interesse (HALL *et al.*, 2016; HANNA *et al.*, 2018; KASTER *et al.*, 2020; KWON *et al.*, 2018.; WOOD *et al.*, 2019). Um dos artigos se encontrava fora do marco temporal pré-estipulado (ZEUNG *et al.*, 2012).

## FLUXOGRAMA 1: Processo de busca e seleção dos artigos por base de dados



FONTE: Adaptado de LIBERATI *et al.*, 2009

### 5.2. Caracterização dos estudos incluídos

Do total de estudos incluídos na revisão, foram identificadas as seguintes linhas de análise: 1) comparação da eficácia e segurança entre métodos não farmacológicos, farmacoterapia convencional e/ou placebo (n = 9, 45%); 2) comparação da eficácia e segurança entre medicamentos benzodiazepínicos, não-benzodiazepínicos e/ou placebo

(n = 9, 45%); 3) estudos que, apesar de não proverem uma análise comparativa dos tratamentos utilizados, proviam recomendações para o uso responsável de benzodiazepínicos (n = 2, 10%). Os métodos não farmacológicos estudados iam desde terapias comportamentais, como terapia cognitivo-comportamental, higiene do sono e exercícios, como também terapias alternativas e complementares, tais como acupuntura, acupressão, Tai Chi, meditação, fitoterapia chinesa, entre outros. No que concerne às terapias farmacológicas abordadas, estas se resumiram a benzodiazepínicos, antidepressivos, compostos Z, melatonina e outros hipnóticos não benzodiazepínicos.

Dentre os estudos analisados, um total de 65% (n = 13) das publicações se debruçaram sobre insônia e 30% (n = 6) sobre ansiedade, um estudo (5%) avaliou as duas comorbidades em concomitância. Alguns estudos relataram condições subjacentes ao diagnóstico de interesse incluindo depressão (n = 2), doença renal crônica (n = 1) e doença do refluxo gastroesofágico (n = 1), os demais estudos analisaram a insônia ou ansiedade isoladamente. Nenhum limitador de gênero ou de origem étnica foi aplicado nas publicações analisadas. A faixa etária dos participantes variou entre a idade mínima de 3 anos e a máxima de 84 anos, a maioria dos estudos (55%, n = 11) analisou o efeito de benzodiazepínicos em adultos, seguido de idosos (n = 5, 25%), 10% dos estudos (n = 2) analisaram a população pediátrica e 10% (n = 2) foram mistos - abordaram tanto a população adulta quanto idosa.

Os estudos incluídos utilizaram critérios de diagnóstico variados: Manual Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM) - edição IV e V, Classificação Internacional de Doenças (CID-10), Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD) e Classificação Chinesa de Transtornos Mentais (CCMD). As ferramentas utilizadas para avaliação do efeito das intervenções sobre ansiedade ou insônia incluíram: Escala para Ansiedade de Hamilton (HAM-A); Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS); Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE); Índice de Gravidade da Insônia (ISI); Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI); Questionário de Avaliação Global do Sono; Histórico de Distúrbios do Sono; *Grooming Sleep Quality Scale* (GSQS); Questionário de Avaliação do Sono de Leeds (LSEQ); Escala de Insônia de Atenas (EIS); Escala de Sonolência de Epworth e Escala de Sonolência de Stanford. O Quadro 3 resume as principais características dos estudos incluídos na presente revisão.

**QUADRO 3: Descrição dos artigos selecionados**

<b>Autor/ano/link DOI</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Intervenção analisada</b>	<b>Controle</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Doença/condição subjacente</b>	<b>Resultados</b>
<b>Ayabe <i>et al.</i>, 2018 10.1016/j.sleep.2018.05.038</b>	Avaliar a eficácia da terapia cognitivo-comportamental complementar para insônia e redução de dose de agonistas GABA-A	Pacientes com insônia primária (n = 49)	Terapia Cognitivo-Comportamental	Diazepam, Flunitrazepam	≥20	ECR	–	A terapia cognitivo-comportamento melhorou os sintomas de insônia em pacientes que não respondiam à terapia com agonistas GABA-A. No entanto, nenhum efeito na taxa e redução foi verificado.
<b>Chiu <i>et al.</i>, 2021 10.1093/sleep/zsaa260</b>	Comparar a eficácia e segurança de vários hipnóticos para identificar os melhores tratamentos para insônia em idosos	Pacientes com insônia usuários de hipnóticos aprovados pela FDA (n = 5917 /24 artigos)	Flurazepam Quazepam Triazolam Estazolam Temazepam Zolpidem Zaleplon Eszopiclona Ramelteona Tasimelteon Doxepina	Placebo ou hipnóticos aprovados pela FDA	≥ 60	RMA	–	A eszopiclona e a doxepina em baixa dose é a terapia ideal para prolongar o tempo total de sono objetivo e subjetivo em comparação com o placebo. Zaleplon foi a terapia mais eficaz na redução da latência objetiva e subjetiva. Temazepam foi o melhor tratamento para vigília objetiva e subjetiva após o início do sono. Doxepina em baixa dose pareceu ser o tto mais eficaz para aumentar a eficiência objetiva do sono

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Danno <i>et al.</i>, 2018</b> <b>10.1055/s-0038-1636536</b>	Avaliar o manejo terapêutico e perfil sociodemográfico de pacientes que estejam em acompanhamento com clínico geral homeopata em comparação com clínico geral convencional	Pacientes com depressão e/ou ansiedade (n = 87)	Acompanhamento e dispensação com clínico geral homeopata e acompanhamento com clínico geral receitando o tratamento usual. Tratamentos não foram especificados	-	≥65	EO	Depressão	Os pacientes que consultaram um clínico geral homeopata relataram menor uso de drogas psicotrópicas, incluindo benzodiazepínicos
<b>Everitt <i>et al.</i>, 2018</b> <b>10.1002/14651858.CD010753.pub2</b>	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de antidepressivos para insônia em adultos	Pacientes com diagnóstico primário de insônia em uso de antidepressivo como monoterapia (n = 2806 / 23 artigos)	Fluoxetina Doxepina Trimipramina Trazodona Mianserina ...	Placebo Alprazolam Zopiclona Eszopiclona Zolpidem Zaleplon Outros antidepressivos	≥18	RS	-	Em comparação com o alprazolam, a paroxetina melhorou os parâmetros da qualidade, latência, despertares noturnos e eficiência do sono. No entanto, os seus efeitos para essa indicação, tolerabilidade e segurança ainda são incertos. Pode haver uma pequena melhora na qualidade do sono com o uso a curto prazo de doxepina e trazodona em baixas doses vs placebo.

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Feng <i>et al.</i>, 2020</b> <b>10.1155/2020/8071821</b>	Avaliar a eficácia clínica e segurança da terapia cognitivo-comportamento	Pacientes com insônia comórbida com depressão (n = 1756 / 17 artigos)	Terapia cognitivo-comportamental	Nenhum tratamento Estazolam Eszopiclona	≥18	RMA	Depressão	A terapia cognitivo-comportamental teve eficácia superior a nenhum tratamento para insônia e foi comparável aos hipnóticos tanto para insônia quanto para depressão. Esta demonstrou vantagens devido à sua natureza não invasiva. A qualidade da evidência variou de moderada a muito baixa, e o nível de recomendação foi baixo.
<b>Ghaeli <i>et al.</i>, 2018</b> <b>10.1177/1060028018776608</b>	Comparar os efeitos da melatonina e do oxazepam no manejo da ansiedade e insônia após intervenção coronária percutânea	Pacientes com ansiedade e/ou insônia submetidos a intervenção coronária percutânea	Melatonina	Oxazepam	≥18	ECR	Intervenção coronária percutânea	A melatonina mostrou uma vantagem significativa sobre o oxazepam na melhora da qualidade do sono. As comparações da eficácia de ambas as medicações na redução dos níveis de ansiedade ao considerar todos os itens do HAM-A, incluindo aqueles relacionados à doença cardiovascular, foram significativamente a favor da melatonina

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Gomez et al., 2018</b> <b>10.1080/14656566.2018.1472767</b>	Análise comparativa do efeito geral de ISRS e ISRN benzodiazepínicos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizado (TAG)	Pacientes com diagnóstico primário de transtorno de ansiedade generalizado (n =12655 participantes / 56 artigos)	Diazepam Alprazolam Lorazepam Mexazolam Bromazepam Adinazolam Duloxetina Venlafaxina Sertralina Escitalopram Paroxetina Vilazodona	Placebo	≥18	RMA	-	Benzodiazepínicos demonstraram tolerabilidade maior do que antidepressivos em relação aos efeitos adversos no TAG. A revisão conclui que estes são mais eficazes para reduzir os sintomas do TAG. O uso combinado desses dois medicamentos parece fornecer uma relação risco-benefício mais sólida.
<b>Kwon et al., 2021</b> <b>10.3389/fpsy.2020.608896</b>	Determinar a vantagem comparativa da eficácia e aceitabilidade das intervenções não farmacológicas para idosos com insônia	Idosos com diagnóstico de insônia (n = 2391/ 28 artigos)	Terapia cognitivo-comportamental Terapia comportamental Higiene do sono Meditação Exercícios Tai Chi Acupuntura Acupressão	Placebo Nenhum tratamento Benzodiazepínicos Melatonina Outros hipnóticos não benzodiazepínicos	≥60	RMA	-	Em termos de eficácia, em comparação com nenhum tratamento, foram observados benefícios superiores para acupuntura e acupuntura combinada com benzodiazepínicos, tratamento comportamental, benzodiazepínicos, benzodiazepínicos combinados com terapia cognitivo-comportamental terapia cognitivo-comportamental isolada. Tratamentos combinados foram geralmente superiores a outras monoterapias.



Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>McElroy et al., 2021</b> <b>10.18553/jmcip.2021.21011</b>	Comparar a eficácia e segurança do Lemborexant com outros tratamentos de insônia.	Pacientes diagnosticados com insônia primária com tratamento mínimo de uma semana (45 artigos)	Lemborexant	Placebo Suvorexant Zolpidem Zopiclone Eszopiclona Zaleplon Trazodona Flunitrazepam Estazolam Triazolam Temazepam Brotizolam Ramelteon	≥65	RMA	–	Não houve diferença de eficácia nas populações mais velhas e adultas. O perfil de segurança foi similar aos outros tto's)
<b>Morera-Fumero et al., 2020</b> <b>10.1016/j.drugalcdep.2020.107994</b>	Avaliar a eficácia da Melatonina e agonistas melatoninérgicos em melhorar as taxas de descontinuação de BZD.	Pacientes diagnosticados com insônia primária em utilização de Melatonina para interromper o uso de BZD (4 artigos)	Melatonina	Placebo	–	RS	–	A melatonina tem um lugar no arsenal médico para tratar a suspensão/redução do consumo de benzodiazepínicos em pacientes com insônia primária.

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Natale <i>et al.</i>, 2019 10.1002/14651858.CD012625.pub2</b>	Avaliar a eficácia e eventos adversos associados a intervenções destinadas a melhorar a qualidade do sono entre adultos e crianças com doença renal crônica (DRC)	Adultos e crianças com DRC (n = 3427/67 artigos)	Intervenção comportamental Intervenção para distúrbios respiratórios Exercício e outras intervenções complementares Otimização da terapia renal substitutiva Intervenções farmacológicas (BZD, não BZD, Antidepressivos, antagonistas do receptor da orexina)	-	54,3	RS	Doença renal crônica	Técnicas de relaxamento e exercícios tiveram efeitos incertos sobre os resultados do sono. A acupressão pode melhorar a latência e a duração do sono. Mais estudos são necessários para uma análise mais precisa.
<b>Ni <i>et al.</i>, 2016 10.1016/j.sleep.2015.08.012</b>	Avaliar a eficácia e segurança da fitoterapia chinesa para pessoas com insônia	Adultos e crianças com diagnóstico de insônia. (7886/76 artigos)	Fitoterapia chinesa	Placebo Diazepam Clonazepam Estazolam Alprazolam Zolpidem Zopiclona	15-84	RS	-	A fitoterapia chinesa quando usado em monoterapia ou em combinação com tto tradicional parece segura e pode melhorar o sono subjetivo.

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Pradeep et al., 2020</b> <b>10.1016/j.cegh.2020.02.022</b>	Investigar a relação dos sintomas relacionados a Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) e sintomas psicológicos e transtornos de ansiedade generalizada	Pacientes diagnosticados com DRGE e transtorno de ansiedade generalizada (n= 65)	Clonazepam Sertralina	-	18-69	EO	Doença do refluxo gastroesofágico	Houve melhoria significativa nos escores de qualidade de vida da DRGE após a administração de sertralina e benzodiazepínicos quando comparado com a pontuação da QVRS da DRGE antes da administração das drogas intervencionistas
<b>Olthuis et al., 2016</b> <b>10.1002/14651858.CD011565</b>	Avaliar os efeitos da TCC na Internet com suporte do terapeuta na remissão do diagnóstico de transtorno de ansiedade e na redução dos sintomas de ansiedade em adultos, em comparação com o controle da lista de espera, TCC não orientada ou TCC presencial.	Pacientes adultos com transtornos de ansiedade (n = 3214 / 38 artigos)	Terapia cognitivo-comportamental online com suporte do terapeuta	Terapia cognitivo-comportamental presencial	≥18	RS	-	A ICBT apoiada pelo terapeuta parece ser um tratamento eficaz para a ansiedade em adultos.

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Rios et al., 2019</b> <b>10.1186/s13643-019-1163-9</b>	Avaliar as evidências existentes sobre a eficácia clínica e a segurança do tratamento para insônia em adultos	Pacientes diagnosticados com transtornos de insônia agudos ou crônicos (n = 2.427 / 64 artigos)	Flurazepam Temazepam Triazolam Zolpidem Zopiclona Trazodona Terapia comportamental	Nenhum tratamento Placebo Outra intervenção elegível	≥18	RS	-	A TCC pode ser considerada uma terapia não-farmacológica eficaz de primeira linha para adultos com insônia. Tratamentos farmacológicos podem surgir como terapia suplementar de curto período. Foi encontrada evidência confiável sobre a eficácia de zolpidem, suvorexant, doxepina, melatonina e temazepam, triazolam e zopiclone. Nenhuma evidência foi encontrada relatando o tempo ideal de tratamento farmacológico.
<b>Romero-Cerecero et al., 2019</b> <b>10.1155/2019/1037036</b>	Comparar a eficácia terapêutica e a tolerabilidade de um extrato padronizado de Galfmina B com o Alprazolam	Pacientes ambulatoriais com ansiedade moderada ou grave de acordo com a escala HAM-A (n = 167)	Extrato padronizado de Galfmina-B	Alprazolam	>35	ECR	-	O extrato padronizado de Galfmina B apresenta eficácia terapêutica e segurança em pacientes com TAG. A eficácia clínica não demonstrou diferença significativa entre os grupos de tto. No entanto, o grupo experimental apresentou menos casos de sonolência diurna

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Rösner <i>et al.</i>, 2018</b> <b>10.1002/14651858.CD010703.pub2</b>	Avaliar a eficácia e segurança da eszopiclona para o tratamento de insônia	Pacientes diagnosticados com insônia (n = 4732 / 14 ECR's)	Eszopiclona	Zopiclona Zolpidem Zaleplon	≥18	ECR	–	Eszopiclona parece ser uma droga eficiente com efeitos moderados no início e na manutenção do sono, havendo pouca ou nenhuma evidência de dano se tomada como recomendado. Não foram encontrados estudos com controle ativo.
<b>Samara <i>et al.</i>, 2020</b> <b>10.1111/acps.13201</b>	Avaliar a eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade dos tratamentos disponíveis para insônia em idosos	Pacientes idosos diagnosticados com insônia (n = 6832 / 53 artigos)	Clormetiazol Loprazolam Nitrazepam Triazolam Zopiclona Diazepam Difenidramina Dozepina Emirtazapina Eszopiclona Melatonina Pormetazina Temazepam Zolpidem Acupressão Auriculoterapia	Placebo Controle ativo	>65	RMA	–	Vários benzodiazepínicos, antidepressivos e compostos Z tiveram melhor desempenho no tempo total de sono e na qualidade do sono. Evidências sobre terapias não farmacológicas indicam que acupressão e auriculoterapia e medidas comportamentais foram melhores que suas intervenções de controle. A heterogeneidade dos resultados dificultou a conexão entre os mesmos.

Autor/ano/link DOI	Objetivo	Amostra	Intervenção analisada	Controle	Idade (anos)	Metodologia	Doença/condição subjacente	Resultados
<b>Wang <i>et al.</i>, 2017 10.1001/jama pediatrics.2017.3036</b>	Avaliar a eficácia comparativa e eventos adversos da terapia cognitivo-comportamental e farmacoterapia em transtornos de ansiedade na infância	Crianças e adolescente com diagnóstico confirmado de transtorno de pânico, ansiedade social, fobias específicas, transtorno de ansiedade generalizada ou ansiedade de separação que receberam TCC, farmacoterapia ou combinação (n = 7719 / 115 estudos)	Terapia cognitivo-comportamental	Clonazepam Sertralina Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Atomoxetina Duloxetina Venlafaxina	3-16,1 (média 9,2)	RMA	–	TCC e ISRS's são efetivos para reduzir os sintomas de ansiedade infantil. BZD e antidepressivos tricíclicos não reduziram significativamente os sintomas de ansiedade.

<b>Wilt <i>et al.</i>, 2016 10.7326/M15- 1781</b>	Avaliar os benefícios, danos e eficácia comparativa de tratamentos farmacológicos para adultos com insônia	Adultos diagnosticados com insônia	Temazepam, Diazepam, Flurazepam, Clordiazepóxido Zolpidem Eszopiclona Suvorexant	Placebo Controle ativo	≥18	RMA	–	Eszopiclona, Zolpidem e Suvorexant podem melhorar os resultados globais de sono a curto prazo para adultos.
---	--	------------------------------------	--	---------------------------	-----	-----	---	---

Legenda: RS = Revisão sistemática, RMA = Revisão com Meta-análise, ECR = Ensaio Clínico Randomizado, EO = Estudo Observacional

**FONTE: Elaboração própria**

### 5.3. Resultados da avaliação da qualidade metodológica

Nenhum dos estudos incluídos contemplou plenamente todos os itens avaliados pela AMSTAR 2. Levando em consideração o processo de classificação baseado na identificação de domínios críticos nas revisões, apenas três foram classificadas como de alta confiabilidade metodológica. A maior parte das revisões foi classificada como de qualidade moderada ( $n = 5$ ) ou baixa ( $n = 4$ ); duas revisões foram classificadas como de qualidade metodológica criticamente baixa.

