**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

ADRIANO ROGÉRIO BALDACIN RODRIGUES

**EFICÁCIA DAS ESTATINAS UTILIZADAS NA PREVENÇÃO
SECUNDÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NA
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**São Paulo
2012**

ADRIANO ROGÉRIO BALDACIN RODRIGUES

**EFICÁCIA DAS ESTATINAS UTILIZADAS NA PREVENÇÃO
SECUNDÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NA
SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de mestre em enfermagem no programa de pós-graduação em enfermagem na saúde do adulto.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Silvia Regina Secoli

São Paulo
2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO,
POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E
PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Rodrigues, Adriano Rogério Baldacin

Eficácia das estatinas utilizadas na prevenção secundária
de eventos cardiovasculares na síndrome coronária
aguda: revisão sistemática / Adriano Rogério Baldacin
Rodrigues. -- São Paulo, 2012.
130 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem da
Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profª. Dra. Silvia Regina Secoli

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Inibidores de enzimas 2. Doenças cardiovasculares
3. Estudos randomizados I.Título.

Nome: Adriano Rogério Baldacin Rodrigues

Título: EFICÁCIA DAS ESTATINAS UTILIZADAS NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES NA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

*Para minha querida esposa **Gilcellí**,
Para a razão do meu viver, meus filhos **Matheus** e **Sofia**,
Aos meus pais, **Valdecir** e **Neuza**,
Aos meus irmãos, **Patricia** e **Leandro**,
Por fazerem parte da minha vida,
Pela compreensão dos momentos de ausência,
Todo meu amor eterno...*

Agradecimentos

Á Profª. Drª. Sílvia Regina Secoli pelos ensinamentos, oportunidades, agradeço por ter acreditado em mim e compartilhar seus conhecimentos.

Ao Profª. Drª. Moacyr Nobre, pela valiosa contribuição para a conclusão deste trabalho, minha eterna gratidão.

Á Drª. Jurema da Silva Herbas Palomo pelo apoio e incentivo para realização deste trabalho.

Á Drª. Lucimar Sampaio por sempre me incentivar e contribuir para minha formação profissional.

As enfermeiras Aláide, Ana Sala e Cecília por compreenderem minha ausência e diretamente colaborar para a realização deste sonho.

Á Drª. Naurý de Jesus Danzi, pelo estímulo e contribuição.

Ao Marcio Polydoro pela colaboração na análise estatística.

Aos membros do grupo de pesquisa Manejo da terapia farmacológica na prática clínica do enfermeiro pelas sugestões.

Rodrigues ARB. Eficácia das estatinas utilizadas na prevenção secundária de eventos cardiovasculares na Síndrome Coronariana Aguda: Revisão Sistemática. [dissertação] São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2012.

RESUMO

Contexto: a eficácia dos inibidores da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima (HMG-CoA) redutase (estatinas) na prevenção primária e secundária na doença cardiovascular é bem estabelecida na literatura. Contudo os benefícios destes fármacos na prevenção secundária de mortalidade e eventos cardiovasculares no paciente com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), ainda não foram completamente esclarecidos. **Objetivo:** analisar os benefícios do uso das estatinas comparadas a placebo ou cuidados usuais nos pacientes com SCA quanto a redução de mortalidade (por todas as causas), infarto agudo do miocárdio (fatal e não-fatal), intervenção coronária percutânea, revascularização cirúrgica do miocárdio e hospitalização. **Base de Dados:** trata-se de uma revisão sistemática finalizada em 29 de Janeiro de 2012, cuja seleção dos ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central, LILACS e Banco de Teses - CAPES. **Coleta de Dados:** a extração das informações sobre características basais dos estudos incluídos, avaliação da qualidade metodológica e desfechos não combinados foi realizada por dois investigadores de forma independente. **Resultados:** foram incluídos na metanálise 18 ECCR, que envolveram 15.370 pacientes com SCA. O uso das estatinas mostrou benefício na redução da mortalidade por todas as causas, diferença de risco (rd) = -0,0066 (IC 95% -0,0121 a -0,001; $P=0,8459$; $I^2=0\%$) e hospitalização rd = -0,0101 (IC 95% -0,0188 a -0,0014; $P=2,1496$; $I^2=76\%$). Quanto aos desfechos mortalidade cardiovascular, infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal, intervenção coronária percutânea e revascularização cirúrgica do miocárdio não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estatinas versus placebo ou cuidados usuais. **Conclusões:** as evidências disponíveis apontam que as estatinas causam redução na mortalidade por todas as causas e na hospitalização, porém não demonstram diferença quando comparadas ao placebo ou cuidados usuais em outros eventos de importante magnitude clínica e econômica no âmbito dos serviços de saúde e da sociedade.

Palavras-chave: Estatinas, Síndrome Coronariana Aguda, Revisão Sistemática.

Rodrigues ARB. Effectiveness of statins used in secondary prevention of cardiovascular events in Acute Coronary Syndrome: Systematic Review. [dissertation] São Paulo: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2012.

ABSTRACT

Context: the effectiveness of inhibitors of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme (HMG-CoA) reductase (statins) in primary and secondary prevention of cardiovascular disease is well established in the literature. However, the benefits of these drugs in secondary prevention of mortality and cardiovascular events in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) have still not been fully clarified. **Objective:** to analyze the benefits of using statins compared to placebo or usual care in patients with SCA on the reduction of mortality (from all causes), myocardial infarction (fatal and non-fatal), percutaneous coronary intervention, revascularization and hospitalization. **Database:** this is a systematic review completed on January 29, 2012, whose selection of randomized and controlled clinical trials (ECCR) was held in electronic databases MEDLINE, EMBASE, PubMed/Cochrane Central, LILACS and Theses database-CAPEs. **Data collection:** two researchers performed the extraction of information about Basal characteristics of included studies, evaluation of methodological quality and outcomes not independently combined. **Results:** were included in the meta-analysis, involving 18 ECCR 15,370 patients with SCA. The use of statins has shown benefit in reducing mortality from all causes, risk difference (rd) = -0.0066 (CI 95% -0.0121 to -0.001; P = 0.8459; I^2 = 0%) and hospitalization rd = -0.0101 (CI 95% -0.0188 to -0.0014; P = 2.1496; I^2 = 76%). As to cardiovascular, myocardial infarction fatal and non-fatal coronary intervention, and percutaneous revascularization mortality outcomes, there was no statistically significant difference between the groups statins versus placebo or usual care. **Conclusions:** the available evidence suggests that statins cause a reduction in mortality from all causes and hospitalization, but do not demonstrate difference when compared to placebo or usual care in other important events within cost-effective clinic and economic magnitude of health services and society.

Keywords: Statins, Acute Coronary Syndrome, Systematic Review

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Percentual de variações do perfil lipídico de acordo com o medicamento. São Paulo - 2012	25
Quadro 2 - Descrição dos níveis de evidência de acordo com o desenho de estudo, São Paulo - 2012	29
Quadro 3- Graus de recomendação dos níveis de evidência de acordo com o modelo de Oxford. São Paulo – 2012	30
Quadro 4 - Classificação dos ECCR de acordo com a estrutura, São Paulo – 2012	32
Quadro 5 - Descrição da estratégia PICOS segundo componentes existentes. São Paulo - 2012.....	37
Quadro 6 - Descrição da estratégia PICOS da para elaboração da pesquisa, São Paulo - 2012	39
Quadro 7 - Estratégia de busca utilizada para a base de dados PubMed/MEDLINE, São Paulo - 2012.....	43
Quadro 8 - Estratégia de busca utilizada para a base de dados Embase, São Paulo - 2012.....	44
Quadro 9 - Estratégia de busca utilizada para a base de dados Cochrane Central, São Paulo - 2012.....	45
Quadro 10 - Estratégia de busca utilizada para Estatinas na base de dados LILACS, São Paulo - 2012.....	46
Quadro 11 - Estratégia de busca utilizada para SCA para a base de dados LILACS, São Paulo - 2012.....	46
Quadro 12 - Estratégia de busca utilizada para o Banco de Teses – CAPES, São Paulo - 2012.....	46
Quadro 13 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática. São Paulo – 2012	57
Quadro 14 - Características basais das amostras e das intervenções adotadas nos estudos incluídos na revisão sistemática. São Paulo – 2012	60
Quadro 15 - Síntese dos resultados da Metanálise, incluindo as análises de subgrupos e sensibilidade, São Paulo – 2012	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos identificados segundo a base de dados. São Paulo – 2012.....	54
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Inibição da biossíntese do Colesterol	24
Figura 2 - Fluxograma das etapas de seleção dos estudos para estruturação da revisão sistemática. São Paulo - 2012.....	55
Figura 3 - Forest-Plot para o desfecho mortalidade por todas as causas, São Paulo – 2012.	61
Figura 4 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular, São Paulo – 2012.....	62
Figura 5 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio fatal, São Paulo – 2012.....	63
Figura 6 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal, São Paulo – 2012	64
Figura 7 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea, São Paulo – 2012...	65
Figura 8 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio, São Paulo - 2012.	66
Figura 9 - Forest-Plot do desfecho hospitalização, São Paulo – 2012	67
Figura 10 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas – análise do subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo - 2012.....	68
Figura 11 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular – análise do subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo - 2012.....	69
Figura 12 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal – análise do subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo – 2012	70
Figura 13 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea – análise de subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo – 2012	71
Figura 14 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio – análise de subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo – 2012	72
Figura 15 - Forest-Plot do desfecho hospitalização – análise de subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo - 2012	73
Figura 16 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\leq$ quatro meses, São Paulo – 2012	74
Figura 17 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas - análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012...	75
Figura 18 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular – análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\leq$ a quatro meses, São Paulo - 2012	76
Figura 19 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012.	77
Figura 20 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal – análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\leq$ a quatro meses, São Paulo – 2012.....	78

Figura 21 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal – análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012...	79
Figura 22 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\leq$ a quatro meses, São Paulo – 2012	80
Figura 23 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012	81
Figura 24 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\leq$ a quatro meses, São Paulo – 2012...	82
Figura 25 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\geq$ seis a quatro meses, São Paulo – 2012.....	83
Figura 26 - Forest-Plot do desfecho hospitalização – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\leq$ a quatro meses, São Paulo – 2012.....	84
Figura 27 - Forest-Plot do desfecho hospitalização – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012	85
Figura 28 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012.....	86
Figura 29 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo - 2012.....	87
Figura 30 - Forest-Plot cumulativo do desfecho Infarto agudo do miocárdio não fatal para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012	88
Figura 31 - Forest-Plot cumulativo do desfecho intervenção coronária percutânea para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012	89
Figura 32 - Forest-Plot cumulativo do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012	90
Figura 33 - Forest-Plot cumulativo do desfecho hospitalização para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012.	91

LISTA DE SIGLAS

AI	Angina instável
DAC	Doença arterial coronariana
ECCR	Estudo Clínico Controlado e Randomizado
ECG	Eletrocardiograma
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICP	Intervenção coronária percutânea
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
IDL-c	Lipoproteína de muito baixa densidade
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
BEM	Medicina baseada em evidências
NNT	Número necessário tratar
NSTEMI	IAM sem elevação do segmento ST
OMS	Organização mundial da saúde
PBE	Prática baseada em evidências
PCR	Proteína C reativa
RM	Revascularização cirúrgica do miocárdio
RS	Revisão sistemática
RSs	Revisões sistemáticas
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
STEMI	IAM com elevação do segmento ST
SUS	Sistema Único de Saúde
VLDL	Lipoproteína muito baixa densidade

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Justificativa do estudo	13
2 OBJETIVO	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 Síndrome coronarín aguda: considerações clínicas e terapêuticas.....	19
3.2 Estatinas: modo de ação, segurança e benefícios	22
3.2 Prática baseada em evidências	28
4 MÉTODO	35
4.1 Definições operacionais	35
4.2 Questão de pesquisa	36
4.3 Seleção das bases de dados.....	39
4.4 Seleção dos artigos.....	41
4.4.1 Critérios de elegibilidade.....	41
4.4.2 Descritores e estratégias de busca	42
4.4.3 Análise do artigo por Título e Resumo.....	47
4.4.4 Referências Cruzadas	48
4.5 Extração dos dados dos estudos primários.....	49
4.6 Avaliação do rigor metodológico do estudo.....	49
4.7 Análise dos dados	51
5 RESULTADOS.....	54
5.1 Processo de seleção dos estudos	54
5.2 Metanálise	61
5.3 Análise do subgrupo estatinas versus placebo	67
5.4 Análise do subgrupo tempo de seguimento dos pacientes.....	74
5.5 Análise de sensibilidade	86
6 DISCUSSÃO	96
6.1 Implicações para a prática clínica.....	102
6.2 Implicações para a pesquisa	103
6.3 Limitações do estudo	104
7 CONCLUSÕES.....	106
REFERÊNCIAS.....	108
ANEXO	122
APÊNDICES	124

Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Atualmente no mercado internacional e brasileiro existe uma variedade de estatinas disponíveis, cujos nomes são atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, sinvastatina, pitavastatina e pravastatina. Estes agentes apresentam diferenças importantes entre si quanto à farmacocinética, dosagem diária, preços e eficácia terapêutica, dado que parece haver maior benefício com as estatinas de última geração.

No Brasil, a sinvastatina 40 mg representa a estatina de menor custo (R\$ 2,93 por comprimido - Zocor®) e a rosuvastatina cálcica 40 mg, a de maior custo (R\$ 7,96 por comprimido - Crestor®). Ambas encontram-se disponíveis na forma genérica no Brasil, com custo menor ao consumidor. A primeira foi lançada no mercado em 1980 e a segunda em 2000¹.

No contexto dos medicamentos, as inovações tecnológicas tendem a apresentar acréscimo de benefícios e ou redução de riscos. Todavia, os altos custos dessas inovações nem sempre são acompanhados por incremento importante de benefício, bem como os danos prejuízo identificados ao longo do tempo que podem ser maiores, mais graves quando comparados aos medicamentos tradicionais (mais antigos).

As estatinas são amplamente utilizadas desde a década de 1980 por serem consideradas padrão ouro no tratamento e controle da hipercolesterolemia, fator de risco importante para o desenvolvimento e evolução da doença aterosclerótica².

Apesar dos inúmeros efeitos benéficos desses medicamentos demonstrados em estudos realizados em bancada, tais como melhora da função endotelial, diminuição da ativação e agregação plaquetária, estabilização da placa aterosclerótica, os benefícios clínicos em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) assim como redução de

mortalidade e morbidade cardiovascular, reinfarto, são temas de muita discussão na comunidade científica^{3,4}.

Em vários países, diversos ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) foram conduzidos com pacientes de SCA para analisar a eficácia das estatinas. Foram ensaios do tipo estatina *versus* estatina (por exemplo, o estudo **PROVE IT-TIMI 22**, pravastatina 40 mg x atorvastatina 80 mg), dose *versus* placebo (por exemplo, o estudo **ARMYDA-ACS Randomized Trial**, atorvastatina 80 mg X placebo) e tempo de segmento variado, e cujos resultados acerca dos desfechos positivos (por exemplo, redução da incidência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), foram bem distintos. No que tange a segurança das estatinas, os autores do **The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial** relataram três casos de hepatite no grupo que recebeu atorvastatina^{5,6,7}.

Dado que as estatinas representa papel importante na prevenção secundária de eventos cardiovasculares e os benefícios nos pacientes com SCA, ainda não são claros, que as revisões prévias sobre o tema discutem os desfechos clínicos de modo combinado (por exemplo, IAM fatal somado com IAM não fatal; revascularização do miocárdio e intervenção coronária percutânea) e não analisam desfechos importantes no contexto dos custos institucionais, por exemplo, hospitalização, elaborou-se a presente revisão. Tal estudo tem o intuito de buscar evidências que possam fundamentar o uso das estatinas nos pacientes com SCA, a partir da análise de desfechos clínicos não combinados de maior relevância clínica^{8,9}.

A revisão sistemática (RS) representa uma ferramenta extremamente útil, capaz de reunir e sintetizar a melhor evidência disponível acerca de um assunto. O crescimento exponencial das informações disponíveis nas bases eletrônicas, a restrição de tempo, por parte dos profissionais, para acessar esses dados e a necessidade de responder questões clínicas a beira leito, são alguns dos elementos que apontam que um único documento contendo achados de vários estudos pode subsidiar as decisões.

A opção por analisar nesta RS os desfechos não combinados advém da vasta discussão da literatura no que tange aos problemas de combiná-

los, principalmente quando os desfechos são oriundos de ECCR. Nesse tipo de estudo, a análise dos desfechos combinados é uma estratégia, muitas vezes, utilizada para aumentar a precisão estatística. O maior número de eventos obtidos a partir da combinação, possibilita reduzir o tamanho amostral, os custos, o tempo do estudo e aumenta a eficiência de um ensaio. Por outro lado, a combinação de desfechos de maior relevância clínica com os de menor (por exemplo, mortalidade e angina estável), pode levar o leitor a interpretação equivocada do verdadeiro impacto do tratamento¹⁰⁻¹².

Espera-se que os achados provenientes desta RS, aliado a experiência clínica, preferência e valores do paciente, possam subsidiar a tomada de decisão clínica dos profissionais, em diferentes esferas administrativas e melhorar em especial a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes com SCA.

Objetivo

2 OBJETIVO

Analisar os benefícios do uso das estatinas comparadas a placebo ou cuidados usuais nos pacientes com SCA quanto a redução de mortalidade (por todas as causas), infarto agudo do miocárdio (fatal e não-fatal), intervenção coronária percutânea, revascularização cirúrgica do miocárdio e hospitalização.

Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍNDROME CORONARINA AGUDA: CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

Na atualidade a doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de mortalidade no mundo. Nos países desenvolvidos é responsável por 50% das mortes que afetam esse sistema, sendo que 30% destas foram consideradas prematuras, pois ocorreram em indivíduos com idade inferior a 75 anos^{13,14}.

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório ocupam o primeiro lugar dentre as causas de mortalidade. Segundo dados do Ministério da Saúde, em 2009, ocorreram 318.382 mil mortes relacionadas às doenças do aparelho circulatório. Estas doenças representam a terceira causa de hospitalizações no Sistema Único de Saúde, sendo responsáveis pelo maior gasto com internações, correspondendo a um valor total de R\$ 1,9 bilhões¹⁵.

