

USO TERAPÊUTICO PRECOCE DO ÁCIDO TRANEXÂMICO NA HEMORRAGIA PÓS-PARTO: IMPACTO SOBRE MORTALIDADE MATERNA POR SANGRAMENTO

EARLY THERAPEUTIC USE OF TRANEXAMIC ACID IN POSTPARTUM HEMORRHAGE: IMPACT ON BLEEDING- RELATED MATERNAL MORTALITY

ricardorodriguesroj@gmail.com

RICARDO RODRIGUES DE OLIVEIRA JUNIOR

Acadêmico de Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

KAYKY QUEIROZ

Acadêmico de Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

ANTONIO MATHEUS MOURA SANT'ANNA SOUZA

Acadêmico de Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

HEMILY PAOLA DE OLIVEIRA SCANDIANI

Acadêmica de Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

GIULIA MARTINAZZO ZIGIOTTO

Acadêmica de Medicina pela Faculdade Assis Gurgacz (FAG)

LUANA ARAÚJO IURCKEVICZ

Acadêmica de Medicina pela Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT)

RESUMO

Objetivo: Analisar o uso terapêutico precoce do ácido tranexâmico na hemorragia pós-parto, com foco na redução da mortalidade materna por sangramento. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura com estratégia de busca sistematizada na base PubMed, utilizando descritores relacionados a hemorragia pós-parto, ácido tranexâmico, mortalidade materna e ensaios clínicos. Foram incluídos artigos disponíveis em texto completo gratuito, priorizando estudos sobre uso terapêutico em hemorragia pós-parto diagnosticada. Estudos exclusivamente profiláticos, não obstétricos ou sem relação direta com mortalidade por sangramento foram excluídos da análise principal. **Resultados e Discussão:** A literatura analisada indica que o ácido tranexâmico apresenta maior benefício quando administrado precocemente em mulheres com hemorragia pós-parto já estabelecida. Os achados do WOMAN Trial e de revisões recentes sugerem redução da

morte materna por sangramento, especialmente quando o fármaco é administrado em até 3 horas após o parto. Estudos sobre pacotes de cuidado, como o E-MOTIVE, reforçam a importância da detecção precoce e do tratamento protocolizado. **Considerações Finais:** O ácido tranexâmico intravenoso precoce é uma estratégia terapêutica relevante, segura e baseada em evidências para o manejo da hemorragia pós-parto, devendo ser integrado a protocolos assistenciais voltados à redução da mortalidade materna.

Palavras-chave: Ácido tranexâmico; Hemorragia pós-parto; Mortalidade materna.

ABSTRACT

Objective: To analyze the early therapeutic use of tranexamic acid in postpartum hemorrhage, focusing on reducing maternal death due to bleeding. **Methodology:** This is a literature review with a systematized search strategy conducted in PubMed, using descriptors related to postpartum hemorrhage, tranexamic acid, maternal mortality, and clinical trials. Free full-text articles were included, prioritizing studies on therapeutic use in diagnosed postpartum hemorrhage. Studies focused only on prophylaxis, non-obstetric conditions, or outcomes not directly related to bleeding-related mortality were excluded from the main analysis. **Results and Discussion:** The analyzed literature indicates that tranexamic acid provides greater benefit when administered early to women with established postpartum hemorrhage. Evidence associated with the WOMAN Trial and recent reviews suggests a reduction in maternal death due to bleeding, especially when the drug is administered within 3 hours after childbirth. Studies on care bundles, such as E-MOTIVE, reinforce the importance of early detection and protocol-based management. **Final Considerations:** Early intravenous tranexamic acid is a relevant, safe, and evidence-based therapeutic strategy for postpartum hemorrhage management and should be integrated into care protocols aimed at reducing maternal mortality.

Keywords: Tranexamic acid; Postpartum hemorrhage; Maternal mortality.

INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto representa uma das principais emergências obstétricas e permanece como causa relevante de morbimortalidade materna em diferentes contextos de assistência à saúde. De modo geral, é definida como perda sanguínea igual ou superior a 500 mL nas primeiras 24 horas após o parto, embora a gravidade clínica dependa não apenas do volume de sangue perdido, mas também das condições maternas prévias, da rapidez do sangramento e da capacidade de resposta do serviço de saúde. Estimativas apresentadas no protocolo do WOMAN Trial destacam que milhões de mulheres apresentam hemorragia pós-parto anualmente e que, quando não tratada de forma rápida e efetiva, essa condição pode evoluir para óbito em poucas horas (SHAKUR et al., 2010).

A relevância do tema se justifica pelo fato de a hemorragia pós-parto ser uma causa potencialmente evitável de morte materna. Além do risco imediato de choque hipovolêmico e óbito, a perda sanguínea intensa pode gerar necessidade de transfusão, anemia grave, intervenção cirúrgica, histerectomia e internação prolongada, impactando diretamente a

recuperação da puérpera e sua qualidade de vida. Esse cenário é ainda mais crítico em países de baixa e média renda, onde atrasos no reconhecimento do sangramento, limitação de recursos, escassez de hemoderivados e dificuldade de adesão a protocolos contribuem para piores desfechos.

Nesse contexto, o ácido tranexâmico surge como uma intervenção farmacológica de interesse por sua ação antifibrinolítica. Seu mecanismo consiste em reduzir a degradação do coágulo, favorecendo a estabilidade hemostática em situações de sangramento. O uso desse medicamento já era conhecido em cenários cirúrgicos e traumáticos, mas sua aplicação no tratamento da hemorragia pós-parto passou a receber maior atenção diante da necessidade de intervenções simples, acessíveis e potencialmente capazes de reduzir mortalidade materna por sangramento. O protocolo do WOMAN Trial foi desenvolvido justamente para avaliar se a administração precoce do ácido tranexâmico poderia reduzir mortalidade, histerectomia, transfusão, intervenções cirúrgicas e eventos adversos em mulheres com hemorragia pós-parto clinicamente diagnosticada (SHAKUR et al., 2010).

A problematização central deste trabalho está na necessidade de distinguir o uso terapêutico do ácido tranexâmico de seu uso profilático. Muitos estudos abordam a administração do fármaco antes ou logo após o parto com objetivo de prevenir sangramento, especialmente em cesarianas. Entretanto, a pergunta desta pesquisa está delimitada ao uso terapêutico precoce em mulheres que já apresentam hemorragia pós-parto diagnosticada, com foco específico no impacto sobre a mortalidade materna por sangramento. Essa distinção é fundamental, pois prevenção e tratamento envolvem populações, momentos de intervenção e desfechos diferentes.

A hipótese que orienta esta investigação é que o uso precoce do ácido tranexâmico intravenoso, quando administrado em mulheres com hemorragia pós-parto, pode reduzir a mortalidade materna por sangramento, especialmente quando incorporado rapidamente ao cuidado obstétrico padrão. Essa hipótese é reforçada por revisões recentes que apontam benefício do ácido tranexâmico no manejo da hemorragia pós-parto, embora ressaltem diferenças entre os estudos quanto ao momento de administração, via de parto, definição de desfechos e finalidade do uso, seja terapêutica ou profilática (ALI, 2025).

Além do uso isolado do ácido tranexâmico, estudos recentes também discutem sua incorporação em pacotes de tratamento para hemorragia pós-parto, como o E-MOTIVE, que combina detecção precoce do sangramento com intervenções simultâneas, incluindo massagem uterina, ocitócicos, ácido tranexâmico, fluidos intravenosos, exame clínico e escalonamento do cuidado. Embora esses estudos não isolem o efeito do ácido tranexâmico,

eles reforçam a importância do reconhecimento precoce da hemorragia e da resposta terapêutica rápida e protocolizada (BOHREN et al., 2025; SINGATA-MADLIKI et al., 2023).