A inclusão de um protocolo de revisão (item 2) não foi um parâmetro comum a todas as publicações analisadas, apesar disso comumente as revisões relataram parâmetros explícitos para a busca e análise de dados. Para os estudos que deixaram bem delineados o seu método de análise, a resposta a esse parâmetro foi “parcialmente sim”, diferentemente daqueles que não proveram nenhum detalhamento sobre a busca nas bases de dados ou palavras-chave utilizadas.

A maior parte das publicações analisadas utilizou estratégias abrangentes de pesquisa para busca na literatura (item 4); critérios como a pesquisa na lista de referências bibliográficas dos estudos incluídos e consulta na literatura cinza quando relevante foram itens contemplados pela maioria dos estudos, no entanto poucos deles incluíram especialistas de conteúdo durante as suas análises. Sendo assim, a maior parte das revisões incluídas contemplaram apenas itens básicos da análise, classificadas como “parcialmente sim”.

Apenas um dos estudos não justificou as exclusões das suas análises (item 7), duas das publicações apenas forneceram a lista de estudos incluídos, sem o devido detalhamento, sendo classificadas como “parcialmente sim”. Apenas duas publicações não elaboraram o risco de viés dos estudos incluídos em suas análises (item 9). Dentre as meta-análises avaliadas, todas utilizaram métodos apropriados para a combinação estatística dos resultados (item 11), incluindo avaliação da heterogeneidade e técnica ponderada para combinação de resultados. No que se refere a avaliação de risco de viés (item 13), apenas uma das publicações analisadas não os consideraram na análise e avaliação dos resultados. Apenas dois estudos não realizaram investigação sobre o viés de publicação. Os resultados da análise com a ferramenta AMSTAR-2 estão sintetizados no Quadro 4.



**QUADRO 4: Resultado avaliação AMSTAR-2**

Identificação da revisão sistemática	Item AMSTAR-2																Confiança geral
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
<b>Chiu <i>et al.</i>, 2021</b>	S	S	N	PS	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderado
<b>Everitt <i>et al.</i>, 2018</b>	S	S	N	PS	N	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	Moderado
<b>Feng <i>et al.</i>, 2020</b>	S	S	N	S	S	S	PS	N	S	N	S	S	S	S	N	S	Baixo
<b>Gomez <i>et al.</i>, 2018</b>	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	Criticamente baixo
<b>Kwon <i>et al.</i>, 2021</b>	S	S	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderado
<b>McElroy <i>et al.</i>, 2021</b>	S	N	S	PS	S	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	N	Criticamente baixo
<b>Morera-Fumero <i>et al.</i>, 2020</b>	S	N	S	PS	S	S	S	S	N	S	NA	NA	S	N	NA	S	Criticamente baixo
<b>Natale <i>et al.</i>, 2019</b>	S	S	S	PS	S	S	S	S	S	S	NA	NA	S	S	NA	S	Alto
<b>Ni <i>et al.</i>, 2016</b>	S	S	OS	PS	S	S	PS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alto
<b>Olthuis <i>et al.</i>, 2016</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	Alto
<b>Rios <i>et al.</i>, 2019</b>	S	S	S	S	S	N	PS	S	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	Moderado
<b>Rosner <i>et al.</i>, 2018</b>	S	PS	S	PS	S	S	S	PS	S	S	S	S	N	S	S	S	Baixo
<b>Samara <i>et al.</i>, 2020</b>	S	PS	S	N	S	S	PS	PS	S	N	S	S	S	S	S	S	Baixo
<b>Wang <i>et al.</i>, 2017</b>	S	S	S	PS	S	S	N	S	S	N	S	N	S	N	S	S	Baixo
<b>Wilt <i>et al.</i>, 2016</b>	S	S	N	PS	S	N	S	S	S	N	NA	NA	S	S	NA	S	Moderado

**FONTE: Elaboração própria**

Em relação aos estudos observacionais incluídos, foi utilizada a ferramenta CASP para estudos qualitativos. Ambos os estudos apresentaram inconsistências metodológicas no que se refere à análise de dados e interpretação dos resultados. Suas características se encontram explanadas no Quadro 5. Os ensaios clínicos randomizados apresentaram inconsistências metodológicas, sendo que algumas delas podem comprometer a geração de resultados para os objetivos da presente revisão. Uma das referências selecionadas não relatou explicitamente nenhuma estratégia de cegamento, o que pode contribuir tanto para o aumento do risco de geração de vieses quanto impossibilitar a análise do quão efetiva foi a estratégia de randomização realizada; ademais, este estudo realizou uma amostragem limitada a ansiedade associada a um diagnóstico específico, fazendo com que a aplicabilidade dos resultados em outros contextos seja incerta. Dois dos estudos analisadas não realizaram análise estatística para definir o intervalo de confiança. O Quadro 6 resume as informações coletadas por meio da ferramenta CASP para ensaios clínicos randomizados.

**QUADRO 5: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais pela ferramenta CASP**

Identificação da publicação	Estudos observacionais										Considerações
	Itens CASP										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>Danno <i>et al.</i>, 2018</b>	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	O estudo não apresentou alguns dados importantes detalhados para a apresentação de seus resultados como, por exemplo, quais medicamentos homeopáticos foram utilizados durante o tratamento. Também não foi empenhada nenhuma análise adicional considerando o risco de viés dos próprios autores.
<b>Pradeep <i>et al.</i>, 2020</b>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	O estudo apresenta boa qualidade metodológica, os autores, no entanto, não discutem sobre a contribuição dos seus resultados para o que se tem definido até o momento para o tratamento da ansiedade ou se os apontamentos podem ser transferidos a outras populações.

**FONTE: Elaboração própria**

**QUADRO 6: Avaliação da qualidade metodológica de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta CASP**

Identificação da publicação	Ensaio Clínico Randomizado											Considerações	
	Itens CASP												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
<b>Ayabe <i>et al.</i>, 2018</b>	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	Devido à natureza das intervenções analisadas, não foi possível realizar o cegamento dos pacientes e clínicos. No entanto a revisão provê bons resultados a respeito da terapia cognitivo comportamental. O estudo não fornece conclusões definitivas a respeito do tratamento mais indicado.
<b>Ghaeli <i>et al.</i>, 2018</b>	S	S	S	?	S	S	S	N	S	S	S	S	Nenhuma estratégia de cegamento foi mencionada no estudo. Não foi relatado qual o intervalo de confiança. Os resultados da coleta de dados indicam resultados favoráveis no tratamento com melatonina, mas a amostragem faz um recorte muito específico, fazendo com que a aplicabilidade dos resultados em outros contextos seja incerta.
<b>Romero-Cerecero <i>et al.</i>, 2019</b>	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	N	Pacientes foram excluídos da análise após a randomização. Não foi relatado qual o intervalo de confiança. As análises feitas não foram conclusivas a favor de um tratamento ou outro. No geral o estudo apresenta qualidade metodológica razoável.

**FONTE: Elaboração própria**

## 5.4. Resultados da avaliação do risco de viés

### 5.4.1. Avaliação do risco de viés em ensaios clínicos randomizados

Os vieses potenciais encontrados nos ensaios clínicos randomizados através da ferramenta Cochrane foram: viés de seleção, de performance e de detecção. O viés de seleção pode ocorrer quando os grupos que são foco da análise apresentam diferenças originárias de outras fontes que não das intervenções analisadas, podendo influenciar a pesquisa como fatores de confusão. Os métodos utilizados para a geração de sequência aleatória podem contribuir de maneira direta para a minimização do risco de viés de seleção; estes métodos foram classificados como adequados em dois dos três ensaios clínicos, apenas um deles (GHAELI *et al.*, 2018) não descreveu nenhum procedimento para ocultar a alocação dos participantes entre os grupos de intervenção e controle. (CARVALHO *et al.*, 2013)

O viés de performance diz respeito ao cegamento dos participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi fornecida. Apenas um estudo atendeu aos critérios de cegamento desses dois grupos (ROMERO-CERECERO *et al.*, 2019), em um dos ensaios (AYABE *et al.*, 2018) não foi possível realizar o cegamento total desses grupos devido à natureza da intervenção analisada (terapia cognitivo comportamental); já o segundo estudo (GHAELI *et al.*, 2018) não contemplou esta etapa por seu desenho metodológico captar pacientes que já estavam em uso dos medicamentos alvos da pesquisa.

O terceiro tipo de viés encontrado, viés de detecção, pauta sobre o cegamento dos avaliadores de desfecho quanto a alocação de participantes dentro dos grupos do estudo. Este cegamento deve garantir que não haja nenhuma forma dos avaliadores identificarem a intervenção fornecida a cada participante. Apenas um ensaio clínico (AYABE *et al.*, 2018) realizou o cegamento adequado dos avaliadores de desfecho, realizando o ocultamento da sequência de alocação. Um dos estudos (GHAELI *et al.*, 2018) não mencionou nenhuma estratégia, deixando incerto se foi ou não feita a ocultação da alocação dos avaliadores em questão. O terceiro ensaio analisado (ROMERO-CERECERO *et al.*, 2019) realizou o cegamento apenas dos participantes dos estudos e dos especialistas que entraram em contato com os grupos. O resumo dos vieses encontrados encontra-se disposto no sumário do risco de vieses (Imagem 1) e no gráfico do risco de vieses (Gráfico 1).