A DAC é caracterizada por anormalidades funcionais ou estruturais das artérias coronárias, que resulta na diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio. Essa doença ocorre, principalmente, pelo acúmulo gradativo de material rico em gorduras nas paredes das artérias chamado ateroma, que leva ao estreitamento destas, com consequente diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio. O estreitamento dos vasos pode causar infarto agudo do miocárdio (IAM), angina e outras formas de doenças crônicas do coração^{13,16}.

Na clínica, a DAC pode apresentar-se na forma crônica e aguda. A primeira – DAC crônica caracteriza-se pela angina estável, que constitui na principal apresentação da doença e a aguda caracteriza-se pela denominada SCA. Esse termo SCA inclui uma variedade de eventos isquêmicos que englobam a angina instável (AI) e IAM. Este último pode se apresentar na clínica como IAM sem elevação do segmento ST (NSTEMI) ou infarto sem onda Q, e o IAM com elevação do segmento ST (STEMI) ou,

frequentemente descrito como infarto com onda Q. A AI caracteriza-se por um quadro intermediário entre a angina crônica e o IAM¹⁶⁻¹⁹.

Nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, a SCA representa uma das principais doenças cardiovasculares, particularmente dada à prevalência populacional e significativa influência na taxa de mortalidade. Em 2008, nos Estados Unidos a prevalência de IAM foi de 3,1% e angina de peito foi de 3,9% na população. Neste país, essa síndrome foi responsável por 1,19 milhões de internações hospitalares, no ano de 2009. Deste total, 829.000 foram IAM, 357.000 foram AI e 4.000 hospitalizações receberam os dois diagnósticos, sendo a causa mais frequente de internação, especialmente nas unidades coronarianas^{20,21}.

No Brasil, em 2009 foram registrados 76.481 óbitos associados a SCA, dos quais corresponderam a 7% do total de óbitos e representaram 24% dos óbitos por doenças do aparelho circulatório. Estima-se no ano de 2011, que haja no SUS um aumento no número de hospitalizações, com as projeções de 75.060 hospitalizações por IAM e 24.693 hospitalizações por AI²².

Os fatores de risco que predispoem a SCA e o desenvolvimento de outras manifestações de doenças isquêmicas do coração incluem idade avançada, sexo masculino, história familiar para doença isquêmica, uso de tabagismo presença de diabetes, aterosclerose, hipertensão arterial, dislipidemia entre outros. Apesar dos inúmeros fatores, a dislipidemia representa um dos mais relevantes, principalmente quando o indivíduo possui níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c). A Organização Mundial de Saúde (OMS), estima que a dislipidemia esteja associada a mais da metade dos casos das doenças cardíacas isquêmicas, em média quatro milhões de morte por ano²³.

O diagnóstico da SCA fundamenta-se, principalmente na sintomatologia descrita pelo paciente, nas alterações do eletrocardiograma (ECG) e na avaliação dos marcadores bioquímicos de necrose miocárdica, como a troponina. Dentre as possibilidades para a confirmação diagnóstica inclui-se a avaliação dos biomarcadores de necrose miocárdica, quais sejam

troponina I e troponina T, Creatinoquinase e sua isoforma MB e Mioglobina. A elevação na concentração sérica de um ou mais biomarcadores é observada em quase todos os pacientes com IAM²⁴⁻²⁶.

Dentre os exames supracitados, o ECG representa um dos mais importantes e considerado obrigatório, visto que, as alterações de traçado são fundamentais para o diagnóstico do IAM. O ECG permite a classificação do paciente com SCA em um dos três grupos: STEMI ou novo bloqueio completo de ramo esquerdo, sem elevação do segmento ST (AI ou NSTEMI) e síndrome da dor torácica indiferenciada²⁷.

A principal sintomatologia clínica da SCA, caracteriza-se por dor precordial, que pode irradiar para outras partes do corpo, incluindo o abdome superior (epigástrico), ombros, membros superiores (braço e antebraço), pulso, dedos, garganta, pescoço, mandíbula, dentes e raramente para a região dorsal²⁸.

Nos pacientes com SCA, a implementação de terapêutica precoce contribui de modo importante na taxa de mortalidade. Assim sendo, a estratificação de risco realizada por meio da avaliação clínica, ECG e marcadores de necrose miocárdica apresentam papel importante na seleção do tratamento desta síndrome²⁹.

Na clínica, de acordo com o diagnóstico do paciente com SCA, são adotados recursos terapêuticos distintos, tais como intervenção coronária percutânea primária, revascularização cirúrgica do miocárdio e medicamentos de diferentes classes. Além dos trombolíticos, usados no contexto hospitalar, são prescritos também antiplaquetários, anticoagulantes, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, nitratos, antagonistas de canal de cálcio e estatinas³⁰⁻³³.

Dada a alta prevalência de pacientes com SCA, que geralmente apresentam altos níveis de colesterol e estudos com resultados favoráveis à introdução precoce de redutores de colesterol na fase aguda de eventos cardiovasculares (AI e IAM), inúmeros ensaios foram conduzidos para

comparar a eficácia das estatinas comparadas a placebo e cuidados usuais no que tange a vários desfechos³⁴⁻³⁶.

3.2 ESTATINAS: MODO DE AÇÃO, SEGURANÇA E BENEFÍCIOS

A primeira estatina descoberta foi em 1976 a partir de um metabólito produzido pela *Penicillium citrinum*, um potente inibidor da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima (HMG-CoA) redutase, que nesta época recebeu o nome de mevastatina. Outras substâncias, posteriormente, foram lançadas no mercado e apresentavam como característica comum à mesma capacidade de inibição da enzima HMG-CoA. Em 1980, foi descoberta a lovastatina a partir de culturas de *Aspergillus terreus* e mais tarde, modificações estruturais, desta levaram ao desenvolvimento da sinvastatina. A pravastatina surgiu em 1986 e foi descoberta a partir da *Norcadia autrophica*. A fluvastatina chegou em meados de 1990 e a atorvastatina, em 1992. A cerivastatina foi lançado em 1997, porém retirada do mercado devido a provocar sérias reações adversas. As estatinas mais novas - rosuvastatina e pitavastatina, foram lançadas em meados de 2000. Essa última ainda não está disponível no mercado nacional³⁷⁻⁴⁵.

As estatinas causam redução da síntese do colesterol intracelular por meio da inibição da HMG-CoA redutase, a qual compete pela HMG-CoA inibindo parcialmente a ação dessa coenzima, com consequente diminuição da produção do ácido mevalônico e a síntese intracelular de colesterol. As estatinas também aumentam o número de receptores de LDL (receptores B-E), no fígado, provocando assim depuração dessas partículas e consequentemente declínio de seus níveis plasmáticos. Embora ainda não bem definido, as estatinas induzem elevações do HDL-c. Acredita-se que, com a diminuição das lipoproteínas que carregam apoproteína B, ocorra restrição do espaço disponível para a transferência do éster de colesterol de HDL para essas partículas⁴⁶⁻⁴⁸.

Para compreensão do modo de ação destes fármacos é importante abordar, inicialmente, o metabolismo dos lipídeos no organismo humano.

Os lipídeos são elementos fundamentais para a formação de todas as células do organismo, para a secreção de vitaminas, bile, hormônios esteróides e para a produção e armazenamento de energia. Para os lípides atingirem os tecidos é necessário apresentar uma estrutura especial passível de transporte no meio aquoso, tal fato somente é possível quando as gorduras ligam-se as proteínas e se dispõem em um arranjo molecular, em que a parte externa torne-se hidrofílica. Essa ligação lípides-proteínas dão origem a complexos moleculares de grande importância metabólica, as lipoproteínas.

Os componentes proteicos das lipoproteínas recebem o nome de apolipoproteínas ou apoproteínas que participam como cofatores necessários a algumas atividades enzimáticas. As lipoproteínas transportam em sua molécula diferentes tipos de lípidos, triglicérides, fosfolípidos, colesterol na forma livre e colesterol na forma esterificada. A síntese de gorduras e sua posterior transformação em lipoproteínas realiza-se primordialmente no fígado, responsável por 70% desta síntese. A síntese do colesterol inicia-se com a utilização de moléculas de acetilcoenzima A, sendo que parte destas moléculas dá origem a HMG-CoA. A HMG-CoA transforma-se em ácido mevalônico por ação da enzima HMG-CoA redutase e a partir desta ativação há uma série de reações que dão origem ao colesterol. Portanto, o bloqueio de sua ação enzimática reduz a biossíntese do colesterol intracelular. A seguir esquema simplificado da biossíntese de colesterol (Figura 1)⁴⁹⁻⁵⁰.

Figura 1 - Inibição da biossíntese do Colesterol

Fonte: Adaptado de L'effet des statines sur l'activation des cellules endothéliales par les anticorps antiphospholipides. Disponível em: http://www.unige.ch/cyberdocuments/theses2003/DimitrovaTirefortY/these_body.html. Acesso em 20 fev 2012.

Do ponto de vista bioquímico, as lipoproteínas são classificadas segundo características de densidade, de alta densidade = HDL (*high density lipoprotein*, $d=1,063$ a $1,21\text{g/ml}$), intermediária IDL (*intermediate density lipoprotein*, $d=1,006$ a $1,019\text{ g/ml}$), baixa LDL (*low density lipoprotein*, $d=1,019$ a $1,063\text{ g/ml}$) e muito baixa densidade e VLDL (*very low density lipoprotein*, $d<1,006\text{ g/ml}$)^{51,52}.

As estatinas, além de causar alteração do perfil lipídico plasmático, apresentam os chamados efeitos pleiotrópicos, cujos principais ações farmacológicas são: causar a melhora da função endotelial, por meio da ação direta das estatinas sobre os mediadores vasoativos; aumentar a neovascularização de tecidos isquêmicos; promover efeitos antioxidantes para o HDL e para o LHL; reduzir efeito antiinflamatório, observado pela diminuição dos valores laboratoriais da proteína C reativa (PCR); inibir a migração e proliferação de células musculares lisas, com consequente

inibição da síntese celular do ácido mevalônico; promover efeitos antitrombóticos; aumentar fibrinólise, estabilizar a placa aterosclerótica, relacionada ao aumento da produção de colágeno, diminuição do número de macrófagos, diminuição da metaloproteinase e redução do conteúdo lipídico; modular a função imune por meio da inibição da rejeição em pacientes transplantados (renal e cardíaco)⁵²⁻⁵⁴.

De acordo com o princípio ativo, as estatinas apresentam variações no percentual de modificações do perfil lipídico plasmático, sendo que as alterações são dose-dependentes. O Quadro 1 ilustra a variação do perfil lipídico de acordo com o princípio ativo⁵³.

Quadro 1 - Percentual de variações do perfil lipídico de acordo com o medicamento. São Paulo - 2012

Medicamento	Dose diária (mg)	Variações Plasmáticas Lipídicas (%)		
		LDL-c	HDL-c	Triglicérides
Atorvastatina	10	-39	6	-19
	20	-43	9	-26
	40	-50	6	-29
	80	-60	5	-37
Fluvastatina	20	-21	2	-7
	40	-25	8	-10
	80	-34	4	-12
Lovastatina	20	-24	7	-10
	40	-34	9	-16
	80	-40	10	-19
Pravastatina	10	-19	12	-9
	20	-25	16	-13
	40	-27	16	-15
Rosuvastatina	10	-51	14	-10
	20	-57	10	-23
	40	-63	10	-28
	80	-65	13	-23
Sinvastatina	10	-28	5	-4
	20	-35	5	-11
	40	-40	12	-19

Fonte: Giannini SD, Forti N, Diamant J. Hipolipemiantes I. Ação predominante na hipercolesterolemia. In: Baltlouni M, Ramires JA. Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p.513-534.

Inúmeros ensaios clínicos têm mostrado a associação entre os níveis de colesterol e a morbidade do paciente com SCA. Desta forma, os autores apontam resultados benéficos quanto ao uso destes fármacos na fase aguda do evento coronariano, os quais são úteis, particularmente, na prevenção secundária, ou seja, prevenção de ocorrência de um novo evento cardiovascular⁵²⁻⁵⁴.

O **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)** foi o primeiro grande estudo de intervenção planejado para analisar a mortalidade geral de pacientes com manifestação coronariana e hipercolesterolemia. O objetivo deste estudo foi comparar sinvastatina versus placebo, por um tempo de seguimento dos pacientes de 5,4 anos. Os autores observaram redução do colesterol total (em torno de 25%), LDL-c (aproximadamente 35%) e aumento do HDL-c (8%). Além disso, verificaram redução da mortalidade geral (por volta de 30%), da mortalidade por DAC (42%), de eventos coronarianos (34%), da necessidade de revascularização do miocárdio (37%)².

Investigação conduzida em 58 hospitais suecos, com pacientes após o IAM, apontou que a prescrição de estatinas na fase aguda do IAM, quando comparado com o grupo não estatina, demonstrou uma redução de 25% na mortalidade em um ano pós-IAM³⁴.

No estudo **CARE**, que comparou o uso da pravastatina *versus* placebo, os autores observaram redução significativa do desfecho combinado (morte coronariana e infarto não fatal, necessidade de revascularização cirúrgica ou percutânea e acidente vascular cerebral) em pacientes infartados, porém sem níveis lipídicos marcadamente elevados. Os benefícios foram mais aparentes em mulheres e idosos (>60 anos)⁵⁵.

O estudo **Phase Z of the A to Z Trial** conduzido com pacientes após SCA, usou duas estratégias de comparação: sinvastatina em altas e precoces doses no grupo intervenção (40 mg/dia no primeiro mês após a SCA e 80 mg/dia a partir de então) e no grupo controle (placebo por 4 meses; após, sinvastatina 20 mg/dia). O grupo de intervenção atingiu níveis de colesterol mais baixos do que o grupo controle (colesterol total = 138

mg/dl e LDL-c = 66 mg/ dl versus colesterol total = 157 mg/dl e LDL-c = 81 mg/dl, respectivamente; $P < 0,001$). O desfecho primário, composto de morte cardiovascular, IAM, reinternação por SCA e acidente cerebrovascular, ocorreu em 16,7% do grupo controle e 14,4% do grupo intervenção⁵⁴.

Em RS prévia sobre tema, cujo objetivo foi avaliar os benefícios e os malefícios da administração precoce das estatinas no paciente com SCA, os autores evidenciaram redução da ocorrência de AI, no seguimento dos pacientes por um período de quatro meses, e não observaram diferença entre os grupos nos desfechos de mortalidade, IAM e acidente vascular encefálico, em período variados de seguimento⁸.

No que tange ao perfil de segurança, as estatinas são consideradas medicamentos seguros, dado à baixa taxa de interrupção do tratamento e de ocorrência de reações adversas. Os casos fatais pelo uso destes fármacos são extremamente raros, estimando-se a ocorrência em 0 a 0,12 por milhão de prescrições. Todavia, dentre as principais reações adversas das estatinas destacam-se elevação das enzimas hepáticas, dor muscular, miopatia e rabdomiólise. Adicionalmente a hepatite, apesar de rara, foi relatada em alguns estudos^{34,46,55}.

As estatinas podem elevar as enzimas hepáticas de maneira transitória. A elevação superior três vezes o valor inicial da Transaminase oxalacética (TGO) e o Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) exigem a suspensão do medicamento. Na prática a lesão hepática grave é extremamente rara, mesmo em comparação com o placebo⁴⁵. Miopatia e rabdomiólise são reações que demandam acompanhamento clínico do paciente, e cujas manifestações podem variar de dores musculares até sinais objetivos de miopatia ou destruição extensa de miócitos. Esta última pode causar insuficiência renal potencialmente grave associada à mioglobinúria. A miopatia é diagnosticada quando os níveis sanguíneos da creatinofosfoquinase superam 10 vezes o valor normal. Esse achado sugere a interrupção do tratamento, geralmente os níveis enzimáticos regredem com essa suspensão terapêutica⁵⁶.

3.2 PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Em saúde, o termo evidência caracteriza como uma coleção de fatos que se acredita como verdades e são gerados a partir de pesquisas rigorosas. A evidência se distingue como algo que fornece provas para a tomada de decisão na prática clínica. O conceito de evidência, cada vez mais, é utilizado na área da saúde, especialmente após o surgimento do movimento da Medicina Baseada em Evidências (MBE)⁵⁷.

A MBE é um processo sistemático de busca, avaliação e uso dos resultados de pesquisa, como base das decisões clínicas, consistindo na formulação de indagações, descobertas e avaliação de informações relevantes e utilização destas, para a prática clínica diária. O movimento da MBE deu origem a Prática Baseada em Evidências (PBE)⁵⁸.

Um dos principais idealizadores da PBE foi epidemiologista Dr.º Archie Cochrane, que destacava a importância das evidências, principalmente aquela obtida em ECCR, para melhorar a tomada de decisão na prática clínica, e subsidiar as políticas das organizações de saúde⁵⁷.

A PBE representa uma abordagem útil na resolução de problemas acerca dos cuidados em saúde, a qual utiliza a melhor evidência disponível, proveniente de estudos bem desenhados, avaliação crítica das evidências disponíveis, dados do atendimento ao paciente, combinado com as preferências e valores do paciente e a experiência clínica do profissional de saúde. Esses elementos são fundamentais para a tomada de decisão sobre a assistência à saúde^{59,60}.

A PBE teve grande impulso a partir da observação de que os resultados de pesquisas geradas em todo do mundo não chegavam aos médicos e aos pacientes, de forma atualizada e confiável. A partir desta lacuna, alguns centros, como a Universidade de McMaster, no Canadá e o Sistema Nacional de Saúde, do Reino Unido, começaram a traçar diretrizes para a incorporação da PBE para a tomada de decisões fundamentadas nas melhores informações disponíveis^{59,61}.

Do ponto de vista assistencial, a PBE fornece aos profissionais subsídios científicos para uma assistência de melhor qualidade, possibilitando identificar necessidades individuais dos pacientes. Assim, quando a assistência é fundamentada na utilização da melhor evidência, resultados melhores podem ser obtidos. Todavia, para que isso ocorra, o profissional de saúde deve saber localizar os estudos e analisar criticamente as evidências disponíveis⁵⁹.

Para a utilização da PBE é de extrema importância a aplicação da melhor evidência disponível para aquele cenário clínico e num dado momento. Para isso, o profissional de saúde deve conhecer os diferentes tipos de estudos e compreender os níveis de evidência, no qual a pesquisa encontra-se inserida.

As evidências são classificadas de maneira hierárquica de acordo com os conhecimentos advindos dos estudos e realizada de acordo com os desenhos de pesquisa. Essa classificação sugere que a escala de força de evidência seja utilizada nos processos de tomada de decisão na prática clínica. O Quadro 2 apresenta a classificação dos níveis de evidência de acordo com o delineamento do estudo⁶².