O objetivo deste trabalho é analisar, por meio de revisão da literatura, se o uso terapêutico precoce do ácido tranexâmico na hemorragia pós-parto reduz a mortalidade materna por sangramento. Para isso, foi realizada busca em base eletrônica utilizando descritores relacionados a hemorragia pós-parto, ácido tranexâmico, mortalidade materna e ensaios clínicos randomizados. A estratégia incluiu os termos “postpartum hemorrhage”, “postpartum haemorrhage”, “tranexamic acid”, “TXA”, “maternal mortality”, “death due to bleeding” e expressões relacionadas a estudos clínicos, com restrição inicial a artigos disponíveis em texto completo gratuito. Assim, a pesquisa busca contribuir para a compreensão da aplicabilidade do ácido tranexâmico como estratégia terapêutica baseada em evidências no enfrentamento da mortalidade materna por hemorragia pós-parto.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi conduzido como uma revisão de literatura com estratégia de busca sistematizada, tendo como finalidade analisar o uso terapêutico precoce do ácido tranexâmico na hemorragia pós-parto, com foco em seu impacto sobre a mortalidade materna por sangramento. A pergunta norteadora definida foi: “Em mulheres com hemorragia pós-parto diagnosticada, o uso terapêutico precoce de ácido tranexâmico intravenoso, comparado ao placebo ou cuidado padrão, reduz a mortalidade materna por sangramento?”.

Inicialmente, foi realizada a delimitação do tema e da população de interesse, restringindo-se o estudo ao uso terapêutico do ácido tranexâmico em mulheres com hemorragia pós-parto já diagnosticada. Foram diferenciados os estudos voltados ao tratamento da hemorragia daqueles que avaliaram o uso profilático do fármaco antes da ocorrência do sangramento, a fim de evitar a mistura de populações, momentos de intervenção e desfechos distintos.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando termos em inglês relacionados à hemorragia pós-parto, ácido tranexâmico, mortalidade materna e ensaios clínicos. Foram utilizados os seguintes operadores booleanos:

("postpartum hemorrhage"[tiab] OR "postpartum haemorrhage"[tiab] OR "post-partum hemorrhage"[tiab] OR "post-partum haemorrhage"[tiab] OR PPH[tiab])

AND

("tranexamic acid"[tiab] OR TXA[tiab])

AND

("maternal mortality"[tiab] OR "death due to bleeding"[tiab] OR "death from bleeding"[tiab] OR "bleeding-related death"[tiab])

AND

(randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR "controlled trial"[tiab])

O marcador [tiab] foi utilizado para restringir a busca aos campos de título e resumo dos artigos, aumentando a especificidade dos resultados. A busca foi filtrada para artigos disponíveis em texto completo gratuito, resultando em 15 publicações inicialmente identificadas.

Após a identificação dos estudos, foi realizada triagem dos títulos, resumos e, quando necessário, dos textos completos. Foram excluídos da análise principal os estudos que abordavam exclusivamente o uso profilático do ácido tranexâmico em cesarianas ou partos vaginais, estudos não obstétricos, relatos de caso e publicações sem relação direta com mortalidade materna por sangramento ou manejo terapêutico da hemorragia pós-parto. Após essa seleção, foram mantidas 7 referências únicas. Adicionalmente, foi incluído o artigo original de resultados do WOMAN Trial, por sua relevância central para a pergunta norteadora, totalizando 8 referências utilizadas na análise e discussão do trabalho.

As referências selecionadas foram organizadas conforme sua função no estudo. O protocolo do WOMAN Trial foi utilizado para compreender o desenho metodológico do principal ensaio clínico sobre ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia pós-parto. A revisão sistemática sobre ácido tranexâmico no manejo da hemorragia pós-parto foi utilizada como fonte de síntese dos principais achados clínicos, incluindo mortalidade por sangramento, necessidade de intervenção cirúrgica e segurança. Os estudos relacionados ao E-MOTIVE foram mantidos como material de apoio por discutirem detecção precoce, implementação de protocolos e uso do ácido tranexâmico dentro de pacotes terapêuticos (BOHREN et al., 2021; BOHREN et al., 2025; SINGATA-MADLIKI et al., 2023). A revisão Cochrane foi utilizada para contextualizar estratégias combinadas de diagnóstico e tratamento da hemorragia pós-parto. O estudo sobre hemorragia pós-parto em mulheres

anêmicas foi utilizado como apoio para discussão sobre definição de desfechos clínicos em pesquisas obstétricas (BRENNER et al., 2022).