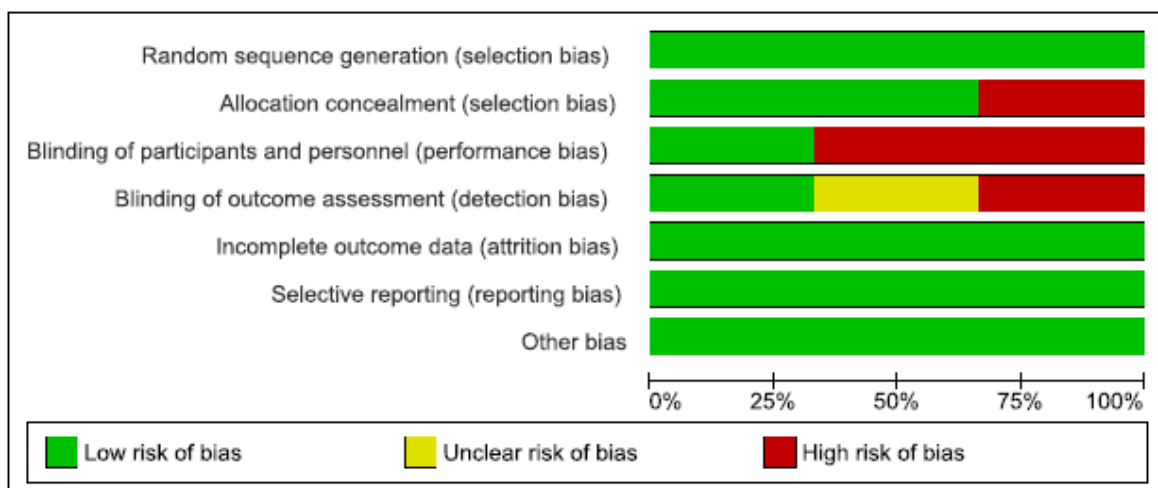
Em suma, nenhum dos vieses encontrados inviabiliza por completo os resultados das análises executadas. No entanto, a ferramenta Cochrane explicita a transparência dos métodos utilizados e provê subsídios para uma análise mais sensível e crítica dos resultados.

**IMAGEM 1:: Sumário do risco de vieses**

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ayabe et al. 2018	+	+	-	+	+	+	+
Ghaeli et al., 2018	+	-	-	?	+	+	+
Romero et al., 2019	+	+	+	-	+	+	+

**FONTE: Elaboração própria**

**GRÁFICO 1: Risco de vieses**



**FONTE: Elaboração própria**

#### 5.4.2. Avaliação do risco de viés em revisões sistemáticas

Os critérios de elegibilidade – domínio 1 – foram considerados de qualidade confiável quando os estudos definiam nitidamente os critérios de inclusão e exclusão dos artigos e estes eram apropriados a questão de pesquisa. Tal especificação visa garantir que os estudos foram incluídos de maneira consistente. Os estudos que realizam sua investigação com bases em protocolos ou documentos pré-concebidos apresentam menor risco de apresentarem viés nesse sentido (WHITING *et al.*, 2016). Apenas um dos estudos (MCELROY *et al.*, 2021) foi considerado com alto risco de viés neste domínio por apresentar ambiguidades em sua busca. Os estudos classificados como “Incertos” (MORERA-FUMERO *et al.*, 2020; RIOS *et al.*, 2019) apresentaram ambiguidades nesse processo cujo impacto nos resultados da revisão não foi discutido; em ambas as publicações, por exemplo, não foram incluídos ensaios clínicos randomizados em sua análise sem, no entanto, apresentar uma justificativa para a exclusão desses estudos.

A identificação e seleção de estudos – domínio 2 – foi considerada positiva quando as revisões incluíram uma variedade razoável de banco de dados na sua análise e consultaram outras fontes para identificação de artigos relevantes – por exemplo, a lista de referências dos estudos incluídos. Em um cenário ideal, conforme explicita Whiting *et al.*, 2016, a pesquisa é conduzida com a orientação de um especialista em informação treinado. Na avaliação das estratégias de busca definidas, foi avaliada sua adequabilidade em relação à escolha dos descritores e a razoabilidade das restrições em relação ao objetivo proposto. Apenas uma pesquisa (FENG *et al.*, 2020) possuiu alto risco de viés nessa etapa devido à falta de tentativas para minimizar os erros de seleção dos estudos; tal publicação também não detalhou o motivo das exclusões dos estudos e os que foram selecionados não respondem por completo a questão de pesquisa por seu baixo nível de recomendação. Das duas publicações classificados como de risco incerto (GOMEZ *et al.*, 2018; MCELROY *et al.*, 2021), o primeiro não determinou nenhum marco temporal não deixando evidente quais implicações que isso teria para a análise e o segundo não especificou quais os métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes.

A avaliação do estudo e da coleta de dados considerou se houve um planejamento prévio para sua execução e se esta foi executada de maneira rigorosa nos resultados. O viés nesse processo pode ser decorrente da natureza subjetiva das análises realizadas. Para a avaliação do risco de viés nessa etapa, foi considerado se houve tentativas para minimizar

os erros na seleção de estudos e a se foi feita uma análise contundente do risco de viés a partir de critérios apropriados. Os dois únicos estudos classificados como contendo alto risco nesse quesito (MCELROY *et al.*, 2021; MORERA-FUMERO *et al.*, 2020) foram assim definidos por não empenhar nenhuma avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos e incertezas sobre todas as publicações relevantes terem sido incluídas devido a estratégia de análise, respectivamente.

A síntese e resultados – domínio 4 – foi a que mais apresentou inconsistências que levaram a classificação de alto risco de viés ( $n = 9$ ). Apesar dos motivos serem variados, um deles atravessa a maioria das revisões analisadas ( $n = 6$ ), que consiste na qualidade metodológica incerta dos estudos incluídos em suas análises, fato que prejudica a robustez e aplicabilidade dos resultados da pesquisa e ressalta a incipiência da literatura acerca do tema. O segundo motivo mais frequente ( $n = 2$ ) nessa classificação foi a alta heterogeneidade dos estudos incluídos nas revisões. Os motivos de incertezas incluíram a falta de detalhamento sobre a exclusão das revisões na análise final ( $n = 2$ ).

Para as respostas das perguntas da fase final, foi considerada uma análise global das revisões e se suas inconsistências foram devidamente consideradas nos resultados. Isso explica o fato de algumas revisões que, apesar de terem demonstrado alto risco de viés em um ou mais domínios anteriores, seu risco geral foi considerado baixo. Os resultados da avaliação do risco de viés para os ensaios clínicos randomizados estão resumidos no Quadro 7.



**QUADRO 7: Resultados avaliação do risco de vieses de revisões sistemáticas**

Identificação da revisão	Fase 2				Fase 3
	CrITÉrios de elegibilidade dos estudos	Identificação e seleção dos estudos	Coleta de dados e avaliação do estudo	SÍntese e resultados	Risco geral de viés na revisão
<b>Chiu <i>et al.</i>, 2021</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
<b>Everitt <i>et al.</i>, 2018</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
<b>Feng <i>et al.</i>, 2020</b>	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo
<b>Gomez <i>et al.</i>, 2018</b>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
<b>Kwon <i>et al.</i>, 2021</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
<b>McElroy <i>et al.</i>, 2021</b>	Alto	Incerto	Alto	Alto	Alto
<b>Morera-Fumero <i>et al.</i>, 2020</b>	Incerto	Alto	Alto	Alto	Alto
<b>Natale <i>et al.</i>, 2019</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
<b>Ni <i>et al.</i>, 2016</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
<b>Olthuis <i>et al.</i>, 2016</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
<b>Rios <i>et al.</i>, 2019</b>	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto
<b>Rosner <i>et al.</i>, 2018</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
<b>Samara <i>et al.</i>, 2020</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Alto
<b>Wang <i>et al.</i>, 2017</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo
<b>Wilt <i>et al.</i>, 2016</b>	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo

**FONTE: Elaboração própria**

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1. Terapia Cognitivo Comportamental

Foi demonstrado que a terapia cognitivo-comportamental é um tratamento eficaz para a insônia. Ayabe *et al.*, 2018 em um ensaio clínico randomizado, observou uma melhora significativa nos sintomas medidos pelo Índice de Severidade da Insônia (ISI), com diminuição de 6,5 pontos em pacientes adultos submetidos a tal intervenção. Esse mesmo estudo, no entanto, não encontrou diferença significativa entre os grupos

analisados para avaliar se a terapia cognitivo-comportamental interfere nas taxas de descontinuação de benzodiazepínicos. Esses resultados podem ser explicados pelo curto período de intervenção – 10 semanas – enquanto outros estudos que analisaram a mesma variável demonstram bons resultados com períodos de acompanhamento superiores a três meses. Apesar disso a terapia combinada melhorou a disfunção diurna subjetiva e sintomas de insônia.

Outro ensaio clínico randomizado conduzido por Feng *et al.*, 2020 evidenciou que a terapia cognitivo-comportamental teve eficácia comparável a benzodiazepínicos (Estazolam) e não benzodiazepínicos (Zopiclona), demonstrando um perfil de segurança superior devido à natureza não invasiva dessa intervenção. Kwon *et al.*, 2021 explana em revisão sistemática uma melhoria considerável na pontuação do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) em idosos, com resultados estatisticamente superiores quando comparados a pacientes que foram submetidos a nenhum tratamento. Tal revisão também ressalta a superioridade da combinação da terapia cognitivo-comportamental com benzodiazepínicos em relação a qualquer um dos dois métodos utilizados de forma isolada na melhoria dos resultados da polissonografia medindo indicadores da insônia. Esta consideração, conquanto, não pondera sobre o risco da utilização desses medicamentos em idosos.