Quadro 2 - Descrição dos níveis de evidência de acordo com o desenho de estudo, São Paulo - 2012

Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção/Etiologia/Dano
1A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Ensaaios Clínicos Controlados e Randomizados
1B	Ensaio Clínico Controlado e Randomizado com intervalo de confiança estreito
1C	Estudos do tipo "Tudo ou Nada"
2A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos de Coorte
2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Controlado e Randomizado de menor qualidade; por exemplo: seguimento < 80%).
2C	Resultados terapêuticos (Outcomes research); Estudo Ecológico.
3A	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de Estudos Caso-controle
3B	Estudo Caso-controle
4	Relato de Casos (incluindo Coorte ou Caso-controle de menor qualidade)
5	Opinião de especialistas sem avaliação crítica explícita, estudos de fisiologia, pesquisas de bancada e "first principles"

Fonte: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.

O centro de Oxford de MBE propõe uma grade de recomendação de utilização, cuja versão, encontra-se apresentada no Quadro 3 ⁶².

Quadro 3- Graus de recomendação dos níveis de evidência de acordo com o modelo de Oxford. São Paulo – 2012

Graus de Recomendação	
A	Estudos consistentes do nível 1.
B	Estudos consistentes do nível 2 ou 3 ou extrapolações* de estudos do nível 1.
C	Estudos do nível 4 ou extrapolações* de estudos do nível 2 ou 3.
D	Estudos do nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível.

*Extrapolações é um termo usado para expressar situações nas quais os dados usados nos estudos apresentam diferenças clínicas potencialmente importantes daquelas oriundas do estudo original.

Em meio à proposta de caracterizar a evidência por meio do delineamento do estudo e qualidade metodológica, existe na literatura um consenso de que as RSs com metanálise de ECCR representam o maior nível de evidência. Tal consenso deve-se ao fato de que nesse tipo de pesquisa são utilizados métodos explícitos e reproduzíveis para a busca, análise crítica e a síntese de resultados de estudos ⁶³⁻⁶⁴.

As RSs são caracterizadas pelo emprego de métodos rigorosos e claros de identificação, avaliação e síntese de artigos científicos originais, os quais são recuperados nas principais fontes de informações científicas pertinentes a questão clínica. À medida que, a evidência resultante da RS permite ser verificada, conferida e reproduzida, sua posição é privilegiada na escala que avalia a força de evidência da pesquisa clínica⁶⁵.

A RS é uma síntese das informações disponíveis de um problema específico em determinado período, de forma objetiva e reproduzível, por meio de método científico. Os princípios gerais que regem as RSs são exaustão na busca dos estudos, seleção justificada dos estudos, por meio de critérios de inclusão e exclusão explícitos, avaliação da qualidade metodológica e quantificação do efeito dos tratamentos por meio de técnicas estatísticas⁶⁶.

Segundo o modelo da Universidade de York do Reino – *Systematic Reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care* existem etapas para o desenvolvimento das revisões sistemáticas, a saber: identificação da necessidade da revisão; preparação de uma proposta de revisão sistemática; desenvolvimento de um projeto de revisão; identificação da literatura; seleção dos estudos; avaliação da qualidade dos estudos; extração dos dados; síntese dos dados e apresentação do relatório e divulgação⁶⁷.

As RSs caracterizam-se por ser um tipo de estudo retrospectivo e secundário, que auxiliam a elaboração de diretrizes clínicas, sendo extremamente úteis para os gestores na área de saúde, a tomada de decisão nas esferas pública e privada e por contribuir no planejamento de pesquisas clínicas⁶⁸.

No que diz respeito ao nível de evidência, os ECCR representam logo após as RSs (pesquisa secundária), como os melhores delineamentos de pesquisa. Esses estudos primários, nos quais o tratamento é alocado de maneira aleatória, são considerados o padrão-ouro nas avaliações científicas de eficácia e segurança de novos tratamentos.

Os ECCR são estudos experimentais, nos quais os pesquisadores realizam intervenções e observam a ocorrência do desfecho, a partir da condição clínica de interesse. Neste tipo de estudo há alocação dos grupos de exposição e manipulação do fator de exposição, mostrando a eficácia da intervenção. Os sujeitos de pesquisa são divididos em dois ou mais grupos com prognóstico comparável. Um grupo definido como experimental, é exposto a uma intervenção, na qual geralmente os pesquisadores acreditam ser melhor do que o tratamento usual. O outro braço da pesquisa, chamado grupo controle (ou grupo de comparação) é acompanhado com a mesma estratégia, contudo os pacientes não são expostos à intervenção experimental. O grupo de comparação pode receber um placebo, cuidados usuais ou o melhor tratamento disponível no momento do estudo^{69,70}.

Esta estruturação de um ECCR, tem como razão principal evitar viés (erro sistemático), quando se comparam os respectivos efeitos de duas ou

mais alternativas de tratamento. Os ECCR podem ser classificados de acordo com a estrutura apresentada no Quadro 4.

Quadro 4 - Classificação dos ECCR de acordo com a estrutura, São Paulo – 2012

Tipo de classificação	Tipo	Descrição
Alocação da intervenção	Randomização ou aleatorização	O pesquisador distribui os sujeitos de pesquisa de uma determina população de forma aleatória em um dos grupos, intervenção ou controle. Este tipo de distribuição permite que ambos os grupos do estudo tenha a mesma probabilidade de receber ou não receber a intervenção de estudo ⁷⁰ .
	Não randomizado ou aleatorizado	Neste método os pacientes não são alocados aleatoriamente para os grupos experimental ou controle, ou seja os pacientes são alocados de acordo com os objetivos do pesquisador ⁷⁰ .
Controle da variável:	Controlados	O pesquisador tem um grupo de pacientes que serve como base de comparação na avaliação dos efeitos da intervenção de interesse que é dada aos pacientes do grupo experimental, estes pacientes podem receber tratamento ou receber o tratamento usual, padrão ou placebo.
	Não controlados	Nesta estrutura apresenta exclusivamente o grupo experimental. Não há um grupo de servirá como base de comparação com o grupo experimental.
Cegamento/mascaramento	Cegados	Estudos são classificados como simples-cego ou uni-cego quando o paciente desconhece o tratamento que está recebendo, se é o placebo ou se é a intervenção a ser estudada, porém o pesquisador conhece a intervenção aplicada. Quando o paciente e o pesquisador o desconhecem qual a intervenção aplicada o estudo é considerado duplo-cego . Cabe ressaltar, que como o pesquisador não sabe em qual braço do estudo o paciente foi alocado, os pacientes não sofrerão o efeito-placebo e o pesquisador não poderá selecionar o paciente para o grupo controle ou experimental ⁷¹ .
	Abertos	Estudos abertos (Open Trials / Open label) são estudos que tanto o pesquisador como o paciente conhecem qual a intervenção será administrada. A desvantagem é o potencial de viés na seleção dos pacientes e além de nada ser feito para reduzir o efeito-placebo ⁷¹ .
Local do estudo	Unicêntrico	Quando o estudo é realizado em apenas um local de pesquisa.
	Multicêntrico	Quando o estudo é realizado em mais de um local de pesquisa, por exemplo, vários hospitais.

Outro aspecto importante dos ECCR é a análise quanto à validade interna e externa do estudo. A validade interna é o grau com que os resultados de um estudo estão corretos para a amostra de pacientes

analisados. Ela é determinada pela organização do delineamento do estudo, coleta de dados e das análises estatísticas conduzidas. Em contrapartida, a validade externa retrata o grau de veracidade dos achados de uma dada pesquisa, os quais podem ser aplicados a outros cenários. Ela é definida também como a capacidade de generalização do estudo⁷².

Método

4 MÉTODO

4.1 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

Desfecho: são variáveis-resposta utilizadas em pesquisa clínica para avaliar principalmente, a eficácia e a segurança de medicamentos ou procedimentos. De modo geral, os desfechos são compostos por parâmetros clínicos e/ou laboratorial qualitativos ou quantitativos, podendo ser estratificados em intermediários (surrogate endpoints) ou finais (endpoints)⁷³.

Eficácia: este conceito usualmente refere-se a resultados obtidos em ensaios clínicos controlados e randomizados. O termo é usado para determinar os benefícios de novas tecnologias utilizadas em condições ideais ou experimentais⁷⁴.

Análises (estudos) Post hoc: são análises realizadas a partir da extração de informações do banco de dados do estudo original. Essas análises diferem de outros estudos, pois a questão ou hipóteses são planejadas após a análise preliminar do conjunto de dados⁷⁵.

Placebo: é definido na medicina como um fármaco ou substância “inerte”, que apresenta pouca ou nenhuma ação farmacológica. Os resultados imputados ao “tratamento placebo” derivam das expectativas positiva dos pacientes e não do mecanismo fisiológico do tratamento⁷⁶.

4.2 QUESTÃO DE PESQUISA

No intuito de reunir e sintetizar o conhecimento acerca do tema realizou-se uma RS, cujo desenvolvimento foi alicerçado no modelo da Universidade de York do Reino Unido – *Systematic Reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care* e constou das seguintes etapas: definição da questão de pesquisa; definição das bases de dados; definição do período de busca; detalhamento das estratégias de busca; identificação dos descritores; busca ampla e sistemática nas bases de dados; definição dos critérios de inclusão dos artigos originais; coleta de dados; seleção das evidências; avaliação crítica da validade dos artigos originais; relação dos artigos excluídos, com os motivos de exclusão; análise da qualidade das evidências identificadas; análise dos resultados; discussão sobre as limitações do estudo e das evidências⁶⁷.

A questão de pesquisa é a primeira etapa na elaboração de uma RS, devendo ser ela o eixo norteador na determinação dos quesitos de inclusão ou exclusão de estudos, no método de condução do estudo e na organização do raciocínio. Portanto, a questão deve ser específica, estruturada e de relevância clínica^{59,67,77-79}.

A literatura aponta a existência de elementos importantes, os quais são decompostos e organizados, para a construção de uma pergunta de pesquisa bem estruturada e para a busca de evidências. A estratégia é denominada **PICO**, na qual os acrônimos são: **P** (*Population* – população), **I** (*Intervention* – intervenção), **C** (*Comparison* – comparação), **O** (*Outcome* – desfecho). O CRD's acrescenta ainda o elemento **S** (*Study design* - Tipo de estudo) e alguns autores incluem o elemento **T** (*Time* – Tempo) configurando outro acrônimo, nominado **PICOS-T**^{59,67,77-79}.

A interpretação dos elementos **PICOS-T** pode ser ampliada, especialmente quando são usados no auxílio a decisões clínica. Nestes casos, os mesmos acrônimos são assim descritos: **P** (Características do paciente); **I** (Intervenção ou indicador da busca da evidência); **C** (Controle ou condição habitual a ser comparada), **O** (Desfecho esperado), **S** (Tipo de

estudo) **T** (Tempo). Estes termos devem retratar de modo mais preciso possível o foco da investigação^{65,66,79}.

A estratégia **PICOS** pode ser utilizada para construir questões de natureza diversas, provenientes da clínica, do gerenciamento de recursos humanos e materiais, da busca de instrumentos para avaliação de sintomas, entre outros. Há varias interfaces da descrição da estratégia **PICOS-T**, as quais são ilustradas no Quadro 5^{67,80}.

Quadro 5 - Descrição da estratégia PICOS segundo componentes existentes. São Paulo - 2012

Acrônimo	Componente	Descrição
P	Paciente ou população	Perfil do paciente ou do grupo estudado, no qual podem ser exploradas as características mais específicas como, por exemplo: idade, sexo, doença principal, co-morbididades, presença ou ausência de sintomas e tempo de doença. Pode ser um único paciente, um grupo de pacientes com uma condição particular ou um problema de saúde.
I	Intervenção	Intervenção de interesse, que pode ser diagnóstica, terapêutica, etiologia, indicador prognóstico, administrativa ou relacionada a assuntos econômicos.
C	Comparação ou controle	Intervenção padrão, a mais utilizada ou nenhuma intervenção (placebo). Pode ser ainda outra intervenção diagnóstica ou terapêutica.
O	Outcome ou desfecho	Resultados esperados, quais sejam: clínicos, laboratoriais, recorrência do evento, prognóstico, qualidade de vida, óbito, entre outros.
S	Study design - Tipo de estudo	Tipo do estudo
T	Time – Tempo	Tempo do estudo

Fonte: Adaptado de Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev. Latino-Am. Enfermagem [serial on the Internet]. 2007 June [cited 2012 Mar 31]; 15(3): 508-511. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

Na presente RS formulou-se a seguinte questão de pesquisa: “**Quais são os benefícios do uso das estatinas comparadas a placebo ou cuidados usuais nos pacientes com síndrome coronariana aguda?**”.

Após a definição dessa pergunta, realizou-se um levantamento prévio nas bases de dados eletrônicas a fim de identificar a existência de alguma RS acerca da questão proposta. Adotaram-se os elementos **PICOS**, a saber: **P** = Paciente com síndrome coronariana aguda, **I** = uso de Estatinas, **C** = Placebo ou cuidados usuais **O** = Desfechos clínicos e **S** (Revisão sistemática).

Nessa etapa foram consultadas as bases eletrônicas: base de dados de ensaios clínicos registrados, acesso através do site: <http://www.clinicaltrials.gov/>; banco de dados de revisões sistemáticas da *Cochrane – Cochrane Database of Systematic Reviews*, acesso através do site: <http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>; PubMed/MEDLINE, acesso livre através do site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Em nenhuma das bases supracitadas identificou outra RS em andamento, acerca da questão selecionada no presente estudo.

Na estratégia **PICOS** pode haver, após a seleção dos termos de busca combinação dos componentes, a qual é feita por meio do uso de operadores booleanos *AND*, *OR* e *NOT*. Nesta RS utilizou-se o *AND*, o qual foi inter-relacionado na estratégia final do seguinte modo: (P) *AND* (I) *AND* (S), ou de modo independente de acordo com a estrutura da base. Estes operadores booleanos foram incluídos na caixa de busca existente nas bases de dados para facilitar a localização das evidências⁸¹.

Dado que o projeto pesquisa foi composta por vários desfechos houve a necessidade de proceder à busca dos artigos valendo-se da estratégia **PICOS**. Nesta, considerou-se todos os eventos clínicos de interesse para pacientes e profissionais da saúde. A descrição de tal estratégia é ilustrada no Quadro 6.

Quadro 6 - Descrição da estratégia PICOS da para elaboração da pesquisa, São Paulo - 2012

Acrônimo	Componente	Descrição
P	Paciente ou população	Paciente com síndrome coronariana aguda.
I	Intervenção	Estatinas (atorvastatina, rosuvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina).
C	Controle	Placebo ou cuidados usuais
O	Desfecho	Benefícios foram representados pela redução dos seguintes eventos: mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular; infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal; revascularização cirúrgica do miocárdio; intervenção coronária percutânea e hospitalização.
S	Desenho do estudo	Ensaio clínico controlado e randomizado.

O elemento T do acrônimo **PICOS-T** não foi utilizado na estratégia de busca. Porém, para inclusão dos estudos considerou-se o tempo de seguimento variável. Este elemento foi importante para o agrupamento dos estudos na análise de subgrupo, assim, os estudos identificados foram organizados em dois grupos: estudos com seguimentos dos pacientes ≤ 4 meses e com seguimentos dos pacientes $\geq$ seis meses.

4.3 SELEÇÃO DAS BASES DE DADOS

Na condução da RS, é fundamental obter informações relativas à questão da pesquisa de todas as fontes – artigos publicados e indexados, publicados e não indexados, dissertações, teses, estudos em andamento, capítulos de livros e resumos em anais. Quanto maior a busca (estratégias bem planejadas), maior a abrangência da confiabilidade da RS e menor risco de viés de publicação. Assim, todas as etapas do processo de seleção devem ser minuciosamente descritas para que a temática seja possível de ser verificada, conferida e replicada por qualquer leitor^{70,77}.

A fim de minimizar viés de publicação, optou-se nesta RS por realizar uma busca abrangente de artigos, dissertações e teses nas bases de dados eletrônicas, visando a identificar todos os estudos primários disponíveis.

Desse modo, foram selecionadas bases de dados eletrônicas tradicionalmente utilizadas na área da saúde, a saber:

■ **PubMed/MEDLINE** : Base disponível desde 1950 através da *U.S National Library Medicine*. Foi desenvolvida e é mantida pelo Centro Nacional de Informação em Biotecnologia (*National Center for Biotechnology – NCB*); inclui mais de 21 milhões de citações da área da medicina e outros jornais de referências biomédicas. Permite a busca de periódicos e resumos na área médica, de enfermagem, odontologia, medicina veterinária, sistemas de saúde e outros publicados nos Estados Unidos e mais de 70 países e em 37 idiomas. Esta base eletrônica permite o acesso livre, traz *links* que permitem o acesso a artigos em texto integral. Acesso livre através do site: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>⁸².

■ **Embase**: Base disponível desde 1947. Trata-se de um serviço eletrônico da *Elsevier* (Holanda) que oferece acesso às bases de dados *Embase* e *MEDLINE*, que abrange as áreas de ciências biomédicas básicas, biotecnologia, engenharia biomédica e instrumentação, administração e política da saúde, farmacologia, saúde pública, ocupacional e ambiental, psiquiatria, psicologia, ciência florense, medicina veterinária, entre outras. A base é composta por mais de 25 milhões de registros bibliográficos. Na interface apresenta links diretos ao conteúdo do texto completo no Science Direct, Springer-Verlag, Thieme, Cell Press, Cathword e Karger Online, desde que a instituição tenha a licença de acesso. Acesso através da interface Sabinet: <http://www.sibi.usp.br/sibi/>⁸³.

■ **Cochrane Central**: Evidências de alta qualidade estão disponibilizadas na publicação eletrônica da biblioteca Cochrane, desde 1991. Esta agrega as seguintes bases de dados: Revisões Sistemáticas, Registros de Ensaio Clínicos Randomizados, Avaliação de Tecnologia em Saúde e Avaliação Econômica e Resumos de Revisões sobre efetividade. Acesso através da interface Sabinet: <http://www.sibi.usp.br/sibi/>⁸⁴.

■ **Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS**: A base existe desde 1982, sendo formada através do sistema cooperativo pelas instituições que integram o Centro Latino-Americano e do

Caribe de Informação, em Ciências da Saúde. É atualmente administrada pela BIREME, sendo composta por cerca de 838 periódicos, 581.020 registros bibliográficos, artigos (469.991) na área da saúde, teses (27.819), monografias (76.890) e (201.000) textos completos. Acesso livre através do site: <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>⁸⁵.