Foram extraídas informações referentes à identificação do artigo, ano de publicação, tipo de estudo, população avaliada, finalidade do uso do ácido tranexâmico, momento de administração, comparador utilizado, mortalidade materna por sangramento, transfusão sanguínea, intervenção cirúrgica, histerectomia e eventos adversos. Também foram observadas informações sobre segurança, especialmente eventos tromboembólicos, por se tratar de uma preocupação clínica associada ao uso de antifibrinolíticos.

A análise dos estudos foi realizada de forma descritiva e qualitativa, sem realização de metanálise. Os artigos foram agrupados em três categorias: estudos relacionados diretamente ao ácido tranexâmico no tratamento da hemorragia pós-parto; estudos sobre protocolos, implementação e pacotes assistenciais; e estudos de apoio metodológico ou conceitual. Os estudos profiláticos identificados na busca foram excluídos da análise principal, por não responderem diretamente à pergunta norteadora.

Por se tratar de uma revisão de literatura baseada em dados secundários, provenientes de artigos científicos já publicados e sem identificação direta de participantes, não houve coleta de dados com seres humanos ou animais. Dessa forma, a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa não se aplica, salvo exigência específica da instituição avaliadora.

Como limitação metodológica, destaca-se que a busca foi realizada apenas na base PubMed e restrita a artigos disponíveis em texto completo gratuito, o que pode ter limitado a abrangência dos estudos encontrados. Além disso, não foi realizada avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos, sendo a análise conduzida de forma descritiva e qualitativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca inicial identificou 15 publicações disponíveis em texto completo gratuito. Após a triagem dos títulos, resumos e textos completos, observou-se que parte considerável dos estudos encontrados abordava o uso profilático do ácido tranexâmico, especialmente em cesarianas ou no período imediatamente após o parto, com objetivo de prevenir sangramento. Esses estudos foram excluídos da análise principal por não responderem diretamente à pergunta norteadora, que se concentra no uso terapêutico precoce do ácido tranexâmico em mulheres com hemorragia pós-parto já diagnosticada. Assim, foram

priorizados os artigos relacionados ao tratamento da hemorragia pós-parto, ao WOMAN Trial, às revisões sobre eficácia e segurança do ácido tranexâmico e aos protocolos ou pacotes de cuidado que incluem o fármaco como parte do manejo terapêutico.

A evidência central identificada está relacionada ao WOMAN Trial, estudo internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, planejado para avaliar o efeito da administração precoce do ácido tranexâmico sobre mortalidade, histerectomia, transfusão, intervenções cirúrgicas e eventos vasculares não fatais em mulheres com hemorragia pós-parto clinicamente diagnosticada. O protocolo descreve a administração de 1 g de ácido tranexâmico por via intravenosa o mais precocemente possível após a randomização, com possibilidade de segunda dose caso o sangramento persistisse após 30 minutos ou reiniciasse em até 24 horas (SHAKUR et al., 2010).

Do ponto de vista fisiopatológico, o uso do ácido tranexâmico é sustentado pelo seu efeito antifibrinolítico. O fármaco atua bloqueando sítios de ligação da lisina no plasminogênio, reduzindo a conversão funcional envolvida na degradação da fibrina e, conseqüentemente, favorecendo a estabilidade do coágulo. Esse mecanismo é relevante na hemorragia pós-parto, pois, durante o parto e a separação placentária, há ativação simultânea de mecanismos de coagulação e fibrinólise, criando base teórica para o uso de antifibrinolíticos no controle do sangramento excessivo.

Na revisão sistemática selecionada sobre ácido tranexâmico no manejo da hemorragia pós-parto, foram analisados seis ensaios clínicos randomizados, totalizando 54.934 participantes. Entre mulheres com hemorragia pós-parto, o ácido tranexâmico foi associado à redução da mortalidade relacionada ao sangramento e da necessidade de intervenção cirúrgica adicional. Entretanto, a mortalidade por todas as causas e as taxas gerais de transfusão não apresentaram redução significativa. A mesma revisão observou que eventos tromboembólicos foram raros e comparáveis aos do grupo placebo, sem mortes maternas atribuídas ao uso do ácido tranexâmico (ALI, 2025).