Em relação à ansiedade, escassas publicações abordaram diretamente a comparação entre drogas e outras intervenções. Apenas uma revisão sistemática, conduzida por Wang *et al.*, 2017, avaliou os efeitos da terapia cognitivo comportamental. O público de análise foram crianças com idade média de 9,2 anos. Nenhuma melhora significativa esteve associada à utilização de benzodiazepínicos, sendo que o efeito desses medicamentos sobre a ansiedade só foi apoiado por evidências insuficientes ou de baixa qualidade. Neste grupo, a terapia cognitivo-comportamental melhorou significativamente os sintomas primários de ansiedade quando comparada ao placebo, a nenhum tratamento ou antidepressivos (Sertralina e Imipramina), sendo mais eficaz em comparação com a fluoxetina.

Os resultados encontrados na presente revisão no que tange a terapia cognitivo comportamental estão de acordo com os dados presentes na literatura científica atual. Esta intervenção, por ser menos invasiva, oferece menos risco aos pacientes, melhorando também os resultados globais de quase todos os parâmetros do sono na população adulta em geral e em idosos. Haynes *et al.*, 2018. Straten *et al.*, 2018 e Trauer *et al.*, 2015 relatam efeitos significativos no índice de gravidade da insônia, eficiência do sono, qualidade do

sono de Pittsburgh, despertares após o início do sono, latência para início do sono, número de despertares noturnos e qualidade do sono, sendo que o menor efeito foi visto no tempo total de sono.

Banneyer *et al.*, 2018 ressalta que a terapia cognitivo-comportamental é uma intervenção bem estabelecida para a melhoria dos sintomas de transtornos de ansiedade em crianças com a existência de programas específicos para atender as necessidades desse grupo. Em adultos, Borza *et al.*, 2017 conta que a terapia cognitivo-comportamental é um tratamento bem estabelecido para auxiliar pacientes com transtorno de ansiedade generalizada, mas foram encontrados dados insuficientes na literatura científica para afirmar categoricamente a superioridade dessa terapia em comparação com outras intervenções.

A aplicabilidade da terapia cognitivo-comportamental no Sistema Único de Saúde (SUS) é alvo de extenso debate. A grande variabilidade regional da disponibilidade de recursos, número elevado da demanda, treinamento dos recursos humanos, tempo das sessões e questões relativas ao público alvo dessa intervenção caracterizam um desafio para aplicação à complexa realidade brasileira. Entretanto, a terapia-cognitivo comportamental se mostra como uma ferramenta valiosa devido a sua brevidade e objetividade e ressalta a indispensabilidade dos profissionais psicólogos compondo os diferentes níveis de atenção à saúde. (SILVA *et al.*, 2011)

Dessa forma, apesar da quantidade limitada de referências encontradas, é possível concluir que a terapia cognitivo-comportamental, seja nos seus componentes isolados ou em sua completude, contribui para a melhora do tratamento da insônia. Em relação a ansiedade, é de suma importância a realização de mais estudos comparando os tratamentos preconizados quanto à sua eficácia, aceitabilidade e segurança.

## **6.2. Antidepressivos**

Em relação aos antidepressivos utilizados para o tratamento de insônia, as evidências encontradas indicam que estes medicamentos podem promover alguma melhoria nos parâmetros como o tempo total de sono objetivo e subjetivo, que é o caso da Doxepina quando administrada em baixa como demonstrado por Chiu *et al.*, 2021. No entanto, devido à escassez de estudos encontrados, não é possível presumir sua eficácia comparativa com benzodiazepínicos ou mesmo determinar se estes configuram ou não uma opção para o tratamento desse transtorno.

Em contraste com alguns benzodiazepínicos como o Triazolam, por exemplo, os antidepressivos podem representar uma opção com um perfil mais ameno de efeitos adversos. Conforme pontua Everitt *et al.*, 2018, Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) – Paroxetina e Fluoxetina – e antidepressivos tricíclicos (ADT) – Trimipramina e Doxepina – podem promover melhorias significativas nas medidas subjetivas do sono, o que vai de encontro aos achados de Moraes *et al.*, 2011 e Liu *et al.*, 2017. Os ADT possivelmente são capazes de melhorar a eficiência do sono, aumentando o tempo de sono. Everitt *et al.*, 2018 também compara um ISRS (Paroxetina) com o Alprazolam, demonstrando que houve diferença significativa do PSQI em favor da Paroxetina; além disso esse antidepressivo apresentou vantagens no tempo médio para adormecer (64 minutos em comparação com 50 minutos no grupo Alprazolam) e na eficiência do sono (que melhorou em 40 pontos percentuais no grupo Paroxetina). O Alprazolam demonstrou vantagens em aumentar o tempo total de sono (aumento em 1,6 horas) e na redução no tempo total de despertares noturnos (0,8 horas contra 1,6 horas no grupo Paroxetina).

No tratamento de transtornos de ansiedade, alguns moduladores de receptores GABA-A são alternativas comprovadamente eficazes devido ao papel dessa classe de receptores na fisiopatologia de alguns tipos de ansiedade; resultados preliminares indicam uma resposta terapêutica aumentada quando a Eszopiclona é coadministrada com antidepressivos. Os moduladores desses receptores representam ainda uma vantagem sobre os benzodiazepínicos clássicos por risco diminuído de dependência e perfil ameno de sedação (MÖHLER, 2012). As evidências encontradas na presente revisão indicam que o tratamento com benzodiazepínicos pode ser uma estratégia mais efetiva para tratamento de transtorno de ansiedade generalizada do que alguns ISRS, como sinaliza Chiu *et al.*, 2018. As evidências encontradas contrapõem em parte os achados de SCHMITT *et al.*, 2005 que afirma que os antidepressivos seriam um tratamento razoável para pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. Chiu *et al.*, 2018 pontua que não minimiza adequação dos antidepressivos como tratamento dos transtornos de ansiedade generalizada, mas sugere que o uso combinado com benzodiazepínicos pode produzir a relação risco-benefício ideal dos medicamentos.

### **6.3. Melatonina**

Ghaeli *et al.*, 2018 mostra que a utilização da melatonina mostrou vantagens no manejo de ansiedade e insônia por oferecer uma alternativa mais segura, demonstrando vantagem significativa sobre o benzodiazepínico comparado (Oxazepam), sugerindo um perfil de eficácia, interação medicamentosa e efeitos adversos mais vantajosos. Devido aos seus efeitos sobre os parâmetros da insônia, a melatonina também tem sido comumente utilizada como tratamento durante a desintoxicação de benzodiazepínicos, como explicitado por Morera-Fumero *et al.*, 2020. Kwon *et al.*, ressalta melhora na pontuação total do PSQI com a melatonina em comparação com nenhum tratamento. Outros parâmetros como a latência para início do sono e qualidade do sono também demonstraram melhoria significativa com o uso de melatonina, como foi demonstrado por Rios *et al.*, 2019. Samara *et al.*, 2020 explana que pacientes em utilização de suplemento contendo melatonina aumentaram em 62 minutos o seu tempo total de sono quando comparado ao placebo, além de melhorar a qualidade do sono.

Apesar dos resultados promissores, as publicações analisando a melatonina em sua maioria não comparam diretamente seus efeitos com benzodiazepínicos ou outras intervenções, o que não permite levantar dados suficientes sobre seu uso em monoterapia a depender da indicação. Os dados sobre sua segurança e eficácia na melhoria dos parâmetros do sono vão de encontro com o que é explicitado por Low *et al.*, 2020, Abad *et al.*, 2018 e Xie *et al.*, 2017. Como levantado por Cardinalli *et al.*, 2012, a MLT também possui uma implicação clínica importante, pois para tratar distúrbios de sono em idosos parece ser um pré-requisito que a melatonina endógena esteja reduzida. Além disso, existe grande heterogeneidade dos estudos quanto às formulações, dose, tempo de administração e população estudada. (BRASIL, 2020)

### **6.4. Práticas integrativas e complementares**

#### **6.4.1. Homeopatia**

Apenas um dos estudos analisados (DANNO *et al.*, 2018) pautou sobre a homeopatia no tratamento de transtornos de ansiedade, não sendo avaliado nenhum tratamento homeopático específico, mas sim a condução do tratamento de pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) realizada por clínico geral convencional (alopático) e homeopático. Os resultados demonstraram que aqueles que consultaram com clínico homeopata

demonstraram mais propensão a ter melhora clínica mensurada por HADS após 12 meses. Sendo assim, Danno *et al.*, 2018 conclui que a homeopatia configura uma alternativa viável para o manejo clínico de idosos, especialmente para a redução do uso de psicotrópicos, que podem apresentar um perfil de eventos adversos mais controverso.