■ **Banco de Teses – CAPES:** Portal de Periódicos da CAPES foi lançado em novembro de 2000 e é uma das maiores bibliotecas virtuais do mundo. Reúne conteúdo científico de alto nível, sendo disponível à comunidade acadêmico-científica brasileira. O Portal de Periódicos da CAPES oferece acesso a textos selecionados em mais de 30 mil periódicos internacionais e nacionais, e as mais renomadas publicações de resumos, cobrindo todas as áreas do conhecimento. Inclui também uma seleção de importantes fontes de informação científica e tecnológica de acesso gratuito na Web. Acesso através <http://www.capes.gov.br>⁸⁶.

4.4 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

4.4.1 Critérios de elegibilidade

Para a seleção dos artigos foram utilizados, além da questão de pesquisa, alguns critérios de elegibilidade. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e controlados, duplo-cego ou estudos abertos (open label), que avaliaram qualquer uma das estatinas (atorvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina) na alocação para o grupo experimental, e placebo ou cuidados usuais no grupo controle, e que analisaram desfechos clínicos. Foram excluídos estudos post hoc.

A fim de não diminuir a sensibilidade das buscas não foram estabelecidos limite temporal e de idioma de publicação do artigo original. A busca da presente RS foi finalizada em 29 de Janeiro de 2012.

4.4.2 Descritores e estratégias de busca

A estratégia ampla e sistemática da busca da literatura é considerada ponto fundamental para a recuperação abrangente dos estudos existentes na literatura. Para tal utilizou-se descritores controlados, que são vocábulos padronizados nas bases de dados eletrônicas, e descritores não controlados⁷³.

Na base de dados PubMed/MEDLINE não utilizou-se o descritor controlado conhecido pelo acrônimo MeSH® (*Medical Subject Headings*) da U.S. National Library of Medicine (NLM). Nesta base o descritor não controlado *statins* mostrou-se mais sensível na recuperação dos artigos devido seus resultados trazer um número maior de artigos.

No Embase utilizou-se o vocábulo controlado *Emtree*, o qual é estruturado hierarquicamente e controlado, para Biomedicina e Ciências Biológicas. Esta base oferece um vocabulário indexado abrangente para descrever o conteúdo de dados biomédicos. O *Emtree* tem sido utilizado desde 1947, e segundo a base, é inigualável em sua cobertura de drogas e terminologia médica. Atualmente o *Emtree* contém mais de 60.000 terminologias (dos quais mais de 30.000 são drogas e produtos químicos). Todos os termos MeSH® estão incluídos no *Emtree*⁸³.

Na *Cochrane Central* foi utilizado o descritor não controlado *statins* e o MeSH® acute coronary syndrome. Esta base de dados utiliza o vocábulo controlado MeSH® para indexação dos artigos.

O DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) vocabulário estruturado e trilingue, foi utilizado na base de dados LILACS. O DeCS foi criado pela BIREME para servir como uma linguagem única na indexação de artigos de revistas científicas, livros, anais de congressos, relatórios técnicos e outros tipos de publicações. É útil também na pesquisa e recuperação de assuntos da literatura científica nas fontes de informação disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) como LILACS, MEDLINE e outras. Atualmente totalizam 30.895 mil descritores.

Em todas as bases de dados, quando existente, o recurso denominado filtro ou limite, foi adotado. Essa estratégia do uso de limite ou filtro tornou a busca mais direcionada e focada na pergunta de pesquisa. Os termos utilizados como limites foram *randomized controlled trial* (PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central) e ensaios clínicos controlados (LILACS).

Os Quadros de 7 a 12 ilustram as estratégia de busca realizadas em cada base de dados.

Quadro 7 - Estratégia de busca utilizada para a base de dados PubMed/MEDLINE, São Paulo - 2012

Estratégia de busca	Descritores – detalhamento da pesquisa
1	<p>Statins (Descritor não controlado): hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors [MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action]</p> <p>Resultado da busca: 28.826</p>
2	<p>Limite: <i>Randomized Controlled Trial</i> hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]</p> <p>Resultado da busca: 3344</p>
3	<p>Limite: <i>Humans</i> hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])</p> <p>Resultado da busca: 3337</p>
Resultado final da busca no MEDLINE: 3337	

Quadro 8 - Estratégia de busca utilizada para a base de dados Embase, São Paulo - 2012

Estratégia de busca	Descritores – detalhamento da pesquisa
1	<p>Statins (Descritor não controlado) 'statins'/exp OR statins</p> <p>Vocábulos mapeados 'hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor' mapped to 'hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor', term is exploded</p> <p>Resultado da busca: 75.858</p>
2	<p>Acute coronary syndrome (Descritor controlado) 'acute coronary syndromes'/exp OR 'acute coronary syndromes'</p> <p>Vocábulos mapeados 'acute coronary syndromes' mapped to 'acute coronary syndrome', term is exploded</p> <p>Resultado da busca: 22.501</p>
3	<p>Cruzamento da estratégia 1 e 2: #3 #1 AND #2</p> <p>Resultado da busca: 3333</p>
4	<p>Limites: <i>Randomized controlled Trial</i> <i>Humans</i> #1 AND #3 AND [randomized controlled trial]/lim AND [controlled clinical trial]/lim AND [humans]/lim</p> <p>Resultado da busca: 301</p>
Resultado da busca no EMBASE: 301	

Quadro 9 - Estratégia de busca utilizada para a base de dados Cochrane Central, São Paulo - 2012

Estratégia de busca	Descritores utilizados – detalhamento da pesquisa
1	<p><i>Statins</i> (Descritor não controlado) *Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/or statin.mpor *Treatment Outcome/</p> <p>Termos utilizados na pesquisa: hydroxymethylglutaryl-coa inhibitors outcome reductase statin</p> <p>Resultado da busca: 2977</p>
2	<p><i>acute coronary syndrome</i> (Descritor controlado) acute coronary syndrome.mp or *Acute Coronary Syndrome/</p> <p>Termos usados na pesquisa: acute acute coronary syndrome coronary syndrome</p> <p>Resultado da busca: 1032</p>
3	<p>Cruzamento da estratégia 1 e 2:</p> <p>Termos usados na pesquisa: hydroxymethylglutaryl-coa inhibitors outcome reductase statin acute acute coronary syndrome coronary syndrome</p> <p>Resultado da busca: 100</p>
4	<p>Limite: <i>Randomized controlled trial</i> limit 3 to randomized controlled trial</p> <p>Resultado da busca: 96</p>
Resultado da Busca na Cochrane Central: 96	

Quadro 10 - Estratégia de busca utilizada para Estatinas na base de dados LILACS, São Paulo - 2012

Estratégia de busca	Descritores – detalhamento da pesquisa
1	Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Redutases (Descritor controlado) Resultado da busca: 132
2	Limite: Tipo de estudo: Ensaios Clínicos Controlados Resultado da busca: 18
	Limite: Humanos Resultado da busca: 17
Resultado da Busca na LILACS: 17	

Quadro 11 - Estratégia de busca utilizada para SCA para a base de dados LILACS, São Paulo - 2012

Estratégia de busca	Descritores – detalhamento da pesquisa
1	Descritor controlado Síndrome Coronariana Aguda (Descritor controlado) Resultado da busca: 244
2	Limite: Tipo de estudo: Ensaios Clínicos Controlados Resultado da busca: 08
	Limite: Humanos Resultado da busca: 08
1	

Quadro 12 - Estratégia de busca utilizada para o Banco de Teses – CAPES, São Paulo - 2012

Estratégia de busca	Descritores utilizados
1	Estatinas Resultado da busca: 131
2	Síndrome coronariana aguda Resultado da busca: 97
Resultado da Busca no Banco de Teses - CAPES: 228	

Os artigos identificados nas bases PubMed/MEDLINE e Embase (n=3638) foram exportados para o programa de gerenciamento de referências Reference Manager Professional Edition® version 11 e, posteriormente exportados para uma planilha EXCEL 2007®. Nesta planilha foram resgatadas informações relativas aos artigos, quais sejam: número de identificação do artigo na base de dados; título do artigo; resumo; autores; título do periódico; ano de publicação; volume; número e páginas.

Dado que não foi possível a exportação dos artigos oriundos da base de dados LILACS (n=25) e da Cochrane Central (n=96) para o programa de gerenciamento de referências Reference Manager Professional Edition®, exportou-se as mesmas informações supracitadas, de modo manual para a mesma planilha EXCEL 2007®. A exportação eletrônica e manual possibilitou a construção de uma planilha única com 3.759 artigos, que posteriormente permitiu a remoção dos artigos duplicados (n=120). A partir daí, obteve-se um arquivo com estudos únicos (n=3.639), os quais foram analisados por título e resumo.

No banco de teses – CAPES (n=228), devido à limitação da base para exportação dos dados, inclusive para planilha EXCEL 2007®, realizou-se análise por título e resumo na própria estrutura da base.

4.4.3 Análise do artigo por Título e Resumo

Uma vez identificados os estudos potenciais a serem incluídos na RS, realizou-se a leitura dos títulos e resumos (n=3.867). Esta etapa foi realizada de modo independente, por dois revisores, os quais optavam pela inclusão ou exclusão destes estudos pré-selecionados. Utilizou-se uma ficha de coleta de dados composta por duas partes (**Apêndice 1**). A primeira relativa às informações existente: título do estudo, resumo, descrição da intervenção (nome da estatina), descrição do controle (placebo ou cuidados usuais), descrição de ECCR e existência ou não de desfecho clínico. A segunda parte foi constituída por dados de identificação do artigo, a saber: título do

periódico, autores, citação (ano, volume, numero, páginas), data da avaliação e iniciais do revisor.

Após a seleção independente, foi realizada uma reunião de consenso entre os revisores para a tomada de decisão acerca da inclusão ou não dos artigos. Porém nos casos em que a avaliação, por título e resumo, dos revisores não era suficiente para decidir pela inclusão ou não do artigo, um terceiro revisor realizava a análise para definir o processo.

A partir da pré-seleção dos artigos por título e resumo, partiu-se para a leitura do texto integral (n= 44), visando à análise mais refinada do conteúdo e selecionar os artigos que integrariam a amostra da RS. Nesta etapa elaborou-se um instrumento (**Apêndice 2**), o qual foi composto pelas seguintes informações: título do artigo, citação (autores, revista, ano, volume, numero, páginas), base de dados, desenho de estudo (duplo-cego ou open label), objetivos (principal e secundário), descrição dos desfechos analisados, artigo incluído ou excluído da RS, motivo de exclusão (nos casos de exclusão).

Na presente RS, os estudos excluídos, a partir da leitura de texto integral, bem como os motivos relativos a essas exclusões são apresentados no **Apêndice 3**.

4.4.4 Referências Cruzadas

A referência cruzada é uma estratégia que permite analisar as referências prévias existentes, a fim de identificar outros artigos que possam compor amostra final da RS. Desse modo, realizou-se leitura das referências contidas nas RS previas sobre SCA, a fim de identificar material de interesse para estruturar amostra da presente RS^{4,8,9}.

4.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Para extração dos dados dos estudos primários (n=18) elaborou-se outro instrumento (**Apêndice 4**), o qual foi constituído pelos seguintes dados: número do estudo, título do artigo, citação (autores, revista, ano, volume, número, páginas), desenho do estudo, objetivos (principal e secundário), amostra (tamanho, características demográficas-clínicas-bioquímicas), tempo de seguimento, perdas, migração de grupos, intervalo de confiança, descrição de desfechos de benefícios e danos e valor do score da Escala de Jadad.

4.6 AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO DO ESTUDO

A qualidade metodológica dos estudos foi analisada por meio da aplicação da Escala Jadad⁸⁷.

A Escala de Jadad permite analisar a qualidade dos ECCR através de três elementos – randomização (condição 1), cegamento (condição 2), perdas e exclusões (condição 3), os quais estão diretamente relacionados a redução de vieses de seleção (**Anexo A**).

A escala de Jadad varia de 0 a 5 pontos. Considera-se ensaio clínico de baixa qualidade quando é obtido, na somatória dos pontos, valor inferior a três.

Os critérios de pontuação utilizados no Jadad são:

- O estudo recebe 1(um) ponto para cada uma das condições randomizado, cegado, perdas ou exclusões atendidas e 0 (zero) para as não atendidas.
- O estudo recebe mais 1(um) ponto adicional se:
 - o método para gerar a sequência de randomização foi descrito e apropriado e ou;

- se na condição 2(dois) (cegamento) o método duplo-cego foi descrito e foi apropriado.
- O estudo perde 1(um) ponto se:
 - Na condição 1(um), o método para gerar a sequência de randomização foi descrito e foi inapropriado e ou;
 - Na condição 2(dois), o estudo foi descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento foi inapropriado.

As recomendações para as avaliações supracitadas são:

- Condição 1 - Randomização: o método de geração da sequência aleatória é apropriado se permitir a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção e o investigador não puder prever o próximo tratamento (Tabela de sorteio de número, geração informatizada, entre outras). Métodos de randomização que usam datas de aniversários, admissão, número de registro no hospital ou alternância entre os grupos são considerados inadequados.
- Condição 2 - Duplo-cego: Considerado se a palavra “duplo-cego” foi usada. O método é considerado apropriado se foi realizado de maneira como o pesquisador, nem os participantes tiveram como identificar o tipo de intervenção utilizado ou, se na ausência de tal situação, os controles ativos, idênticos ou simulados foram mencionados.
- Condição 3 - Perdas e exclusões: Os participantes que foram incluídos no estudo, mas não completaram o período de observação ou não foram incluídos na análise precisam estar descritos. O número e as razões para as perdas ou exclusões em cada grupo precisam ser informados. Se não houve perdas, isto também deve ser informado no artigo. Se não houve informações de perdas, este item não deve ser pontuado.

É importante destacar que, apesar da utilização dessa ferramenta na avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados, esta não foi adotada como critério de elegibilidade dos estudos.

4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Para análise dos dados, utilizou-se o programa L.Bax MIX 2.0 Professional software for meta-analysis in Excel. Version (2.01.0) BiostatXL, 2010.

Na realização da metanálise, foi adotado o modelo de efeito fixo, aplicado para todos os desfechos analisados, mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, IAM fatal e não fatal, intervenção coronária percutânea, revascularização cirúrgica do miocárdio e hospitalização. A eleição do modelo fixo foi devido à premissa que todos os estudos apresentavam as mesmas características básicas, a saber: pacientes com mesma doença (SCA), que receberam a mesma intervenção (estatinas) e apresentam o mesmo tipo de controle (placebo ou cuidados usuais). Todos os desfechos clínicos foram analisados de maneira não combinada.

No modelo de efeito fixo presume-se que cada um dos estudos trata exatamente da mesma questão e assume-se que todos os estudos estão estimando um efeito de tratamento comum. Em outras palavras, não há heterogeneidade entre estudos no efeito do tratamento, de forma que os resultados dos estudos são diferentes apenas em função do acaso⁸⁸.

Nesta RS, considerou-se no teste de heterogeneidade o $p > 0,01$ para o teste de Q ou valores menores que 60% para o teste de I^2 . A medida síntese de efeito de tratamento adotada foi diferença de riscos e número necessário para tratar (NNT)⁷⁷.

O teste de heterogeneidade estatística refere-se variação que existe entre os estudos. O teste retrata as diferenças metodológicas ou clínicas

existentes entre os estudos. A heterogeneidade estatística em uma metanálise visa trazer à tona os fatores que contribuem para as diferenças, de modo que as fontes de heterogeneidade pode ser explicada e utilizadas em consideração ao interpretar os resultados e formatar as conclusões⁷⁷.

Para comprovar a robustez dos resultados da metanálise, realizou-se análise de subgrupo de todos os desfechos estudados. Nesta etapa, foram excluídos os estudos que apresentavam cuidados usuais no grupo controle e mantidos apenas o grupo placebo (controle) na comparação com intervenção (estatinas). Além da análise descrita, realizou-se também análise de subgrupo considerando a variável tempo de seguimento, de acordo com dois períodos, estudos com seguimento dos pacientes $\leq$ quatro meses e $\geq$ seis meses. Essas análises de subgrupo buscaram avaliar a existência de diferenças nos resultados das medidas síntese do efeito do tratamento entre subgrupos do grupo intervenção e controle⁷⁵.

Para testar a consistência dos resultados e da variável qualidade metodológica dos estudos, avaliada por meio da Escala de Jadad, realizou-se a análise de sensibilidade de todos os desfechos. Nesta análise, foram excluídos os estudos de pior qualidade metodológica, ou seja, estudos com Jadad $<$ três. A partir disto, foram realizados novos testes estatísticos com os estudos com melhor qualidade metodológica. A sensibilidade é um recurso que permite analisar as incertezas, acerca de toda e qualquer variável contemplada no modelo. Permite comprovar o grau de estabilidade dos resultados da análise. Este tipo de análise secundária, testa que pressupostos diferentes (por exemplo: qualidade do estudo) pode levar a diferentes resultados⁸⁹.

Resultados

5 RESULTADOS

A apresentação dos resultados foi organizada em cinco tópicos, a saber: processo de seleção dos estudos, metanálise com ECCR, análise do subgrupo estatinas versus placebo, análise do subgrupo tempo de seguimento dos pacientes (estudos com seguimento $\leq$ a quatro meses e $\geq$ a seis meses) e análise de sensibilidade.

5.1 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A Tabela 1 aponta que, dentre as cinco bases de dados eletrônicas consultadas, o PubMed/MEDLINE (83,7%) foi a principal base fornecedora de artigos para análise por título e resumo. No Banco de Teses – CAPES, nenhuma das 5,7% publicações respondeu a estrutura PICOS. Portanto, todas foram excluídos da análise.

Tabela 1 - Estudos identificados segundo a base de dados. São Paulo – 2012

Base de Dados	Número*	%
Med/MEDLINE	Pub 3.337	83,7
Embase	301	7,5
Banco de Teses – CAPES	228	5,7
Cochrane Central	96	2,5
LILACS	25	0,6
Total	3.987	100

A Figura 2 ilustra o fluxograma para a seleção dos estudos para compor a amostra. Do universo inicial de estudos (3.987) foram excluídos 120 (3%), que representavam duplicatas. Para exclusão destas duplicatas utilizou-se como referência, o PubMed/MEDLINE. Dos 3.867 artigos

restantes foram excluídos 3.823 por apresentarem características que não representa a pergunta de pesquisa (desfecho intermediário; tipo de intervenção, desenho de estudo, pacientes saudáveis, população estudada). Deste modo, 44 (1,1%) foram selecionadas para leitura de texto integral, a qual mostrou que 26 (0,6%) tratava de aspectos relativos a dose versus dose, ausência de desfecho clínico, desfecho combinado e delineamento do estudo, e com isso foram excluídos. Portanto, a amostra ficou constituída de 18 estudos.