O achado mais relevante para a pergunta norteadora foi a redução da morte por sangramento. A revisão relata que o WOMAN Trial demonstrou redução significativa desse desfecho, com mortalidade por sangramento de 1,5% no grupo ácido tranexâmico contra 1,9% no grupo placebo, correspondendo a risco relativo de 0,81, com intervalo de confiança de 95% entre 0,65 e 1,00. O benefício foi particularmente associado à administração precoce, especialmente quando administrado em até 3 horas após o parto (WOMAN TRIAL COLLABORATORS, 2017).

Esse resultado reforça a importância do tempo de administração. A literatura analisada sugere que o ácido tranexâmico não deve ser compreendido apenas como “mais uma medicação” no manejo da hemorragia pós-parto, mas como uma intervenção tempo-dependente. Quanto mais precoce sua administração após o diagnóstico da hemorragia, maior tende a ser o benefício esperado sobre a mortalidade por sangramento. Essa interpretação é coerente com a fisiopatologia da hemorragia aguda, na qual a perda sanguínea rápida e a ativação fibrinolítica podem evoluir para instabilidade hemodinâmica, coagulopatia e óbito em curto intervalo de tempo.

Outro ponto relevante foi a segurança. Embora exista preocupação teórica de que um antifibrinolítico possa aumentar o risco de eventos tromboembólicos, essa associação não apareceu de forma relevante nos estudos avaliados. O próprio protocolo do WOMAN Trial reconhece esse risco teórico, especialmente porque a gestação e o puerpério já são períodos de maior risco trombótico, mas destaca que revisões prévias em cirurgia não demonstravam aumento estatisticamente significativo de eventos tromboembólicos com o ácido tranexâmico. A revisão sistemática mais recente também encontrou eventos tromboembólicos raros e semelhantes aos do placebo.

Os estudos sobre o E-MOTIVE foram mantidos como material de apoio por mostrarem como o ácido tranexâmico pode ser incorporado a protocolos assistenciais mais amplos. O E-MOTIVE propõe detecção precoce da hemorragia pós-parto com drape calibrado e aplicação de um pacote de tratamento composto por massagem uterina, ocitócicos, ácido tranexâmico, fluidos intravenosos, exame clínico e escalonamento do cuidado. A avaliação de processo publicada em 2025 demonstrou alta fidelidade ao uso do drape calibrado e alta adesão ao pacote terapêutico, com 286 de 295 mulheres com hemorragia pós-parto recebendo o bundle, correspondendo a 96,9% (BOHREN et al., 2025).

Apesar disso, os estudos sobre E-MOTIVE não permitem atribuir o efeito clínico exclusivamente ao ácido tranexâmico, pois avaliam um conjunto de intervenções simultâneas. No estudo de implementação na África do Sul, por exemplo, o E-MOTIVE foi descrito como uma intervenção multifacetada que reduziu em 60% o desfecho composto de hemorragia pós-parto grave, laparotomia por sangramento ou morte por sangramento após parto vaginal. Contudo, o próprio artigo informa que o estudo não foi desenhado com poder suficiente para comparar mortalidade materna isoladamente (SINGATA-MADLIKI et al., 2023).

A revisão Cochrane sobre combinações diagnósticas e terapêuticas também reforça essa interpretação. O estudo avaliou estratégias combinadas de diagnóstico e tratamento da

hemorragia pós-parto e demonstrou que o uso de diagnóstico com drape calibrado associado ao pacote MOTIVE foi mais efetivo que a estimativa visual associada ao cuidado usual para reduzir hemorragia pós-parto de 500 mL ou mais e de 1000 mL ou mais. No entanto, a revisão não demonstrou diferença clara em mortalidade materna ou transfusão sanguínea, o que indica que os benefícios dos bundles podem estar mais ligados à detecção precoce e redução da progressão do sangramento do que à demonstração direta de redução de mortalidade em todos os cenários analisados (YUNAS et al., 2025).