Em comparação com outros estudos, as evidências sobre os benefícios da homeopatia nos transtornos de ansiedade são limitadas e muitas vezes contraditórias entre si. No caso dessa se mostrar eficaz, é possível que a homeopatia tenha benefícios no que diz respeito ao seu perfil mais ameno de efeitos adversos e aceitabilidade por parte dos pacientes. Recomenda-se uma investigação mais aprofundada em torno deste tema. (PILKINGTON *et al.*, 2006; DAVIDSON, 2011). No tratamento da insônia, as evidências também são limitadas; em uma revisão sistemática conduzida por Cooper e Relton, 2009, nenhum ensaio clínico controlado demonstrou diferença estatisticamente significativa nos resultados entre os grupos em comparação com o placebo. (COOPER; RELTON, 2010)

#### 6.4.2. Acupuntura

Como demonstrado por Kwon *et al.*, 2021, a acupuntura isolada ou combinada com benzodiazepínicos demonstrou superioridade significativa em termos de eficácia em comparação com nenhum tratamento para insônia. Os resultados primários foram avaliados por meio da pontuação no PSQI e os secundários medidos através da polissonografia. A melhora da pontuação PSQI foi observada na acupuntura combinada com benzodiazepínicos, ficando atrás apenas da terapia cognitivo comportamental isolada e benzodiazepínicos combinados com terapia cognitivo-comportamental. Na avaliação da meta-análise, a acupuntura combinada com benzodiazepínicos demonstrou eficácia superior do que o tratamento isolado com benzodiazepínicos; a acupuntura associada ao relaxamento demonstrou eficácia superior ao relaxamento aplicado de maneira isolada. Os dados da polissonografia que pautam sobre a acupuntura demonstraram que este tratamento associado a educação do sono foi mais eficaz do que a educação do sono isolada e sem presença documentada de efeitos adversos. Os dados encontrados vão de acordo com outros ensaios clínicos randomizados que atestam o aumento da qualidade do sono em pacientes tratados com acupuntura na melhoria de parâmetros do sono (despertares noturnos e tempo total de sono) (YIN *et al.*, 2017). Outros estudos também endossam melhorias significativas na gravidade da insônia da terapia cognitivo-comportamental em comparação a acupuntura. (GARLAND *et al.*, 2019)

A utilização da acupuntura em transtornos de ansiedade apresenta poucas evidências concretas, a maior parte do material encontrado é composto por relatórios metodológicos pouco contundentes e falta de justificativa para a seleção dos pontos. Apesar disso, muitos artigos demonstram resultados estatisticamente significativos atribuíveis ao tratamento com acupuntura, demonstrando comparabilidade a terapia cognitivo-comportamental; esse panorama pode sinalizar uma possibilidade terapêutica valiosa, requerendo mais estudos com recomendações consistentes. (ERRIGTON-EVANS, 2012; GOYATÁ, 2016)

#### 6.4.3. Fitoterapia

Um dos estudos incluídos (ROMERO-CERECERO *et al.*, 2019) analisou os efeitos do extrato padronizado de galfimina-B em comparação com o alprazolam sobre a escala HAM-A de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. Os resultados demonstraram que o extrato demonstrou eficiência terapêutica sem apresentar diferença significativa com o alprazolam, mas apresentou menos casos de sonolência diurna. Em outros estudos realizados, foi verificado um perfil de segurança e eficácia promissor para esse fitoterápico e seus derivados puros mais ativos (galfimina A, galfimina B e galphimia Glauca), sendo que alguns demonstraram perfil de eficácia ansiolítica superior a alguns benzodiazepínicos – como o lorazepam. (HERRERA-ARELLANO *et al.*, 2012; HERRERA-RUIZ *et al.*, 2006)

Quanto ao tratamento da insônia, uma meta-análise incluída (NI *et al.*, 2016) analisou o efeito da fitoterapia chinesa quando combinada ou não com benzodiazepínicos em comparação com o placebo, benzodiazepínicos ou terapia cognitivo-comportamental. Nesse estudo, não foi encontrada diferença significativa entre o perfil de efeitos adversos em comparação com o placebo. De uma maneira geral, quando utilizado em monoterapia ou como adjuvante de terapias convencionais a fitoterapia chinesa parece segura e pode melhorar o sono subjetivo de pessoas com insônia. No entanto, devido a heterogeneidade dos dados encontrados, mais estudos são necessários. Outros estudos clínicos demonstraram espectro muito amplo de ervas que podem ser utilizadas no tratamento de insônia com resultados satisfatórios. (SINGH; ZHAO, 2017; NI *et al.* 2019)

#### 6.4.4. Outros medicamentos

Outros medicamentos cuja eficácia foi analisada para o tratamento da insônia incluíram: compostos Z (Zolpidem, Zaleplon) e ciclopirrolonas (Eszopiclona) e antagonistas dos receptores de hipocretina (lemborexant). De uma maneira geral, os compostos Z foram eficazes na melhoria de diferentes parâmetros para insônia, porém a depender das características do quadro apresentado, o seu perfil de eficácia deve ser considerado a depender de qual parâmetro está desbalanceado a fim de escolher a terapia que mais se adequa ao perfil de sintomas de um determinado indivíduo. zaleplon demonstrou eficácia considerável na redução da latência para início do sono quando comparado com placebo. Já o zolpidem demonstrou efeito significativo no aumento do tempo total do sono e diminuição dos despertares noturnos em relação ao placebo, porém apresentou eficácia inferior ao temazepam e eszopiclona nesta ordem. O parâmetro de latência para início do sono demonstrou melhora significativa para o zaleplon em comparação com o temazepam, zolpidem, eszopiclona, suvorexant e doxepina, respectivamente (CHIU *et al.*, 2020). Outra pesquisa incluída (ROSNER *et al.*, 2018) reforça a eficácia da Eszopiclona em comparação com o placebo na melhoria da latência para início do sono.

O lemborexant, conforme explica McElroy *et al.*, 2021 teve uma probabilidade de ser o melhor tratamento para três de quatro parâmetros que foram medidos objetivamente por polissonografia (tempo total de sono, latência para início do sono e eficácia do sono), ficando em segundo lugar (atrás do suvorexant) na melhoria do tempo acordado após início do sono em tratamentos inferiores que quatro semanas. A eszopiclona demonstrou eficácia considerável para melhoria do índice de severidade da insônia e latência para início do sono observada pelos pacientes. Estes achados demonstram a existência estatisticamente significativa entre o efeito e tratamento de populações mais velhas, com perfil de segurança semelhante entre os tratamentos. No entanto, é importante salientar que este estudo apresentou inconsistências metodológicas importantes que lançam incertezas frente aos resultados encontrados. Além disso, esse medicamento até o momento, não está disponível para a venda no Brasil, tornando seu acesso dificultado para a maioria da população.

Conforme demonstrado por Wilt *et al.*, a eszopiclona, zolpidem e suvorexant demonstraram melhores resultados globais e de sono a curto prazo em comparação com o placebo, embora a qualidade das evidências encontradas seja baixa. Para latência do



sono, outro estudo incluído (SAMARA *et al.*, 2020) indica o seguinte perfil de eficácia (do mais eficaz para o menos eficaz): diazepam, propiomazina, prometazina, doxepina, demazepam, clormetiazol, ralmeteon e suvorexant

### **6.5. Limitações**

As limitações do presente estudo incluem o fato de apenas um revisor ter feito a busca, seleção e extração dos estudos apresentados. Ademais, foi verificada uma quantidade limitada de artigos que compararam diretamente as intervenções analisadas, dificultando uma avaliação precisa sobre a eficácia e segurança comparativas dos tratamentos. Muitos dos estudos apresentaram inconsistências metodológicas importantes e risco de vieses que podem influenciar nos resultados da presente revisão. Outro fator limitante é que não foram identificadas publicações em âmbito nacional em um contexto mais próximo da realidade brasileira, sendo que alguns dos tratamentos analisados não estão disponíveis nacionalmente.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com os dados levantados pela presente revisão, existe uma ampla gama de tratamentos viáveis para o tratamento de insônia e ansiedade. Os benzodiazepínicos, apesar de muitas vezes serem utilizados de maneira pouco criteriosa e por longos períodos de tempo, devem ser usados com cautela e por períodos limitados a 4 semanas dependendo da indicação clínica. Muitas evidências incluídas na presente revisão sugerem que a terapia combinada de benzodiazepínicos com outros tratamentos é vantajosa em relação a aplicação isolada dessas terapias. A terapia cognitivo-comportamental segue sendo considerada como tratamento de primeira linha para o tratamento de insônia. É importante ressaltar, que os medicamentos padronizados no SUS incluem um arsenal limitado de benzodiazepínicos e que, portanto, dificultam o acesso da população a esquemas posológicos mais apropriados à sua indicação clínica.

Apesar das opções medicamentosas serem limitadas no âmbito do sistema único de saúde, reitera-se a importância do fortalecimento de práticas na APS que favoreçam o cuidado interprofissional. Os grupos de saúde nas unidades básicas, uma maior integração e articulação da rede de atenção à saúde mental, gerenciamento dos recursos a fim de favorecer as práticas de apoio matricial, bem como a ampliação das práticas alternativas

e complementares são recursos viáveis no cenário atual dos serviços de saúde. Assim, ferramentas já consideradas na estratégia de saúde da família podem aumentar a consistência das intervenções realizadas e sua capacidade resolutiva. (FEGADOLLI *et al.*, 2019)

Nesse contexto, evidencia-se a importância de uma abordagem centrada no paciente que leve em consideração seu contexto biopsicossocial. Essa abordagem pode ser uma das ferramentas essenciais para evitar o tratamento de sintomas isolados, muitas vezes de maneira pouco apropriada. Ressalta-se a importância e a urgência da condução de mais pesquisas a fim de fornecer mais informações sobre as opções terapêuticas disponíveis até o momento.

## 8. REFERÊNCIAS

ABAD, Vivien C.; GUILLEMINAULT, Christian. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management. *Drugs & aging*, v. 35, n. 9, p. 791-817, 2018.

BANNEYER, Kelly N. et al. Cognitive behavioral therapy for childhood anxiety disorders: a review of recent advances. **Current psychiatry reports**, v. 20, n. 8, p. 1-8, 2018.

BORZA, Lucas. Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 203, 2017.

CARDINALI, Daniel P. et al. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. **Journal of pineal research**, v. 52, n. 4, p. 365-375, 2012.

CARVALHO, A.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, v. 18, n. 1, p. 38-44, 2013.