Figura 2 - Fluxograma das etapas de seleção dos estudos para estruturação da revisão sistemática. São Paulo - 2012

No Quadro 13 observa-se que o inglês foi o idioma prevalente (94%), mais da metade dos estudos (55%) era multicêntrico e foi publicado (61%) em periódicos específicos da área de cardiologia. Verifica-se também que apenas (28%) foram desenvolvidos nos últimos cinco anos.

Quadro 13 - Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática. São Paulo – 2012

Autores (Ano)	Título	Estudo	Periódico	Idioma de publicação	Pais de origem do estudo
Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, et al (2010)	Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial) : A follow-up study	Extended-ESTABLISH trial	Atherosclerosis	Inglês	Japão (unicêntrico)
Osatala P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, et al (2010)	Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (The FACS-trial)	The FACS-trial	Trials	Inglês	República Checa e Slovakia (multicêntrico)
Ren HZ, Ma LL, Wang LX (2009)	Effect of simvastatin on plasma interleukin-6 in patients with unstable angina	Ren	Clin Invest Med	Inglês	China (unicêntrico)
Sato H, Kinjo K, Ito H, Hirayama A, Nanto S, et al (2008)	Effect of early Use of low-dose Pravastatin on major adverse cardiac events in patients with Acute Myocardial Infarction – The OACIS-LIPID Study	THE OACIS-LIPID Study	Circ J	Inglês	Japão (multicêntrico)
Shalnev VI (2007)	The effects of early application of simvastatin on C-reactive protein level, blood lipids and the clinical course of acute coronary syndrome	Shalnev	Klinicheskaia Meditsina	Russo	Russia (unicêntrico)
Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, et al (2006)	Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese	Sakamoto	The American Journal of cardiology	Inglês	Japão (multicêntrico)
Macin SM, Pena ER, Farias EF, Franciosi V, Calzeta JR, et al (2005)	Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Macin	American Heart Journal	Inglês	Argentina (unicêntrico)
De Lemos JA, Blazing MA, Wivrott SD, Lewis EF, Fox KAA, et al (2004)	Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes: phase Z of the A to Z	PHASE Z of the A to Z TRIAL	JAMA	Inglês	EUA (multicêntrico)
Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TU, Sloman JC, et al (2004)	Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset acute myocardial or unstable angina: The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial	PACT	American Heart Journal	Inglês	Australia (multicêntrico)

Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, Ammirati F, Montefoschi N, et al (2002)	Effects of Atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction	Colivicchi	The American Journal of Cardiology	Inglés	Italia (unicéntrico)
Lien AH, Boven AJ, Vaeger NJGM, Withagen AJ, Robles de Medina RM, et al (2002)	Effect of fluvastatin on ischemia following acute myocardial infarction: a randomized trial	FLORIDA	European Heart Journal	Inglés	Holanda (multicéntrico)
Seruys PWJC, Feyler P, Macaya C, Kokkott N, Puel J, et al (2002)	Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A Randomized Controlled Trial.	LIPS	JAMA	Inglés	Holanda (multicéntrico)
Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. (2002)	Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty.	PTT	Acta Cardiologica	Inglés	Turquia (unicéntrico)
Schwartz GG, Olsson AG, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al (2002)	Effects of atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study. A Randomized Controlled Trial	MIRACL	JAMA	Inglés	Europa, América do Norte, África do Sul e Austrália (multicéntrico)
Den Hartog FR, kalmhout PM, Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, et al. (2001)	Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial.	PAIS	International Journal of Clinical Practice	Inglés	Holanda (multicéntrico)
Antz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, et al. (2000)	Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized lipid-coronary artery disease [L-CAD] study	L-CAD	The American Journal of cardiology	Inglés	Alemanha (unicéntrico)
Dupuis J, Tardif JC, Genacek P, Theroux P. (1999)	Cholesterol Reduction rapidly Improves Endothelial Function After Acute Coronary Syndromes. The RECIFE (Reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) Trial.	RECIFE	Circulation 1999	Inglés	Canada (unicéntrico)
Kesteloot H, Claeys G, Blankaert N, Lesaffre. (1997)	Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction : Modification by Pravastatin	LAMIL	Acta Cardiologica	Inglés	Belgica (multicéntrico)

O Quadro 14 mostra que a maioria dos estudos (61%) apresentou um tamanho de amostra inferior a 200 pacientes, que a média de idade dos pacientes foi igual ou superior a 60 anos (66%) e que a pravastatina (38%) foi a estatina mais utilizada nas intervenções do grupo tratamento. Observa-se também que em 66% dos estudos, o placebo foi aplicado ao grupo controle, que 61% apresentavam tempo de seguimento $\geq$ a seis meses e 50% com tempo de início da intervenção $\leq$ 2 dias. Na análise da qualidade metodológica dos estudos, verificou-se que metade (50%) apresentou pontuação na Escala de Jadad superior a três pontos.

Quadro 14 - Características básicas das amostras e das intervenções adotadas nos estudos incluídos na revisão sistemática. São Paulo – 2012

Estudo	N.º de Pacientes	Média de idade, anos	Intervenção (Dose)	Controle	Período máximo de seguimento, meses	Tempo de início da intervenção, dias	Escala de Jada
EXTENDED-ESTABLISH TRIAL	180	62.5	Atorvastatina (20mg)	C.U	50*	2	3
THE FACS- TRIAL	156	62	Fluvastatina (80mg)	Placebo	12	1	3
REN	86	58.6	Sinvastatina (40mg)	Placebo	1	3	1
THE OASIS-LIPID STUDY	353	63.2	Pravastatina (10mg)	Placebo	9	7	2
SHAL'NEV V	90	NA	Sinvastatina (40mg)	C.U	6	1	2
SAKAMOTO	486	64	Várias estatinas	C.U	24	4	2
MACIN	90	60.2	Atorvastatina (40mg)	Placebo	1	2	3
PHASE Z of the A to Z TRIAL	4497	61	Sinvastatina (40/80mg)	Placebo***	24	5	5
PACT	3408	61	Pravastatina (20/40mg)	Placebo	1	1	3
LIPS	1677	60.0	Fluvastatina (80mg)	Placebo	47*	2	5
COLIVICCHI	81	69	Atorvastatina (80mg)	C.U	12	12**	2
FLORIDA	540	60.5	Fluvastatina (80mg)	Placebo	12	8**	3
PTT	77	51.5	Pravastatina (40mg)	C.U	6	1	2
MIRACL	3086	65	Atorvastatina (80mg)	Placebo	4	1 - 4	3
PAIS	99	63.4	Pravastatina (40mg)	Placebo	3	2	5
L-CAD	135	57	Pravastatina (20/40mg)	C.U	24	6	2
RECIFE	60	55.5	Pravastatina (40mg)	Placebo	1.5	10.4	3
LAMIL	69	NA	Pravastatina (10/20mg)	Placebo	3	2	2

Abreviaturas: NA= não avaliado; C.U= cuidados usuais/ * Média do tempo de seguimento dos pacientes em meses/ ** Média de início da intervenção em dias. / ***Placebo por quatro meses e depois sinvastatina 20mg.

5.2 METANÁLISE

Para análise do desfecho mortalidade por todas as causas incluíram-se 16 estudos, os quais somaram a participação de 15.030 pacientes. Verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa no uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais (Figura 3).

Figura 3 - Forest-Plot para o desfecho mortalidade por todas as causas, São Paulo – 2012.

Heterogeneidade: $Q = 9,5692$ ($p = 0,8459$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 52). Medida síntese da estimativa global: -0,0066 (IC95% - 0,0121 a - 0,0011), **NNT**= 151.

No desfecho mortalidade cardiovascular, na análise de 13.991 pacientes observou que não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais (Figura 4).

Figura 4 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 13,9016$ ($p = 0,0843$) $I^2 = 42,45\%$ (IC95% 0 a 73). Medida síntese da estimativa global = -0,0008 (IC95% -0,0133 a 0,0016), **NNT**=1250.

A Figura 5 ilustra a metanálise para o desfecho infarto agudo do miocárdio fatal, mostrando que na comparação entre o uso de estatinas versus placebo ou cuidados usuais, realizada a partir da análise dos 3.948 pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa.

Figura 5 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio fatal, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 1,2941$ ($p = 0,2552$) $I^2 = 22,73\%$ (IC95% - a -). Medida síntese da estimativa global = $-0,0020$ (IC95% - $0,0083$ a $0,0041$), **NNT**=500.

Na análise do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal, cuja somatória de pacientes foi de 14.910, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais (Figura 6).

Figura 6 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 12,6227$ ($p = 0,6314$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 52). Medida síntese da estimativa global = $-0,0020$ (IC95% $-0,0083$ a $0,0041$), **NNT**=500.

Para análise do desfecho intervenção coronária percutânea, que totalizou 2.897 pacientes, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais (Figura 7).

Figura 7 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 17,1529$ ($p = 0,0164$) $I^2 = 59\%$ (IC95% 11 a 81). Medida síntese da estimativa global = $-0,0245$ (IC95% $-0,0586$ a $0,0096$), **NNT**=40.

A Figura 8 mostra que, na análise dos 4.910 pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais no desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio.

Figura 8 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio, São Paulo - 2012.

Heterogeneidade: $Q = 2,4337$ ($p = 0,9320$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 79). Medida síntese da estimativa global = $-0,0096$ (IC95% $-0,0206$ a $0,0014$), **NNT**=104.

No desfecho hospitalização, na análise dos 12.309 pacientes, verifica-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais(Figura 9).

Figura 9 - Forest-Plot do desfecho hospitalização, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q= 37,3918$ ($p=2,1496$) $I^2= 75,99\%$ (IC95% 55 a 87). Medida síntese da estimativa global= -0,0101 (IC95% -0,0188 a -0,0014), **NNT=99**.

5.3 ANÁLISE DO SUBGRUPO ESTATINAS VERSUS PLACEBO

Na análise de subgrupo placebo, que incluiu nove estudos, para a o desfecho mortalidade por todas as causas, com a retirada dos sete estudos que apresentam no grupo de comparação os cuidados usuais, analisando os outros nove estudos que usaram o placebo no grupo controle versus estatina no grupo intervenção, observa que não houve diferença estatisticamente significativa entre estatinas versus placebo (Figura 10).

Figura 10 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas – análise do subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo - 2012

Heterogeneidade: $Q=4,3962$ ($p=0,8197$) $I^2= 0,00, \%$ (IC95% 0 a 64). Medida síntese da estimativa global= -0,0090 (IC95% -0,0153 a 0,0028), **NNT= 111**.

A Figura 11 mostra que para o desfecho mortalidade cardiovascular, na análise dos nove estudos não houve diferença estatisticamente significativa, na análise de subgrupo, com a retirada dos sete estudos que apresentam no grupo de comparação os cuidados usuais, analisando os outros nove estudos que usaram o placebo no grupo controle versus estatina no grupo intervenção.

Figura 11 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular – análise do subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo - 2012

Heterogeneidade: $Q=9,6716$ $p=(0,8494)$ $I^2= 48,33,\%$ (IC95% 0 a 79). Medida síntese da estimativa global= -0,0010 (IC95% -0,0036 a 0,0015), **NNT=1000**.

No desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal, a análise de 10 estudos que usaram o placebo versus estatina observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 12).

Figura 12 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal – análise do subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q=5,4362$ $p(0,7947)$ $I^2= 0,00,\%$ (IC95% 0 a 62). Medida síntese da estimativa global= -0,0029 (IC95% -0,0100 a 0,0004), **NNT=344**.

Na Figura 13, quanto ao desfecho intervenção coronária percutânea, dentre os cinco estudos que usaram placebo versus estatinas, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Figura 13 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea – análise de subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q=5,9080$ $p(0,2061)$ $I^2= 32,30\%$ (IC95% 0 a 85). Medida síntese da estimativa global: -0,0079 (IC95% -0,0227 a 0,0069), **NNT=126**.

Para o desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio, usuais, a análise cinco estudos que usaram o placebo no grupo controle versus estatina na intervenção, observou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados (Figura 14).

Figura 14 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio – análise de subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q=1,4628$ $p(0,8331)$ $I^2= 0,00\%$ (IC95% 0 a 79). Medida síntese da estimativa global: -0,0079 (IC95% -0,0227 a 0,0069), **NNT=126**.

Para hospitalização verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo versus estatina na intervenção, na análise de cinco estudos (Figura 15).

Figura 15 - Forest-Plot do desfecho hospitalização – análise de subgrupo estatinas versus placebo, São Paulo - 2012

Heterogeneidade: $Q=18,4318$ $p(0,0010)$ $I^2= 78,30\%$ (IC95% 48 a 91). Medida síntese da estimativa global: -0,0040 (IC95% -0,0013 a 0,0054), **NNT=250**.

5.4 ANÁLISE DO SUBGRUPO TEMPO DE SEGUIMENTO DOS PACIENTES

A Figura 16 apresenta a comparação dos grupos estatinas versus placebo ou cuidados usuais, para os estudos que tiveram tempo de seguimento dos pacientes por até quatro meses, quanto ao desfecho mortalidade por todas as causas. Esses estudos totalizaram 6.752 pacientes e a análise apontou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Figura 16 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas – análise de subgrupo seguimento dos pacientes ≤ quatro meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q=1,9486$ ($p=0,7452$) $I^2= 0,00\%$ (IC95% 0 a 79). Medida síntese da estimativa global= -0,0060 (IC95% -0,0138 a 0,0018), **NNT**=166.

Para a seguimento $\geq$ a seis meses, a análise de subgrupo para o desfecho mortalidade por todas as causas, cuja amostra foi de 8.278, mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 17).

Figura 17 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas - análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 7,5752$ ($p = 0,6702$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0,00 A 60). Medida síntese da estimativa global = -0,0072 (IC95% -0,0148 a 0,0004), **NNT**=138.

Na Figura 18 observa-se que na comparação dos grupos estatinas versus placebo ou cuidados usuais, na amostra de 6.593 pacientes, para o desfecho mortalidade cardiovascular no seguimento até quatro meses, não houve diferença estatisticamente significativa.

Figura 18 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular – análise de subgrupo com seguimento dos pacientes ≤ a quatro meses, São Paulo - 2012

Heterogeneidade: $Q = 1,3781$ ($p = 0,5020$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 89). Medida síntese da estimativa global = -0,0001 (IC95% -0,0025 a 0,0028), **NNT**=10.000.

Para a seguimento $\geq$ a seis meses, para o desfecho mortalidade cardiovascular, cuja amostra foi de 7.398 pacientes, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 19).

Figura 19 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012.

Heterogeneidade: $Q = 7,5752$ ($p = 0,6702$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 60). Medida síntese da estimativa global = $-0,0072$ (IC95% $-0,0148$ a $0,0004$), **NNT**=138.

A Figura 20 aponta que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estatinas versus placebo ou cuidados usuais que totalizou 6.812 pacientes no desfecho IAM não fatal com seguimento até quatro meses

Figura 20 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal – análise de subgrupo com seguimento dos pacientes ≤ a quatro meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 1,5557$ ($p = 0,9065$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 74). Medida síntese da estimativa global = $-0,0024$ (IC95% $-0,0119$ a $0,0070$), **NNT**=416.

Para a seguimento $\geq$ a seis meses quanto ao desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal, cuja amostra foi de 8.098 pacientes, observou que não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 21).

Figura 21 - Forest-Plot do desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal – análise de subgrupo com seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q= 11,0580$ ($p=0,2717$) $I^2= 18,61\%$ (IC95% 0 a 59). Medida síntese da estimativa global= -0,0018 (IC95% -0,0100 a 0,0063), **NNT=555**.

A Figura 22 mostra que para o desfecho intervenção coronária percutânea seguimento até quatro meses de 3.271 pacientes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Figura 22 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea – análise de subgrupo seguimento dos pacientes ≤ a quatro meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 17,1529$ ($p = 0,0164$) $I^2 = 59\%$ (IC95% 11 a 81). Medida síntese da estimativa global = -0,0245 (IC95% -0,0586 a 0,0096), **NNT=40**.

Para a seguimento $\geq$ a seis meses para o desfecho intervenção coronária percutânea, cuja amostra foi de 1656 pacientes, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (Figura 23).

Figura 23 - Forest-Plot do desfecho intervenção coronária percutânea – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q= 12,0950$ ($p=0,0165$) $I^2= 66\%$ (IC95% 14 a 87). Medida síntese da estimativa global= -0,0305 (IC95% -0,0604 a 0,0007), **NNT=32**.

Para o desfecho revascularização do miocárdio, nos estudos com seguimento até quatro meses realizado com 3.254 pacientes, não verificou-se diferença estatisticamente significativa entre estatinas e placebo ou cuidados usuais (Figura 24).

Figura 24 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio – análise de subgrupo seguimento dos pacientes ≤ a quatro meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 0,5806$ ($p = 0,7480$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 89). Medida síntese da estimativa global = $-0,0039$ (IC95% $-0,0213$ a $0,0134$), **NNT**=256.

A Figura 25 apresenta o seguimento $\geq$ a seis meses para o desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio, cuja amostra foi de 1.656, apontando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Figura 25 - Forest-Plot do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\geq$ seis a quatro meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 1,1743$ ($p = 0,8823$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 79). Medida síntese da estimativa global = -0,0134 (IC95% -0,0278 a 0,0009), **NNT**=74.

A comparação entre o uso das estatinas versus placebo ou cuidados usuais, em uma amostra de 6.554 pacientes para o desfecho hospitalização, no seguimento até quatro meses, apontou que não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 26).

Figura 26 - Forest-Plot do desfecho hospitalização – análise de subgrupo seguimento dos pacientes ≤ a quatro meses, São Paulo – 2012.

Heterogeneidade: $Q = 5,2914$ ($p = 0,0709$) $I^2 = 62,20\%$ (IC95% 0 a 89). Medida síntese da estimativa global = -0,0067 (IC95% -0,0217 a 0,0081), **NNT**=149.

Para a seguimento $\geq$ a seis meses, no desfecho hospitalização, cuja amostra foi de 5.755 a análise, mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa (Figura 27).