Dessa forma, os resultados desta revisão apontam que o ácido tranexâmico apresenta maior força de evidência quando analisado como tratamento precoce da hemorragia pós-parto já estabelecida, especialmente para redução de morte por sangramento. Por outro lado, os estudos profiláticos, embora frequentemente mostrem redução de perda sanguínea em cesarianas, não respondem diretamente à pergunta deste trabalho, pois avaliam outra população, outro momento de administração e outro objetivo clínico. Essa distinção foi essencial para preservar a coerência da análise.

A principal limitação desta revisão está no fato de a busca ter sido restrita a artigos disponíveis em texto completo gratuito e, inicialmente, a uma única base de dados. Além disso, não foi realizada avaliação formal do risco de viés dos estudos incluídos, sendo a análise conduzida de forma descritiva e qualitativa. Ainda assim, o conjunto de artigos avaliados sustenta a relevância clínica do ácido tranexâmico como intervenção terapêutica precoce no manejo da hemorragia pós-parto, sobretudo por sua associação com redução de morte materna por sangramento e ausência de aumento relevante de eventos tromboembólicos nos estudos analisados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura selecionada indica que o ácido tranexâmico, quando utilizado precocemente por via intravenosa no tratamento da hemorragia pós-parto diagnosticada, apresenta benefício clínico relevante na redução da mortalidade materna por sangramento. O efeito parece depender especialmente do tempo de administração, sendo mais consistente quando o fármaco é utilizado nas primeiras horas após o parto ou após o início da hemorragia.

Os achados também sugerem que o ácido tranexâmico apresenta perfil de segurança favorável, sem aumento expressivo de eventos tromboembólicos nos estudos avaliados. Entretanto, seu uso deve ser compreendido como parte do manejo integral da hemorragia

pós-parto, associado à identificação precoce do sangramento, uso de uterotônicos, reposição volêmica, avaliação da causa do sangramento e escalonamento oportuno do cuidado. Conclui-se que o ácido tranexâmico é uma estratégia terapêutica importante e baseada em evidências para o enfrentamento da mortalidade materna por hemorragia pós-parto.

REFERÊNCIAS

- ALI, N. **Tranexamic acid in postpartum hemorrhage management: a multinational systematic review of efficacy and safety in both vaginal and cesarean births.** *Cureus*, v. 17, n. 6, e85712, 2025. DOI: 10.7759/cureus.85712.
- BOHREN, M. A. et al. **Early detection and a treatment bundle strategy for postpartum haemorrhage: a mixed-methods process evaluation.** *The Lancet Global Health*, v. 13, n. 2, p. e329-e344, 2025. DOI: 10.1016/S2214-109X(24)00454-6.
- BOHREN, M. A. et al. **Formative research to design an implementation strategy for a postpartum hemorrhage initial response treatment bundle (E-MOTIVE): study protocol.** *Reproductive Health*, v. 18, n. 1, p. 149, 2021. DOI: 10.1186/s12978-021-01162-3.
- BRENNER, A. et al. **Postpartum haemorrhage in anaemic women: assessing outcome measures for clinical trials.** *Trials*, v. 23, n. 1, p. 220, 2022. DOI: 10.1186/s13063-022-06140-z.
- SHAKUR, H. et al. **The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial.** *Trials*, v. 11, p. 40, 2010. DOI: 10.1186/1745-6215-11-40.
- SINGATA-MADLIKI, M. et al. **Implementing E-MOTIVE for detection and treatment of postpartum haemorrhage in South Africa.** *South African Medical Journal*, v. 113, n. 12, p. 24, 2023. DOI: 10.7196/SAMJ.2023.v113i12.1164.
- WOMAN TRIAL COLLABORATORS. **Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *The Lancet*, v. 389, n. 10084, p. 2105-2116, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
- YUNAS, I. et al. **Effects of combinations of diagnostic and treatment strategies for postpartum haemorrhage: a network meta-analysis.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2025, n. 6, CD016259, 2025. DOI: 10.1002/14651858.CD016259.