COOPER, Katy L.; RELTON, Clare. Homeopathy for insomnia: a systematic review of research evidence. **Sleep medicine reviews**, v. 14, n. 5, p. 329-337, 2010.

CORREIA, Gabriela de Almeida Ricarte; GONDIM, Ana Paula Soares. Utilização de benzodiazepínicos e estratégias farmacêuticas em saúde mental. **Saúde em Debate**, v. 38, p. 393-398, 2014.

CUNNINGTON, David; JUNGE, Moira F.; FERNANDO, Antonio T. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. **Medical Journal of Australia**, v. 199, p. S36-S40, 2013.

BRASIL. ANVISA, AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA. Relatório Técnico. Análise de informações sobre segurança e eficácia da melatonina. **Gerência-Geral de Alimentos**. 2020.

DAVIDSON, Jonathan RT et al. Homeopathic treatments in psychiatry: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 72, n. 6, p. 0-0, 2011.

DE ALMEIDA LUZ, Rebecca Lustosa Silva et al. Uso de benzodiazepínicos na Estratégia Saúde da Família: um estudo qualitativo. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 2, p. 119-126, 2014.

ERRINGTON-EVANS, Nick. Acupuncture for anxiety. **CNS neuroscience & therapeutics**, v. 18, n. 4, p. 277-284, 2012.

FEGADOLLI, Claudia; VARELA, Niurka Maria Dupotey; CARLINI, Elisaldo Luis de Araújo. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no brasil e em cuba. *Cadernos de Saúde Pública*, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 1-11, 2019.

GOYATÁ, Sueli Leiko Takamatsu et al. Effects from acupuncture in treating anxiety: integrative review. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 69, p. 602-609, 2016.

HAYNES, James et al. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia. **Southern medical journal**, v. 111, n. 2, p. 75-80, 2018.

HERRERA-ARELLANO, Armando et al. Therapeutic effectiveness of Galphimia glauca vs. lorazepam in generalized anxiety disorder. A controlled 15-week clinical trial. **Planta medica**, v. 78, n. 14, p. 1529-1535, 2012.

HERRERA-RUIZ, M. et al. Anxiolytic and antidepressant-like activity of a standardized extract from Galphimia glauca. **Phytomedicine**, v. 13, n. 1-2, p. 23-28, 2006.

JANHSEN K; ROSER P; HOFFMANN K. The Problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances prescribing practice, epidemiology, and the treatment of withdrawal. **Dtsch Arztebl Int**. 2015.

LADER, Malcolm H. Limitations on the use of benzodiazepines in anxiety and insomnia: are they justified?. **European Neuropsychopharmacology**, v. 9, p. S399-S405, 1999.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Journal of clinical epidemiology**, v. 62, n. 10, p. e1-e34, 2009.

LOW, Tian Ling; CHOO, Faith Nadine; TAN, Shian Ming. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia—An umbrella review. **Journal of psychiatric research**, v. 121, p. 10-23, 2020.

MADRUGA, Clarice S. et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 41, p. 44-50, 2018.

MIRANDA, Lilian. Desafios para o cuidado integral: saúde mental na Atenção Primária em Saúde. **Trab. educ. saúde**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 2, p. 839-841, Aug. 2018.

MOHER, David et al. PRISMA statement. *Epidemiology*, v. 22, n. 1, p. 128, 2011.

MÖHLER, Hanns. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 42-53, 2012.

NI, Xiaojia et al. Traditional use of Chinese herbal medicine for insomnia and priorities setting of future clinical research. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 25, n. 1, p. 8-15, 2019.

PALHARES H et al. *Abuso e Dependência de Benzodiazepínicos*. São Paulo: Associação Médica Brasileira, 2013.

PILKINGTON, Karen et al. Homeopathy for anxiety and anxiety disorders: a systematic review of the research. **Homeopathy**, v. 95, n. 03, p. 151-162, 2006.

SCHMITT, Ricardo et al. The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 27, n. 1, p. 18-24, 2005.

SILVA, Shirley de Souza; PEREIRA, Reginete Cavalcanti; AQUINO, Thiago Antônio Avellar de. A Terapia cognitivo-comportamental no ambulatório público: possibilidades e desafios. **Rev. bras.ter. cogn.**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 44-49, jun. 2011.

SHEA, Beverley J. et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PloS one*, v. 2, n. 12, p. e1350, 2007.

SINGH, Amrinder; ZHAO, Kaicun. Treatment of insomnia with traditional Chinese herbal medicine. **International review of neurobiology**, v. 135, p. 97-115, 2017.

- STARFIELD, Barbara et al. Atenção primária: equilíbrio entre necessidades de saúde, serviços e tecnologia. 2006.
- THIBAUT, Florence. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 19, n. 2, p. 87, 2017.
- TRAUER, James M. et al. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. ***Annals of internal medicine***, v. 163, n. 3, p. 191-204, 2015.
- WHITING, Penny et al. ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of clinical epidemiology*, v. 69, p. 225-234, 2016.
- WHITTEMORE, Robin et al. Methods for knowledge synthesis: an overview. *Heart & Lung*, v. 43, n. 5, p. 453-461, 2014.
- WHO Review Group. "Use and abuse of benzodiazepines." *Bulletin of the World Health Organization* vol. 61,4 (1983): 551-62.
- VAN STRATEN, Annemieke et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. ***Sleep medicine reviews***, v. 38, p. 3-16, 2018.
- XIE, Zizhen et al. A review of sleep disorders and melatonin. ***Neurological research***, v. 39, n. 6, p. 559-565, 2017.
- YIN, Xuan et al. Efficacy and safety of acupuncture treatment on primary insomnia: a randomized controlled trial. ***Sleep medicine***, v. 37, p. 193-200, 2017.

## **9. ANEXOS**

### **9.1. Anexo 1: Ferramenta AMSTAR-2/2017**

<b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>		
For Yes:	Optional (recommended)	
<input type="checkbox"/> <u>P</u> opulation	<input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> <u>I</u> ntervention		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> <u>C</u> omparator group		
<input type="checkbox"/> <u>O</u> utcome		
<b>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b>		
For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:	For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:	
<input type="checkbox"/> review question(s)	<input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> a search strategy	<input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria	<input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> a risk of bias assessment		
<b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b>		
For Yes, the review should satisfy ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i>		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including only NRSI</i>		<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>		
<b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>		
For Partial Yes (all the following):	For Yes, should also have (all the following):	
<input type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)	<input type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy	<input type="checkbox"/> searched trial/study registries	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)	<input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field	<input type="checkbox"/> No
	<input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature	
	<input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review	
<b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include		<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer.		<input type="checkbox"/> No

<b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b>		
For Yes, either ONE of the following:		
<input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.		
<b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b>		
For Partial Yes:	For Yes, must also have:	
<input type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review	<input type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No
<b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b>		
For Partial Yes (ALL the following):	For Yes, should also have ALL the following:	
<input type="checkbox"/> described populations	<input type="checkbox"/> described population in detail	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> described interventions	<input type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> Partial Yes
<input type="checkbox"/> described comparators	<input type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> described outcomes	<input type="checkbox"/> described study's setting	
<input type="checkbox"/> described research designs	<input type="checkbox"/> timeframe for follow-up	
<b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b>		
<b>RCTs</b>		
For Partial Yes, must have assessed RoB from	For Yes, must also have assessed RoB from:	
<input type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only NRSI
<b>NRSI</b>		
For Partial Yes, must have assessed RoB:	For Yes, must also have assessed RoB:	
<input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>	<input type="checkbox"/> Yes
<input type="checkbox"/> from selection bias	<input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome	<input type="checkbox"/> Partial Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Includes only RCTs
<b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b>		
For Yes		
<input type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies		<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No



<p><b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b></p>	
<p><b>RCTs</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.</p> <p><input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p><b>For NRSI</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis</p> <p><input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present</p> <p><input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available</p> <p><input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p><b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect.</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p><b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs</p> <p><input type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results</p> <p><input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>
<p><b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted</p>
<p><b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b></p>	
<p>For Yes:</p>	
<p><input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR</p> <p><input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest</p>	<p><input type="checkbox"/> Yes</p> <p><input type="checkbox"/> No</p>

## 9.2. Anexo 2: Ferramenta CASP adaptada para ensaios clínicos Randomizados

Section A: Is the basic study design valid for a randomised controlled trial?			
<p><b>1. Did the study address a clearly focused research question?</b>  <i>CONSIDER:</i>            Was the study designed to assess the outcomes of an intervention?            Is the research question 'focused' in terms of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population studied</li> <li>• Intervention given</li> <li>• Comparator chosen</li> <li>• Outcomes measured?</li> </ul>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
<p><b>2. Was the assignment of participants to interventions randomised?</b>  <i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• How was randomisation carried out? Was the method appropriate?</li> <li>• Was randomisation sufficient to eliminate systematic bias?</li> <li>• Was the allocation sequence concealed from investigators and participants?</li> </ul>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
<p><b>3. Were all participants who entered the study accounted for at its conclusion?</b>  <i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Were losses to follow-up and exclusions after randomisation accounted for?</li> <li>• Were participants analysed in the study groups to which they were randomised (intention-to-treat analysis)?</li> <li>• Was the study stopped early? If so, what was the reason?</li> </ul>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
Section B: Was the study methodologically sound?			
<p><b>4.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Were the participants 'blind' to intervention they were given?</li> <li>• Were the investigators 'blind' to the intervention they were giving to participants?</li> <li>• Were the people assessing/analysing outcome/s 'blinded'?</li> </ul>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>
<p><b>5. Were the study groups similar at the start of the randomised controlled trial?</b>  <i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Were the baseline characteristics of each study group (e.g. age, sex, socio-economic group) clearly set out?</li> <li>• Were there any differences between the study groups that could affect the outcome/s?</li> </ul>	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Can't tell <input type="checkbox"/>