Figura 27 - Forest-Plot do desfecho hospitalização – análise de subgrupo seguimento dos pacientes $\geq$ a seis meses, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q= 31,9123$ ($p=1,6960$) $I^2= 81,20\%$ (IC95% 62 a 90). Medida síntese da estimativa global= -0,0118 (IC95% -0,0225 a -0,0011), **NNT=84**.

5.5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Na análise de sensibilidade realizada com oito estudos, cujo Jadad foi $\geq$ a três e totalizou 13.733 pacientes, observou-se na metanálise cumulativa diferença estatisticamente significativa entre os grupos estatinas e placebo ou cuidados usuais, para o desfecho mortalidade por todas as causas (Figura 28).

Figura 28 - Forest-Plot do desfecho mortalidade por todas as causas para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q = 3,7068$ ($p = 0,8825$) $I^2 = 0,00\%$ (IC95% 0 a 64). Medida síntese da estimativa global = $-0,0094$ (IC95% $-0,0156$ a $-0,0032$), **NNT**=106.

Para o desfecho mortalidade cardiovascular, cuja amostra foi de 13.307, a Figura 29 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, na metanálise cumulativa.

Figura 29 - Forest-Plot do desfecho mortalidade cardiovascular para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo - 2012

Heterogeneidade: $Q = 9,6761$ ($p = 0,0849$) $I^2 = 48,33\%$ (IC95% 0 a 79). Medida síntese da estimativa global = -0,0010 (IC95% -0,0036 a 0,0015). **NNT**=1000.

Na comparação dos grupos estatinas e placebo ou cuidados usuais quanto ao desfecho infarto agudo do miocárdio não fatal, feito a partir dos 13.613 pacientes, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na metanálise cumulativa (Figura 30).

Figura 30 - Forest-Plot cumulativo do desfecho Infarto agudo do miocárdio não fatal para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q= 5,1695$ ($p=0,7393$) $I^2= 0,00\%$ (IC95% 0 a 64). Medida síntese da estimativa global= -0,0027 (IC95% -0,0099 a 0,0044), **NNT**=370.

Para o desfecho intervenção coronária percutânea, cuja amostra foi de 3.881 pacientes, observou-se que houve diferença estatisticamente na comparação dos grupos, na metanálise cumulativa (Figura 31).

Figura 31 - Forest-Plot cumulativo do desfecho intervenção coronária percutânea para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q=5,2899$ ($p=0,1517$) $I^2= 43,29\%$ (IC95% 0 a 81). Medida síntese da estimativa global= -0,0032 (IC95% -0,0154 a 0,0220), **NNT**=312.

A Figura 32 aponta que, no desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio, realizada a análise com 3.782 pacientes, mostrou que não houve diferença estatisticamente entre os grupos na metanálise cumulativa.

Figura 32 - Forest-Plot cumulativo do desfecho revascularização cirúrgica do miocárdio para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012

Heterogeneidade: $Q=1,0612$ ($p=0,5882$) $I^2= 0,00\%$ (IC95% 0 a 89). Medida síntese da estimativa global= -0,0068 (IC95% -0,0220 a 0,0084). **NNT=147**

No desfecho hospitalização, que totalizou 11.207 pacientes, observou-se que na metanálise cumulativa não houve diferença estatisticamente significativa, na comparação dos grupos (Figura 33).

Figura 33 - Forest-Plot cumulativo do desfecho hospitalização para estudos com Jadad $\geq$ três, São Paulo – 2012.

Heterogeneidade: $Q=18,43$ ($p=0,0010$) $I^2=78,30\%$ (IC95% 47 a 90). Medida síntese da estimativa global= -0,0040 (IC95% -0,0134 a 0,0054), NNT=250.

A seguir no Quadro 15, síntese dos resultados da metanálise, análise de subgrupo estatinas versus placebo e variável tempo de seguimento dos pacientes e análise de sensibilidade.

Quadro 15 - Síntese dos resultados da Metanálise, incluindo as análises de subgrupos e sensibilidade, São Paulo – 2012

Desfecho	Nº estudos	Total de pacientes	Q (p)	I ² (IC95%)	Estimativa global (IC95%)	NNT	Conclusão
Mortalidade por todas as causas	16	15.030	9,5922 (0,8459)	0,00% (0 a 52)	-0,0066 (-0,0121 a -0,0011)	151	Diferença estatisticamente significativa.
Mortalidade Cardiovascular	09	13.991	13,9016 (0,0843)	42,45% (0 a 73)	-0,0008 (-0,0133 a 0,0016)	1250	Não houve diferença estatisticamente significativa
Infarto Agudo do Miocárdio Fatal	02	3.948	1,2941 (0,2552)	22,73% (-)	-0,0020 (-0,0083 a 0,0041)	500	Não houve diferença estatisticamente significativa
Infarto Agudo do Miocárdio não Fatal	16	14.910	12,6227 (0,6314)	0,00% (0 a 52)	-0,0020 (-0,0083 a 0,0041)	500	Não houve diferença estatisticamente significativa
Intervenção Coronária Percutânea	08	2.897	17,1529 (0,0164)	59 (11 a 81)	-0,0245 (-0,0586 a 0,0096)	40	Não houve diferença estatisticamente significativa
Revascularização Cirúrgica do Miocárdio	08	4.910	2,4337 (0,9320)	0,00% (0 a 79)	-0,0096 (-0,0206 a 0,0014)	104	Não houve diferença estatisticamente significativa
Hospitalização	10	12.309	37,3918 (2,1496)	75,99% (55 a 87)	-0,0101 (-0,0188 a -0,0014)	99	Diferença estatisticamente significativa.
Mortalidade por todas as causas ASG (estatina x placebo)	09	13.802	4,3962 (0,8197)	0,00% (0 a 64)	-0,0090 (-0,0153 a 0,0028)	111	Não houve diferença estatisticamente significativa
Mortalidade Cardiovascular ASG (estatina x placebo)	06	13.307	9,6716 (0,8494)	48,33% (0 a 79)	-0,0010 (-0,0036 a 0,0015)	1000	Não houve diferença estatisticamente significativa
Infarto Agudo do Miocárdio não Fatal ASG (estatina x placebo)	10	13.682	5,4362 (0,7947)	0,00% (0 a 62)	-0,0029 (-0,0100 a 0,0004)	344	Não houve diferença estatisticamente significativa
Intervenção Coronária Percutânea ASG (estatina x placebo)	05	3.967	5,9080 (0,2061)	32,30% (0 a 85)	-0,0079 (-0,0227 a 0,0069)	126	Não houve diferença estatisticamente significativa
Revascularização Cirúrgica do Miocárdio ASG (estatina x placebo)	05	3.950	1,4628 (0,8331)	0,00% (0 a 79)	-0,0079 (-0,0227 a 0,0069)	126	Não houve diferença estatisticamente significativa
Hospitalização ASG (estatina x placebo)	05	11.207	18,4318 (0,0010)	78,30% (48 a 91)	-0,0040 (-0,0013 a 0,0054)	250	Não houve diferença estatisticamente significativa

Mortalidade por todas as causas ASG (tempo de seguimento ≤ 4 meses)	05	6.752	1.9486 (0.7452)	0.00% (0 a 79)	-0,0060 (-0,0138 a 0,0018)	166	Não houve diferença estatisticamente significativa
Mortalidade por todas as causas ASG (tempo de seguimento ≥ 6 meses)	11	8.278	7.5752 (0.6702)	0.00% (0 a 60)	-0,0072 (-0,0148 a 0,0004)	138	Não houve diferença estatisticamente significativa
Mortalidade Cardiovascular ASG (tempo de seguimento ≤ 4 meses)	03	6.593	1.3781 (0.5020)	0.00% (0 a 89)	-0,0001 (-0,0025 a 0,0028)	10.000	Não houve diferença estatisticamente significativa
Mortalidade Cardiovascular ASG (tempo de seguimento ≥ 6 meses)	06	7.398	7.5752 (0.6702)	0.00% (0 a 60)	-0,0072 (-0,0148 a 0,0004)	138	Não houve diferença estatisticamente significativa
Infarto Agudo do Miocárdio não Fatal ASG (tempo de seguimento ≤ 4 meses)	06	6.812	1.5557 (0.9065)	0.00% (0 a 74)	-0,0024 (-0,0119 a 0,0070)	416	Não houve diferença estatisticamente significativa
Infarto Agudo do Miocárdio não Fatal ASG (tempo de seguimento ≥ 6 meses)	10	8.098	11,0580 (0.2717)	18,61% (0 a 59)	-0,0018 (-0,0100 a 0,0063)	555	Não houve diferença estatisticamente significativa
Intervenção Coronária Percutânea ASG (tempo de seguimento ≤ 4 meses)	03	3.271	17,1529 (0.0164)	59% (11 a 81%)	-0,0245 (-0,0586 a 0,0096)	40	Não houve diferença estatisticamente significativa
Intervenção Coronária Percutânea ASG (tempo de seguimento ≥ 6 meses)	05	1.656	12,0950 (0.0165)	86% (14 a 87)	-0,0305 (-0,0604 a 0,0007)	32	Não houve diferença estatisticamente significativa
Revascularização Cirúrgica do Miocárdio ASG (tempo de seguimento ≤ 4 meses)	03	3.254	0.5806 (0.7480)	0.00% (0 a 89)	-0,0039 (-0,0213 a 0,0134)	246	Não houve diferença estatisticamente significativa
Revascularização Cirúrgica do Miocárdio ASG (tempo de seguimento ≥ 6 meses)	05	1.656	1,1743 (0.8823)	0.00% (0 a 79)	-0,0134 (-0,0278 a 0,0009)	74	Não houve diferença estatisticamente significativa
Hospitalização ASG (tempo de seguimento ≤ 4 meses)	03	6.554	5.2914 (0.0709)	62,20% (0 a 89)	-0,0067 (-0,0217 a 0,0081)	149	Não houve diferença estatisticamente significativa

Hospitalização ASG (tempo de seguimento ≥ 6 meses)	07	5.755	31,9123 (1,6960)	81,20% (62 a 90)	-0,0118 (-0,0225 a -0,0011)	84	Diferença estatisticamente significativa.
Mortalidade por todas as causas - AS (estudos com Jadad ≥ três)	09	13.733	3,7068 (0,8825)	0,00% (0 a 64)	-0,0094 (-0,0156 a -0,0032)	106	Diferença estatisticamente significativa.
Mortalidade Cardiovascular - AS (estudos com Jadad ≥ três)	06	13.307	9,6761 (0,00849)	48,33% (0 a 79%)	-0,0010 (-0,0036 a 0,0015)	1000	Não houve diferença estatisticamente significativa
Infarto Agudo do Miocárdio não fatal - AS (estudos com Jadad ≥ três)	09	13.613	5,1695 (0,7393)	0,00% (0 a 64)	-0,0027 (-0,0099 a 0,0044)	370	Não houve diferença estatisticamente significativa
Intervenção Coronária Percutânea - AS (estudos com Jadad ≥ três)	04	3.881	5,2899 (0,1517)	43,29% (0 a 81%)	-0,0032 (-0,0154 a 0,0220)	312	Não houve diferença estatisticamente significativa
Revascularização Cirurgica do Miocárdio - AS (estudos com Jadad ≥ três)	03	3.782	1,0612 (0,5882)	0,00% (0 a 89)	-0,0068 (-0,0220 a 0,0084)	147	Não houve diferença estatisticamente significativa
Hospitalização - AS (estudos com Jadad ≥ três)	05	11.207	18,43 (0,0010)	78,30% (47 a 90)	-0,0040 (-0,0134 a 0,0054)	250	Não houve diferença estatisticamente significativa

ASG: Análise de subgrupo / AS: Análise de sensibilidade.

Discussão

6 DISCUSSÃO

A presente RS conduzida com 18 ECCR, os quais totalizaram 15.170 pacientes, analisou se o uso de estatinas (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e sinvastatina) comparadas a placebo ou cuidados usuais, reduzem desfechos clínicos em pacientes com SCA. Os resultados da metanálise com ECCR, ainda que o número de estudos e de pacientes tenha sido diferente na análise individual dos desfechos investigados, mostraram que não houve diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, no que diz respeito à redução da mortalidade cardiovascular, do IAM (fatal e não fatal), da ICP e da RM, independente do tempo de seguimento.

Para os desfechos mortalidade por todas as causas e hospitalização houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando os efeitos terapêuticos das estatinas. Esses resultados são, em parte, confirmados e refutados por estudos prévios, dependendo do tempo de início da terapia com estatinas. Estudo recém-publicado (n=4.030), conduzido com a finalidade de analisar os efeitos da terapia precoce com estatinas, evidenciou que a prescrição destes medicamentos, nas primeiras 24 h do evento, pode reduzir a mortalidade⁹¹. O estudo **LIPID**, cujo seguimento dos pacientes (n=9.014) foi de 6,1 anos, com idade entre 31 a 75 anos, comparou pravastatina 40mg/dia versus placebo, mostrou que a terapia reduziu mortalidade por DAC (redução do risco relativo em 24% IC95% 12 a 35%, $P= 0,001$) e mortalidade por todas as causas (redução do risco relativo em 22% IC95% 13 a 31%, $P= 0,001$)⁵.

Todavia, outra RS realizada por um grupo de colaboradores da Cochrane, que analisou também pacientes com SCA (n=14.303), concluiu que a terapia precoce com estatinas (< que 14 dias do início da SCA) não mostrou benefícios significantes na redução de mortalidade⁸. Uma possível explanação acerca dessa divergência com a nossa RS, pode ser a inclusão do estudo **Extended-ESTABLISH**, que apesar de analisar uma amostra pequena (n=180), acompanhou os pacientes por um tempo de seguimento

longo (4,2 anos) e conseguiu apontar benefícios do uso imediato da atorvastatina na redução de eventos clínicos combinados como MACCE (mortalidade, SCA, acidente vascular encefálico)⁹².

A ausência de benefícios para as estatinas verificada nesta RS para os desfechos mortalidade cardiovascular, IAM (fatal e não fatal), ICP e RM, também foram corroborados em outros estudos. Na metanálise da Cochrane, a análise do desfecho primário combinado (mortalidade cardiovascular, IAM fatal e não fatal, ICP e RM), no primeiro mês de seguimento (RR= 0.93; IC 95% 0.80 a 1.08) e no quarto mês (RR=0.93; IC 95% 0,81 a 1,06) não mostrou diferença entre os grupos estatinas e placebo ou cuidados usuais⁸. No ano de 2006, RS analisando também pacientes com SCA, apontou que não houve benefícios (HR 1.02; IC 95% 0.95 a 1.09) na redução de eventos cardiovasculares nos primeiros quatro meses de tratamento estatinas. Contudo, a partir do sexto de mês de terapia, os autores observaram redução significativa de eventos cardiovasculares (HR 0.76; IC 95% (0.70 a 0.84) e persistência do benefício nos 24 meses de seguimento (HR 0.81; IC 95% 0.77 a 0.87). No entanto, na análise de subgrupo o benefício do uso das estatinas não foi observado para o desfecho IAM no seguimento de 24 meses (HR 0.89; IC 95% 0.60 a 1.33)⁹.

No que tange a hospitalização os achados desta RS (n=12.309) demonstram benefícios da terapêutica com as estatinas quando comparadas a placebo ou cuidados usuais, (rd= -0,0101 IC95% -0,0225 a -0,0011). Esse benefício também foi observado em estudos clínicos, **MIRACL** (n=3.086) o qual apontou redução do risco relativo em 26% no grupo atorvastatina no desfecho rehospitalização⁷. No **FACS** (n=158) cujo seguimento dos pacientes foi de 12 meses também os autores, observaram a redução estatisticamente significativa ($P < 0.0001$), neste mesmo desfecho com o uso da fluvastatina⁹³.

Esse achado, quando analisado na perspectiva dos gastos com internações hospitalares mostra-se bastante importante. Estudos conduzidos em diferentes países têm mostrado que os gastos com hospitalizações por SCA ocupam o primeiro lugar no orçamento do Estado. Na Espanha os

gastos hospitalares do paciente com SCA submetido á terapia durante 16 semanas, após o evento, foi de € 1.921 por paciente, no grupo que recebeu atorvastatina 80 mg/dia, comparado a € 1.853 no grupo placebo. O custo da atorvastatina durante as 16 semanas foi de € 128, sendo que 47% deste custo foi compensada pelo benefício obtido da redução do número de eventos cardiovasculares e hospitalização⁹⁴.

Diferente das RS anteriormente publicadas, que, de modo geral, analisaram desfechos combinados, o presente estudo, investigou desfechos de relevância clínica de maneira individualizada. Nos ECCR, a análise de desfechos combinada pode ser útil para a confirmação da eficácia de um dado tratamento, especialmente quando as amostras são pequenas e há necessidade de aumentar a precisão estatística. Todavia, este tipo de análise é mais propensa a ocorrência de vieses, e em particular na cardiologia pode ser uma estratégia enganosa, especialmente quando são colocados pesos semelhantes aos desfechos de menor impacto clínico (p. exemplo, angina) e os de maior relevância clínica (p. exemplo, morte)¹⁰⁻¹². No âmbito mais ampliado de políticas públicas, em que decisões são tomadas considerando, sobretudo, a limitação de recursos financeiros, os resultados advindos de desfechos combinados podem não mostrar a dimensão real do problema, ou seja, qual a contribuição de cada evento no conjunto da análise.

Nesta RS, o cálculo do NNT para os diferentes desfechos foi um modo adicional de medir o impacto da intervenção de interesse, dado que esse indicador constitui-se numa alternativa robusta para estabelecer prioridades assistenciais, especialmente no cenário atual em que há limitação de recursos financeiros e demandas assistências infinitas⁹⁵.

Dentre os NNT calculados observou-se que para o desfecho mortalidade por todas as causas houve menor variação do valor obtido, incluindo a análise de subgrupo (NNT 106 a 151). Em contrapartida, a mortalidade cardiovascular foi o desfecho que apresentou a maior variação (NNT 138 a 10.000), sendo que o NNT de 10.000 foi obtido na análise de subgrupo do seguimento dos pacientes $\leq$ quatro meses. Esse achado

mostra o quão inviável pode ser a aplicação de recursos neste caso, dado o baixíssimo retorno em termos de benefícios. Na análise do conjunto dos NNT, verificou-se que os valores menores foram obtidos para os desfechos ICP (NNT 32) e RM (NNT 74). Na clínica, a realização destes procedimentos invasivos encontra-se, de certo modo, atrelada a alguns aspectos como avaliação clínica por parte do especialista e disponibilidade de recursos tecnológicos, elementos que podem interferir na indicação ou não do procedimento, afetando o número de eventos observados. Além disso, há que considerar-se a magnitude do efeito, que no caso do ICP (NNT 32) foi relativamente pequena, visto que são necessários tratar com estatinas 32 pacientes, por um período médio de 20,5 meses, para evitar-se uma ICP. Estudo conduzido com pacientes com SCA mostrou que, em 30 dias, cerca de 10% ($n = 1.459$) dos pacientes submetidos à ICP foram hospitalizados, 0,68% ($n = 106$) morreram. Os autores observaram, ainda, que a rehospitalização aumentou o risco de mortalidade em um ano (OR ajustada 1.38; IC95% 1.08 a 1.75; $P = 0.009$)⁹⁶.