<p>6. <b>Apart from the experimental intervention, did each study group receive the same level of care (that is, were they treated equally)?</b></p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Was there a clearly defined study protocol?</li> <li>• If any additional interventions were given (e.g. tests or treatments), were they similar between the study groups?</li> <li>• Were the follow-up intervals the same for each study group?</li> </ul>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>
---	---

**Section C: What are the results?**

<p>7. <b>Were the effects of intervention reported comprehensively?</b></p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Was a power calculation undertaken?</li> <li>• What outcomes were measured, and were they clearly specified?</li> <li>• How were the results expressed? For binary outcomes, were relative and absolute effects reported?</li> <li>• Were the results reported for each outcome in each study group at each follow-up interval?</li> <li>• Was there any missing or incomplete data?</li> <li>• Was there differential drop-out between the study groups that could affect the results?</li> <li>• Were potential sources of bias identified?</li> <li>• Which statistical tests were used?</li> <li>• Were <i>p</i> values reported?</li> </ul>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>
<p>8. <b>Was the precision of the estimate of the intervention or treatment effect reported?</b></p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Were confidence intervals (CIs) reported?</li> </ul>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>
<p>9. <b>Do the benefits of the experimental intervention outweigh the harms and costs?</b></p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• What was the size of the intervention or treatment effect?</li> <li>• Were harms or unintended effects reported for each study group?</li> <li>• Was a cost-effectiveness analysis undertaken? (Cost-effectiveness analysis allows a comparison to be made between different interventions used in the care of the same condition or problem.)</li> </ul>	<p>Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell <input type="checkbox"/></p>

**Section D: Will the results help locally?**

<p><b>10. Can the results be applied to your local population/in your context?</b></p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Are the study participants similar to the people in your care?</li> <li>• Would any differences between your population and the study participants alter the outcomes reported in the study?</li> <li>• Are the outcomes important to your population?</li> <li>• Are there any outcomes you would have wanted information on that have not been studied or reported?</li> <li>• Are there any limitations of the study that would affect your decision?</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Yes                  No                  Can't tell</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/>                  <input type="checkbox"/>                  <input type="checkbox"/></p>
<p><b>11. Would the experimental intervention provide greater value to the people in your care than any of the existing interventions?</b></p> <p><i>CONSIDER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• What resources are needed to introduce this intervention taking into account time, finances, and skills development or training needs?</li> <li>• Are you able to disinvest resources in one or more existing interventions in order to be able to re-invest in the new intervention?</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Yes                  No                  Can't tell</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/>                  <input type="checkbox"/>                  <input type="checkbox"/></p>

**APPRAISAL SUMMARY:** Record key points from your critical appraisal in this box. What is your conclusion about the paper? Would you use it to change your practice or to recommend changes to care/interventions used by your organisation? Could you judiciously implement this intervention without delay?

### 9.3. Anexo 3: Ferramenta CASP adaptada para estudos qualitativos observacionais

Paper for appraisal and reference: \_\_\_\_\_

#### Section A: Are the results valid?

1. Was there a clear statement of the aims of the research?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- what was the goal of the research
  - why it was thought important
  - its relevance

Comments: \_\_\_\_\_

2. Is a qualitative methodology appropriate?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- if the research seeks to interpret or illuminate the actions and/or subjective experiences of research participants
  - Is qualitative research the right methodology for addressing the research goal

Comments: \_\_\_\_\_

#### Is it worth continuing?

3. Was the research design appropriate to address the aims of the research?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- if the researcher has justified the research design (e.g. have they discussed how they decided which method to use)

Comments: \_\_\_\_\_

4. Was the recruitment strategy appropriate to the aims of the research?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- If the researcher has explained how the participants were selected
- If they explained why the participants they selected were the most appropriate to provide access to the type of knowledge sought by the study
- If there are any discussions around recruitment (e.g. why some people chose not to take part)

Comments:	<input type="text"/>
-----------	----------------------

5. Was the data collected in a way that addressed the research issue?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- If the setting for the data collection was justified
- If it is clear how data were collected (e.g. focus group, semi-structured interview etc.)
- If the researcher has justified the methods chosen
  - If the researcher has made the methods explicit (e.g. for interview method, is there an indication of how interviews are conducted, or did they use a topic guide)
  - If methods were modified during the study. If so, has the researcher explained how and why
  - If the form of data is clear (e.g. tape recordings, video material, notes etc.)
    - If the researcher has discussed saturation of data

Comments:	<input type="text"/>
-----------	----------------------

8. Was the data analysis sufficiently rigorous?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider
- If there is an in-depth description of the analysis process
  - If thematic analysis is used. If so, is it clear how the categories/themes were derived from the data
  - Whether the researcher explains how the data presented were selected from the original sample to demonstrate the analysis process
  - If sufficient data are presented to support the findings
    - To what extent contradictory data are taken into account
  - Whether the researcher critically examined their own role, potential bias and influence during analysis and selection of data for presentation

Comments:

--	--

9. Is there a clear statement of findings?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

- HINT: Consider whether
- If the findings are explicit
  - If there is adequate discussion of the evidence both for and against the researcher's arguments
  - If the researcher has discussed the credibility of their findings (e.g. triangulation, respondent validation, more than one analyst)
  - If the findings are discussed in relation to the original research question

Comments:

--	--

Section C: Will the results help locally?

10. How valuable is the research?

HINT: Consider

- If the researcher discusses the contribution the study makes to existing knowledge or understanding (e.g. do they consider the findings in relation to current practice or policy, or relevant research-based literature
- If they identify new areas where research is necessary
- If the researchers have discussed whether or how the findings can be transferred to other populations or considered other ways the research may be used

Comments:



6. Has the relationship between researcher and participants been adequately considered?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- If the researcher critically examined their own role, potential bias and influence during (a) formulation of the research questions (b) data collection, including sample recruitment and choice of location
- How the researcher responded to events during the study and whether they considered the implications of any changes in the research design

Comments:

Section B: What are the results?

7. Have ethical issues been taken into consideration?

Yes	<input type="checkbox"/>
Can't Tell	<input type="checkbox"/>
No	<input type="checkbox"/>

HINT: Consider

- If there are sufficient details of how the research was explained to participants for the reader to assess whether ethical standards were maintained
- If the researcher has discussed issues raised by the study (e.g. issues around informed consent or confidentiality or how they have handled the effects of the study on the participants during and after the study)
- If approval has been sought from the ethics committee

Comments:

## 9.4. Anexo 4: Ferramenta ROBIS

### Phase 2: Identifying concerns with the review process

<b>DOMAIN 1: STUDY ELIGIBILITY CRITERIA</b>	
Describe the study eligibility criteria, any restrictions on eligibility and whether there was evidence that objectives and eligibility criteria were pre-specified:	
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y/PY/PN/N/NI
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	Y/PY/PN/N/NI
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	Y/PY/PN/N/NI
1.4 Were any restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate (e.g. date, sample size, study quality, outcomes measured)?	Y/PY/PN/N/NI
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate (e.g. publication status or format, language, availability of data)?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 2: IDENTIFICATION AND SELECTION OF STUDIES</b>	
Describe methods of study identification and selection (e.g. number of reviewers involved):	
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y/PY/PN/N/NI
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	Y/PY/PN/N/NI
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y/PY/PN/N/NI
2.5 Were efforts made to minimise error in selection of studies?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to identify and/or select studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 3: DATA COLLECTION AND STUDY APPRAISAL</b>	
Describe methods of data collection, what data were extracted from studies or collected through other means, how risk of bias was assessed (e.g. number of reviewers involved) and the tool used to assess risk of bias:	
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y/PY/PN/N/NI
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y/PY/PN/N/NI
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y/PY/PN/N/NI
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

<b>DOMAIN 4: SYNTHESIS AND FINDINGS</b>	
Describe synthesis methods:	
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	Y/PY/PN/N/NI
4.2 Were all pre-defined analyses reported or departures explained?	Y/PY/PN/N/NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	Y/PY/PN/N/NI
4.4 Was between-study variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
4.5 Were the findings robust, e.g. as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	Y/PY/PN/N/NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	Y/PY/PN/N/NI
Concerns regarding the synthesis and findings	LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for concern:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION

### Phase 3: Judging risk of bias

Summarize the concerns identified during the Phase 2 assessment:

Domain	Concern	Rationale for concern
1. Concerns regarding specification of study eligibility criteria		
2. Concerns regarding methods used to identify and/or select studies		
3. Concerns regarding methods used to collect data and appraise studies		
4. Concerns regarding the synthesis and findings		

<b>RISK OF BIAS IN THE REVIEW</b>	
Describe whether conclusions were supported by the evidence:	
A. Did the interpretation of findings address all of the concerns identified in Domains 1 to 4?	Y/PY/PN/N/NI
B. Was the relevance of identified studies to the review's research question appropriately considered?	Y/PY/PN/N/NI
C. Did the reviewers avoid emphasizing results on the basis of their statistical significance?	Y/PY/PN/N/NI
Risk of bias in the review	RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR
Rationale for risk:	

Y=YES, PY=PROBABLY YES, PN=PROBABLY NO, N=NO, NI=NO INFORMATION