A análise do subgrupo estatinas comparada a placebo, para os desfechos mortalidade (por todas as causas e cardiovascular), IAM não fatal, intervenção coronária percutânea, revascularização cirúrgica do miocárdio e hospitalização, não houve diferença estatisticamente significativa. Esses achados permitem inferir que a intervenção do controle “cuidados usuais” parece pesar, de modo importante, nos resultados nos desfechos mortalidade por todas as causas e hospitalização.

Na análise de subgrupo do seguimento tempo $\leq$ quatro meses ou $\geq$ seis meses a terapia com estatinas comparadas a placebo ou cuidados usuais não apontou benefício da intervenção para os desfechos mortalidade por todas as causas ($rd = -0,0072$ IC95% -0,0148 a 0,0004), mortalidade cardiovascular ($rd = -0,0072$ IC95% -0,0148 a 0,0004), IAM não fatal ($rd = -0,0018$ IC95% -0,0100 a 0,0063), ICP ($rd = -0,0305$ IC95% -0,0604 a 0,0007), RM ($rd = -0,0134$ IC95% -0,0278 a 0,0009). Para a hospitalização, as estatinas mostraram-se benéficas, no tempo de seguimento dos pacientes $\geq$

seis meses ($rd = -0,0118$ IC95% $-0,0225$ a $-0,0011$) quando comparadas as outras intervenções (placebo ou cuidados usuais).

Apesar da análise de subgrupo da variável tempo de seguimento dos pacientes não mostrar diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, nos diferentes desfechos mortalidade (todas as causas e cardiovascular), IAM não fatal, ICP e RM, os valores de NNT para o tempo de seguimento $\geq$ seis meses, com exceção do desfecho IAM não fatal, foram menores, variando entre 32 a 138, sugerindo que as estatinas tendem a requerer um menor número de pacientes tratados para se prevenir um evento clínico. Estudo brasileiro realizado com o objetivo de revisar a literatura sobre a efetividade da terapia com estatinas e fibratos em pacientes com risco alto de eventos cardiovasculares, incluindo SCA, apontou que os benefícios desta classe terapêutica na prevenção secundária de eventos cardiovasculares tende a ser maior com o tempo de observação mais prolongado. Na análise de subgrupo dos ECCR com tempo de seguimento médio de 5,2 anos obteve-se $NNT = 59$ (IC95% 43 - 91) para o desfecho mortalidade⁹⁵.

Apesar de estudos observacionais sustentarem a tese de que o início precoce da terapia com estatinas, durante a SCA, encontra-se associada à redução de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular, subsidiando diretrizes da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) acerca da recomendação da prescrição desses medicamentos, antes alta hospitalar para todos os pacientes com SCA⁹⁷, o presente estudo não evidenciou estes benefícios no seguimento dos pacientes $\leq$ quatro meses para todos os eventos estudados.

Na análise dos sete estudos com este período de seguimento, 57,4% iniciaram a terapia com estatinas no período máximo de 48 h após o evento. A análise de 300.823 pacientes do Registro Nacional de Infarto do Miocárdio dos Estados Unidos apontou que o uso precoce das estatinas (primeiras 24h de hospitalização) foi associado a menor incidência de choque cardiogênico, arritmias e parada cardíaca, mas não a recorrência do IAM⁹⁸. Recente publicação mostrou que a terapia com estatinas, quando utilizada no período

perioperatório em pacientes de cirurgia cardíaca e não cardíacas que não utilizaram este agente previamente, reduz fibrilação atrial (RR= 0,56 IC 95% 0,45 a 0,69 [NNT 6]) IAM (RR=0,53 IC 95% 0,38 a 0,74 [NNT 23]) e tempo médio de internação hospitalar (diferença média= -0,32; IC 95% -0,53 a -0,11), mas não reduziu o risco de morte (RR=0,62 IC 95% -0,34 a 1,14)⁹⁹.

O uso precoce das estatinas, nos estudos in vitro e in vivo, tem demonstrado que elas podem apresentar efeitos pleiotrópicos, os quais tem o potencial para estabilizar placas coronarianas, melhorar a função endotelial e reduzir a inflamação e formação do trombo artéria coronária¹⁰⁰⁻¹⁰². Estes agentes por atuar rapidamente no desarranjo biológico do sistema imunológico, função endotelial, resposta inflamatória, independente dos seus efeitos redutores de LDL-c, podem assim contribuir para a redução precoce do risco cardiovascular em pacientes com SCA. Os efeitos positivos desta classe terapêutica, especialmente, no que diz respeito à estabilização das placas, coagulação e inflamação, tem grande relevância durante evento agudo SCA¹⁰³. Postula-se que as propriedades anti-inflamatórias das estatinas possam controlar a inflamação sistêmica da fase inicial de SCA. Alguns estudos clínicos têm demonstrado que os grupos de pacientes com SCA que apresentam inflamação significativa apresentam prognóstico menos favorável^{104,105}.

Numa análise mais ampliada do tempo de seguimento dos pacientes, nota-se que os ECCR não são delineados para demonstrar quando os benefícios terapêuticos começam, e o melhor dia para iniciar a terapia não são apontados nas publicações, sendo crítico o início da terapia e por isso, inconclusivo⁹¹.

Na análise de sensibilidade realizada com os estudos de maior qualidade metodológica, avaliados através da escala de Jadad, o desfecho mortalidade por todas as causas apontou benefício das estatinas (rd= -0,0094 IC95% -0,0156 a -0,0032) em relação a placebo ou cuidados usuais. Esse achado confirma o quão robusto foram os achados da metanálise, visto que a sensibilidade confirma os benefícios das estatinas.

Reconhecendo que a AI e o IAM constituem conjuntamente a SCA, é importante explicar o porquê do desfecho AI não ter sido objeto de análise desta RS. O estudo recém-publicado da Cochrane apontou os benefícios das estatinas (RR 0.76 IC 95% 0,59 a 0,96 $p=0.02$) quando comparada com placebo ou cuidados usuais quatro meses após o evento agudo⁸. Além disso, houve dificuldade de utilizar as informações do estudo **Extended-EXTABLISH**, visto que a análise foi feita por desfecho combinado SCA. Esse estudo que apresentou 10 casos no grupo atorvastatina e 18 casos no grupo controle, não permitiu a extração individualizada dos eventos de IAM e AI, para agregar novas informações aos resultados previamente publicados na revisão Cochrane. Contactou-se os autores do **Extended-EXTABLISH** para solicitar os dados dos eventos de maneira individualizada, porém não obteve-se resposta⁹².

6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Os benefícios das estatinas na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares são muito bem estabelecidos, principalmente por reduzir os níveis de LDL-c e no acompanhamento dos pacientes a longo prazo^{2,5}. Atualmente os benefícios das estatinas têm-se ampliado também para tratamento durante o evento agudo, como na SCA. Estudos apontam que os benefícios parecem ser melhores quando a terapia com as estatinas é iniciada precocemente, principalmente nas primeiras 24 h do evento^{91,98}.

O presente estudo mostrou, por meio da análise individualizada dos desfechos clínicos, os benefícios das estatinas quanto à redução de mortalidade por todas as causas e hospitalização. Esses achados parecem estar relacionados com o benefício cumulativo e início do tratamento logo após o evento, que traz a estabilização do quadro agudo, talvez, relacionado mais diretamente com os efeitos pleiotrópicos das estatinas^{50,52}.

Trata-se da primeira RS com foco no paciente com SCA que analisa o desfecho hospitalização, e cujos resultados apontaram o benefício das estatinas no decorrer do tempo de observação. Investigações prévias

mostram o benefício do custo-efetividade do uso deste medicamento na prevenção de novos eventos e redução do tempo de internação hospitalar^{7,93,94,98}.

Apesar das estatinas serem considerados medicamentos seguros e a ocorrência de eventos adversos graves serem extremamente raros, eles podem ocorrer. Deste modo, os prescritores devem ficar atentos aos sinais e sintomas indicativos de eventos de maior gravidade. Recente alerta divulgado pelo FDA reforça de necessidade de atenção por parte dos profissionais de saúde quantos aos riscos decorrentes do uso das estatinas, excepcionalmente para a lesão hepática, perda da memória, risco para o desenvolvimento de diabetes e miopatia¹⁰⁶.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA A PESQUISA

Ainda que a literatura apresente riqueza de informações acerca das estatinas, verifica-se uma lacuna importante no que diz respeito aos ECCR que analisem o início da terapia precoce (menor que 24 h do evento) e que visem analisar essa variável de modo mais criterioso.

Dado que as estatinas representam hoje um medicamento essencial no tratamento de pacientes com SCA, que algumas apresentam custo elevado, que nem sempre correspondem aos benefícios clínicos, é fundamental a realização de estudos econômicos, que incluam, sobretudo as RSs nas análises como custo-efetividade e custo-utilidade. Estas podem subsidiar a tomada de decisão no âmbito das políticas públicas.

6.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A RS como todo estudo secundário é limitada a disponibilidade de informações extraídas dos estudos primários. E, apesar da busca ampla e sistematizada não é possível excluir a possibilidade de viés de publicação, embora essa hipótese seja pouco provável. Outro aspecto a ser considerado foi à limitação de extração dos dados, nos casos de ECCR que analisaram desfechos combinados. A análise dos subgrupos, ainda que explorada na perspectiva da estatina versus placebo e tempo de seguimento dos pacientes, limitou a visualização de outros aspectos que são importantes, quais sejam: comparação de diferentes doses, comparação de diferentes estatinas, entre outras.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

As evidências obtidas nesta RS apontam que as estatinas causam redução na mortalidade por todas as causas e na hospitalização. Porém não demonstram diferença quando comparadas ao placebo ou cuidados usuais em outros eventos de importante magnitude clínica e econômica, no âmbito dos serviços de saúde e da sociedade.

Referências

REFERÊNCIAS

1. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Home Page na Internet]. Brasília. 2012 Mar 14 [citado 2012 Mar 30]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>
2. Pedersen, TR et al. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-89.
3. Ray KK, Cannon CP. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1425-33.
4. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, De Lemos JA, Blazing MA, Van Es GA, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2046-56.
5. Cannon CP, Braunwald MD, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
6. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients with Acute Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-ACS randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1272-8.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-18.
8. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, de Lemos J, Colivicchi F, den Hartog F, et al. Statins for acute coronary syndrome. *The Cochrane Library* 2011, Issue 6. Art.Nº.:CD006870.DOI:10.1002/14651858.CD006870.pub2.
9. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Vilines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166:1814-21.
10. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289:2554-9.

11. Ferreira-Gonzalez I, Permyer-Miralda G, Domingo-Salvany A, Busse JW, Heels-Ansdell D, et al. Problems with use of composite end points in cardiovascular trials: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2007; 334:786.
12. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, Bae H, Gøtzsche PC. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ* 2010; 341: c3920.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events. [text on the Internet] Cited 2011 Nov 20]. Available from: <http://www.nice.org.uk/TA094>.
14. Wilson PW, D'Agostinho RB, Levy D, et al . Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
15. Ministério da Saúde. [Home Page na Internet]. Brasília. [citado 2011 Jan. 2]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
16. Zornoff LAM, Cogni AL, Cicogna AC. Conceito e avaliação da Doença Arterial Coronária Crônica. In: Serrano Jr, Timerman A, Stefanini E. Tratado de Cardiologia SOCESP. São Paulo: 2º ed . Manole, 2009; p. 795.
17. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JÁ Rassi Jr A. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq. Bras. Cardiol* 2007; 89(4): e89-e131.
18. Piegas LS, Avezum A, Neto JMR. Síndromes Coronarianas Agudas com supradesnívelamento do segmento ST: diagnóstico e estratificação de risco. In: Serrano Jr CV, Timerman A, Stefanini E. Tratado de Cardiologia da SOCESP. São Paulo: 2º ed Manole, 2009. p. 861- 892.
19. Sarkees ML, Bavry AA. Non ST-elevation acute coronary syndrome. *Clinical Evidence* 2009; 11: 209.
20. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89(4):1545-56.
21. Roger VL, Alan S. Go, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update : A Report From the American Heart Association *Circulation* 2012; 125:e2-e220.
22. Teich V, Araujo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol* 2011; 24 (2):85-94.

23. Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable/non-ST segment elevation myocardial infarction. *Heart* 2004; 90:729-731.
24. Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the management of Patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116: e14-e304.
25. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994 Apr; 89(4):1545-56.
26. Roger VL, Alan S. Go, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update : A Report From the American Heart Association *Circulation* 2012; 125:e2-e220.
27. Piegas LS, Avezum A, Neto JMR. Síndromes Coronarianas Agudas com supradesnívelamento do segmento ST: diagnóstico e estratificação de risco. In: Serrano Jr CV, Timmerman A, Stefanini E. Tratado de Cardiologia da SOCESP. São Paulo: 2º Ed Manole, 2009; p. 861- 892.
28. Constant J. The clinical diagnosis of non anginal chest pain: the differentiation of angina from non anginal chest pain by history. *Clin Cardiol* 1983; 6:11-16.
29. Peters RJ, Metha SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
30. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group Randomised Trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986; 11: 57-66.
31. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. The SAVE investigations. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction:

- results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
32. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after myocardial infarction: the GISSI-3 Trial. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 337-44.
 33. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.
 34. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285(4):430-6.
 35. Kearney PM, Baigent C. Statins: are any answered? *Curr Opin Lipidol* 2005; 17:624-29.
 36. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2007; 93:914-921.
 37. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML 236 A, ML 236B and ML 236 C new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J antibiot* 1976; 29: 1346-8.
 38. Alberts AW, Chen J, Kuroda G et al. Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol agent. *Proc Natl Acad Sci* 1980; 77: 3957-61.
 39. Hoffmann WF, Alberts AW, Anderson PS et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors 4. Side chain ester derivatives of mevinolin. *J Med Chem* 1986; 29:849-52.
 40. Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y et al. CS 514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase: tissue – selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. *Biochim and Biophys Acta* 1986; 877: 50-60.
 41. Hockwin O, Evans M, Roberts AS, Stoll RE. Post-mortem biochemistry of beagle dog lenses after treatment with Fluvastatin (Sandoz) for 2 years at different dose levels. *Lens Eye Toxic Res* 1990; 7(3-4):563-75.
 42. Bocan TM, Ferguson E, McNally W, Uhlendorf PD, Bak Mueller S, et al. Hepatic and non hepatic sterol synthesis and tissue distribution following administration of a liver selective HMG-CoA reductase inhibitor, CI-981: comparison with selected HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1123(2):133-44.

43. Shiomi M, Takashi I. Effect of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *British Journal of Pharmacology* 1999; 126:961-968.
44. Brown WV. Novel approaches to lipid lowering: Whats is on the horizon? *Am J Cardiol* 2001; 87(suppl):23B-27B.
45. Aoki T, Nishima H, Nakagawa S, Kojima J, Susuki H, Tamaki T et al. Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung* 1997; 47(8):904-8.
46. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. Aterosclerose e Metabolismo das lipoproteínas; p.321-330.
47. Illingworth DR. HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 24-30.
48. Dullaart RPF, Groener JEM, Erkelens DW. Effect of composition of very low density lipoproteins on the rate of cholesterylester transfer from high density lipoproteins in MAM studied in vitro. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 241-8.
49. Eisenberg S. Metabolismo f apolipoproteins and lipoproteins. *Curr Opin Lipidol*. 1990; 1: 205-215.
50. Kwiterovick PO Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglycerides a current overview. *Am J Cardiol* 2000; 86 (suppl): 5L-10L.
51. Ray KK, Cannon CP. The Potential Relevance of the Multiple Lipid-Independent (Pleiotropic) Effects of Statins in the Management of Acute Coronary Syndromes *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1425–33.
52. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:543-59.
53. Giannini SD, Forti N, Diamant J. Hipolipemiantes I. Ação predominante na hipercolesterolemia. In: Baltlouni M, Ramires JA. *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular*. São Paulo: Editora Atheneu, 2004, p.513-534.
54. De Lemos J. A, Blazing MA, Wiviott SD, Fox KAA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004; 292:1307-1316.

55. Sacks, FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335:1001-1009.
56. Staffa JA, et al. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Eng J Med* 2002; 539-540.
57. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based practice in nursing & healthcare. A guide to best practice. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2011. Making the case for Evidence-Based Practice and cultivating a spirit of inquiry; p.3-24.
58. Madigan EA. Evidence-based practice in healthcare: a springboard for discussion. *Home Healthcare Nurse* 1998; 16(6):411-415.
59. Melnyk BM, Fineout-Overholt E, Stillwell SB, Williamson KM. Evidence-Based Practice. Step by Step. *AJN [periódico na internet]* 2009 Nov [citado 2012 Mar 13]; 109 (11): 49 - 52. Disponível em: <http://journals.lww.com/ajnonline/Pages/collections>.
60. Galvão CM. A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem [livre-docência]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2004.
61. Sackett DL, Straus S, Richardson WS, Rosenberg W, Haines RB. Medicina baseada em evidências – Prática e ensino. Porto Alegre: Editora Artmed, 2003.
62. Level of Evidence and Grades of recommendation. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) [homepage na Internet]. Oxford. [atualizado 2009 March. Citado 2012 Fev. 25]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
63. Bandolier. Evidence Based Thinking about Health Care: Evidence-Based Everything. 1995 feb. [citado 2012 Jan 12-1] Disponível em: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band12/b12-1.html>.
64. Peters JL, et al. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(6): 676-680.
65. Lima MS de, Soares BGO, Bacaltchuk. Psiquiatria baseada em evidência. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22 (3): 142 – 6.
66. Halligan S. Systematic reviews and meta-analysis of diagnostics tests. *Clin Radiol* 2005; 60(9):997-9.
67. Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [periódico na Internet]. Inglaterra, 2009 jan. [citado 2010 jun 10].

Disponível em: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf

68. Castro AA, Saconato H, Guidugli F, Clark OAC. Curso de revisão sistemática e metanálise [Online]. São Paulo: LED-DIS/UNIFESP; 2002. [Citado 2012 Fev. 25]. Disponível em: <http://www.virtual.epm.br/cursos/metanalise>.
69. Fletcher RH, Fletcher SW. Tratamento. In: Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Porto Alegre: Artmed; 2006. P. 153 - 178.
70. Santos CMC. Revisão sistemática sobre tratamentos tópicos de lesões vegetantes malignas [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2007.
71. Dainesi SM. Pontos Controversos em Estudos Clínicos Randomizados. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Campino ACC et al. Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed; 2010. P. 51-71.
72. Fletcher RH, Fletcher SW. Introdução. In: Fletcher RH, Fletcher SW. Epidemiologia clínica: elementos essenciais. Porto Alegre: Artmed; 2006. p.19-35.
73. Rached RA, Oliveira MAM, Rached RDVA, Messias ERR, Filho CC. Desfechos intermediários e finais utilizados em diferentes desenhos de pesquisa clínica. In: Nita ME, Campino ACC, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, et al. Avaliação de Tecnologias em Saúde. Porto Alegre: Artmed; 2010. p.31 – 41.
74. Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK. Métodos de pesquisa em avaliação de tecnologia em saúde. Arq Gastroenterol. 2009; 46: 252-255.
75. DiCenso A, Guyatt G, Ciliska D. Evidence-Based Nursing. A Guide to Clinical Practice. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. When to believe a subgroup analysis; 251-262.
76. Tilburt JC, Emanuel E, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing “placebo treatments”: results of national survey of US internists and rheumatologists. BMJ 2008; 337: a1938 doi :10.1136/bmj.
77. Nobre M, Bernardo W. Revisão Sistemática e Meta-análise. In: Prática clínica baseada em evidências. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006, p. 145 – 156.
78. Flemming K. Asking answerable questions. Evid Based Nurs 1998; 1: 36 -7.

79. Stone, PW. Popping the (PICO) Question in Research and Evidence-Based Practice. *Applied Nursing Research*. 2002; 16(2):529-38.
80. Nobre MRC, Bernado WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências: Parte III – Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Assoc Med Bras*. 2004; 50(2): 221-8.
81. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A Estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem* [serial on the Internet]. 2007 [cited 2010 jan 10]; 15(3): [about 4p]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?>
82. PubMed [base de dados na internet]. EUA: U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health; 2012 [citado 2011 fev 15]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
83. Embase.com [base de dados na internet]. Rio de Janeiro: Elsevier; [citado 2011 jan 30]. Disponível em: <http://www.embase.com>
84. The Cochrane Library [base de dados na internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2012 [citado 2011 dez. 20]. Disponível em: <http://www.thecochranelibrary.com>.
85. LILACS [base de dados na internet]. São Paulo: Biblioteca virtual em saúde; 2011. [citado 2011 jan. 10]. Disponível em: <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>.
86. CAPES [base de dados na internet]. Brasília: Governo Federal; 2011. [citado 2011 Nov. 23]. Disponível em: <http://www.capes.gov.br>.
87. Jadad AR, Moore A, Carrol D, Jenkison C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trial* 1996; 17:1-12.
88. Fletcher RH, Fletcher SW. Revisões Sistemáticas. In: Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Artmed; 2006. P. 240-257.
89. Marshall D, Demers C, O'Brien B, Guyatt G. Economic Evaluation. In: DiCenso A, Guyatt G, Ciliska D. *Evidence-Based Nursing. A Guide to Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. P.310-311.

90. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *Q J Med* 2011; 104:109–124.
91. Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Verdecchia P. Very early initiation of therapy and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Acute Cardiac Care*, 2012; 14(1): 34-39.
92. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): A follow-up study. *Atherosclerosis* 2010; 210:497-502.
93. Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, et al. Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, Double-blind, placebo-controlled trial (the FACS-trial). *Trials* 2012; 11:1-8.
94. Gómez-Gerique JA, Casciano R, Stern L, Rejas J. A pharmacoeconomic evaluation of the effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes in Spain. *Eur J Health Econom* 2004; 5: 278–284.
95. Nobre MRC. Farmacoeconomia das estatinas e fibratos usadas no tratamento das dislipidemias [relatório de pesquisa]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.
96. Kaawaja FJ, Shah ND, Lennon RJ, Slusser JS, Alkatib AA, Rihal CS. Factors associated with 30-day readmission rates after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med*. 2012; 172 (2): 112-117.
97. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on practice guidelines developed in collaboration with the American academy of family physicians, society for cardiovascular angiography and interventions, and the society of thoracic surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e215 – 367.
98. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 96: 611 – 616.

99. Chopra V, Wesorick DH, Sussman JB, Greene T, Rogers M, Froehlich JB, et al. Effect of perioperative on death myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay. A Systematic review and Meta-analysis. *Arch Surg*. 2012; 147(2): 181-189.
100. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An hmg-coa reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001;103: 276 – 83.
101. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, Unger AH, Levine D, Shao JH, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: Effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1294 – 304.
102. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by hmg coa reductase inhibitors. *Circulation*. 1998; 97: 1129 – 35.
103. Tracy RP. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10: 435 – 41.
104. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135–43.
105. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
106. U.S Food and Drug Administration (FDA) [Homepage na internet]. Florida. [atualizado 2012 abr.30; citado 2012 Mai. 1]. Disponível em: <http://www.fda.gov/default.htm>

REFERÊNCIAS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

LAMIL (1997)

Kesteloot H, Claeys G, Blanckaert N, Lesaffre E. Time course of serum lipids and apolipoproteins after acute myocardial infarction: modification by pravastatin. *Acta Cardiologica*. 1997; 52(2):107-16.

RECIFE (1999)

Dupuis J, Tardif J C, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE

(Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation*. 1999; 99(25):3227-3233.

L-CAD (2000)

Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern R, Fischer F, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized lipid-coronary artery disease [L-CAD] study). *The American Journal of Cardiology*. 2000; 86(12):1293-8.

MIRACL (2001)

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13): 1711-18.

PAIS (2001)

den Hartog FR, van Kalmthout PM, van Loenhout TT, Schaafsma HJ, Rila H, Verheugt FW. Pravastatin in acute ischaemic syndromes: results of a randomised placebo-controlled trial. *Int J of Clin Pract*. 2001; 55(5): 300 -304.

Colivicchi (2002)

Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, Ammirati F, Montefoschi N, Varveri A, et al. Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2002; 90(8): 872-4.

FLORIDA (2002)

Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJGM, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JGP, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *European Heart Journal*. 2002; 23(24): 1931-7.

PTT (2002)

Kayikcioglu M, Can L, kültürsay H, Payzin S, Turkoglu C. Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiologica* 2002; 57(4):295-302.

LIPS (2002)

Serruys P WJC, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287(24):3215 – 3222.

Phase Z of the A to trial (2004)

de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2004;292(11):1307–16.

PACT (2004)

Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J*. 2004; 148: e2-e8.

Macin (2005)

Macin SM, Perna ER, Farias EF, Franciosi V, Cialzeta JR, Brizuela M, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo controlled study. *American Heart Journal*. 2005; 149(3):451-7.

Sakamoto (2006)

Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, Shimomura H, Kimura K, Ogata Y, et al. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J of Cardiol*. 2006; 97:1165-71.

Shalnev VI (2007)

Shal'nev VI. The effects of early application of simvastatin on C-reactive protein level, blood lipids, and the clinical course of acute coronary syndrome. *Klinicheskaya Meditsina*. 2007; 85(11):46–50.

OACIS-LIPID (2008)

Sato H, Kinjo K, Ito H, Hirayama A, Nanto S, Fukunami M, et al. Effect of early use of low-dose Pravastatin on major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction: the OACIS-LIPID study. *Circulation*. 2008; 72 (1):17-22.

Ren (2009)

Ren HZ, Ma LL, Wang LX. Effect of simvastatin on plasma interleukin-6 in patients with unstable angina. *Clin and Invest Medicine Med*. 2009; 32(4):E280 – E284.

FACS (2010)

Ostadal P, Alan D, Vejvoda J, Kukacka J, Macek M, Hajek P, et al. Fluvastatin in the first-line therapy of acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (the FACS-trial). *Trials* 2010; 11:1-8.

Extended-ESTABLISH (2010)

Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): A follow-up study. *Atherosclerosis* 2010; 210:497-502.

Anexo

ANEXO A

**Ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de ensaio
clínico randomizado – ESCALA DE JADAD**

Escala de Jadad	Pontuação
Etapa 01	
1 - Randomização	
O ensaio clínico é descrito como randomizado?	
2 - Cegado	
O ensaio é descrito como duplo cego?	
3 – Perdas e Exclusões	
Há descrição de perdas e exclusões dos participantes no ensaio clínico	
Total de pontos	
Para cada uma das condições randomizado, cegado e perdas ou exclusões atendidas o estudo recebe 01 ponto e 0 (zero) pontos para as condições não atendidas.	
Etapa 02	
4 - Randomização	
O método para gerar a sequência de randomização foi descrito e apropriado, soma-se mais 01 ponto ou se o método para gerar a sequência de randomização foi descrito e foi inapropriado perde – se 01 ponto do total de pontos da etapa 01.	
5 - Duplo cego	
O método duplo-cego foi descrito e foi apropriado soma – se mais 01 ponto, ou se estudo foi descrito como duplo-cego, mas o método de cegamento foi inapropriado perde – se 01 ponto do total de pontos da etapa 01.	
Escore de Jadad	
Leitura do escore: Escore 0 – 2: considerado de baixa qualidade Escore de 3 – 5: considerado de alta qualidade	

Apêndices

APÊNDICE 1

Instrumento para Avaliação por Título e Resumo. São Paulo - 2012

1. Avaliação por título e resumo

Título:	
Resumo:	
Grupo Intervenção:	Grupo controle:
Desfecho clínico: Sim () Não ()	
Estudo clínico controlado e randomizado: Sim () Não ()	
Incluído ()	Excluído ()

2. Identificação do estudo

Título do periódico:
Autores:
Citação:
Ano de publicação:
Data da avaliação: ____/____/____
Iniciais do revisor:

APÊNDICE 2

Instrumento para análise dos estudos incluídos para leitura de texto integral. São Paulo -2012

Número do estudo:		
Título do estudo:		
Citação:		
Base de dados:		
Desenho de estudo:	() Duplo Cego () Open label	
Objetivo principal:		
Objetivo secundário:		
Desfechos clínicos:	Mortalidade por todas as causas	() Sim () Não
	Mortalidade cardiovascular	() Sim () Não
	IAM fatal	() Sim () Não
	IAM não fatal	() Sim () Não
	Intervenção coronária percutânea	() Sim () Não
	Revascularização cirúrgica do miocárdio	() Sim () Não
	Hospitalização	() Sim () Não
	Hepatite	() Sim () Não
	Rabdomiólise	() Sim () Não
	Dor muscular	() Sim () Não
Estudo incluído na RS:	() Sim () Não	
Motivo da exclusão:		

Data da extração de dados: ____/____/____

Responsável pela análise: _____

APÊNDICE 3

Descrição dos estudos excluídos, a partir da leitura do texto integral, e respectivos motivos de exclusão, São Paulo – 2012.

Número	Referência	Motivo da exclusão
E1	Hahn JY, Kim HJ, Choi YJ, Jo SH, Kim HJ, Lee S, et al. Effects of atorvastatin pretreatment on infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. <i>Am Heart J</i> 2011;162:1026-1033.	Dose versus dose de atorvastatina.
E2	Tsunoda R, Sakamoto T, Kojima S, Ogata Y, Kitagawa A, Ogawa H. Recurrence of angina pectoris after percutaneous coronary intervention is reduced by statins in Japanese patients. <i>Journal of Cardiology</i> 2011;58:208-215.	Perfil clínico dos pacientes, agudos e crônicos.
E3	Kim JS, Kim J, Choi D, Lee CJ, Lee SH, KoYG, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-Segment elevation Myocardial infarction. The STATIN STEMI trial. <i>J Am Coll Cardiol Intv</i> 2010; 3:332-339.	Dose versus dose de atorvastatina.
E4	Sun Y, Qi G, GaoY, Zhang H, Pang X, Zhao W, et al. Effect of different loading doses of atorvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. <i>Can J Cardiol</i> 2010;26(9):481-485.	Dose versus dose de atorvastatina.
E5	Rodés-Cabau J, Tardif JC, Cossette M, Bertrand OF, Ibrahim R, Larose E, et al. Acute effects of statin therapy on coronary atherosclerosis following an acute coronary syndrome. <i>Am J Cardiol</i> 2009;104 (6):750-757.	Ausência de desfecho clínico.
E6	Yun KH, Jeong MH, Oh SK, Rhee SJ, Park EM, Lee EM, et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. <i>Int J Cardiol.</i> 2009;137(3):246-51.	Dose versus dose de rosuvastatina.
E7	Zhao X-Q, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, et al. Effects of Combination Lipid Therapy on Coronary Stenosis Progression and Clinical Cardiovascular Events in Coronary Disease Patients With Metabolic Syndrome: A Combined Analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). <i>Am J Cardiol</i> 2009;104:1457-1464.	Utilização de estatinas combinada a outros medicamentos redutores de colesterol.
E8	Teshima Y, Yufu K, Akioka H, Iwao T, Anan F, Nakagawa M, et al. Early atorvastatin therapy improves cardiac function in patients with acute myocardial infarction. <i>J cardiol</i> 2009;53(1):58-64.	Ausência de desfecho clínico
E9	Lablanche JA, Danchin N, Farnier M, Tedgui A, Vicaut E, Alonso J, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoproteins B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. <i>Archives of Cardiovascular Disease</i> 2008; 101: 399-406.	Todos pacientes receberam estatina no seguimento.
E10	Lewandowski M, Kornacewicz-Jach Z, Millo B, Zielonka J, Czechowska M, Kaliszczak R, et al. The influence of low dose atorvastatin on inflammatory marker level in patients with acute coronary syndrome and its potential clinical value. <i>Cardiol J</i> 2008; 15:337-364.	Resultados com desfecho combinado (por exemplo – IAM e angina).
E11	Tedgui A, Simoneau D, Nozza A, Martineau P, et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. <i>Clin Ther.</i> 2008;30(12):2298-2313.	Dose versus dose de atorvastatina.

E12	Nagashima M, Koyanagi R, Kasanuki H, Hagiwara N, Yamaguchi J-i, Atsuchi N, et al. Effect of Early Statin Treatment at Standard Doses on Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. (The Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program). <i>Am J Cardiol</i> 2007;99:1523–1528.	Delineamento do estudo.
E13	Chi H, Wang S, Chen J, Zhang J. Long-term effects of simvastatin on protection against atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. <i>J Geriatr Cardiol</i> 2007;4:144-147.	Uso de estatinas no grupo controle.
E14	Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2007;49(12):1272-1278.	Estatina prévia a intervenção coronária percutânea.
E15	Tousoulis D, Antoniadou C, Katsi V, Bosinakou E, Kotsopoulou M, Tsioufis C, et al. The impact of early administration of low-dose atorvastatin treatment on inflammatory process, in patients with unstable angina and low cholesterol level. <i>Inter J Cardiol</i> 2006;109:48 – 52.	Ausência de desfecho clínico.
E16	Kanadaşı M, Caylı M, Demirtaş M, Inal T, Demir M, Koç M, et al. The effect of early statin treatment on inflammation and cardiac events in acute coronary syndrome patients with low-density lipoprotein cholesterol. <i>Heart Vessels</i> . 2006; 21(5):291-297.	Delineamento do estudo.
E17	Lorenz H, Junger C, Seidl K, Gitt A, Schneider S, Schiele R, et al. Do statins influence the prognostic impact of non-sustained ventricular tachycardia after ST-elevation myocardial infarction? <i>Eur Heart J</i> 2005;26:1078-1085.	Delineamento do estudo.
E18	Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. <i>JAMA</i> 2005;294:2437-2445.	Sinvastatina versus atorvastatina.
E19	Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Daniel J BS, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering statins after acute coronary syndrome. <i>N Engl J Med</i> 2004;350:1495-1504.	Pravastatina versus atorvastatina.
E20	Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, MD; Shimada K, Kurata T, Sato H, MD, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. <i>Circulation</i> . 2004;110:1061-1068.	Resultado parcial do estudo. Incluído o estudo Extended-ESTABLISH trial: A follow-up study .
E21	Chang SM, Yazbek N, Lakkis NM. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome. <i>Catheter Cardiovasc Interv</i> 2004;62:193-197.	Delineamento do estudo (pos hoc).
E22	Zou YC, Yang XC, Xu ZM, Cui L, Liu XH, Wei, et al. Lipid-lowering efficacy and safety of varying doses of simvastatin in patients with early stage acute coronary syndromes: one-year follow-up study. <i>Chin Med J</i> 2003; 116(6):853-856.	Dose versus dose de sinvastatina.
E23	Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. <i>JAMA</i> 2001;285:430-436.	Delineamento do estudo.

E24	Serruys PWJC, Feyter PJ, Benghozi R, Hugenholtz P, Lesaffre E. The Lescol® Intervention Prevention Study (LIPS): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial of the long-term effects of fluvastatin after successful transcatheter therapy in patients with coronary heart disease. <i>Int J Cardiovasc Intervent</i> 2001;4:165-172.	Racional do estudo. (projeto do estudo)
E25	Riegger G, Abletshauser C, Ludwig M, Schwandt P, Widimsky J, Weidinger G, et al. The effect of fluvastatin on cardiac in patients with symptomatic coronary artery disease during one year of treatment. <i>Atherosclerosis</i> 1999; 144:263-270.	Delineamento do estudo.
E26	Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, et al. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty. Final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. <i>Eur Heart J</i> 1999; 20:58-69.	Características clínicas dos pacientes incluído no estudo.

APÊNDICE 4

Instrumento para extração de dados dos estudos incluídos na revisão sistemática. São Paulo, 2012

Número do estudo:			
Título do estudo:			
Citação:			
Objetivo principal:			
Objetivo secundário:			
Amostra			
Tamanho(n):			
Idade média:			
Sexo n (%)	Masculino: _____	Feminino: _____	
Hipertensão Arterial n(%)	Intervenção: _____	Controle: _____	
Fumantes n(%)	Intervenção: _____	Controle: _____	
Diabetes Mellitus	Intervenção: _____	Controle: _____	
LDL-c (mmol/L)	Inicial: _____	Final: _____	Média: _____
HDL-c (mmol/L)	Inicial: _____	Final: _____	Média: _____
Colesterol total (mmol/L)	Inicial: _____	Final: _____	Média: _____
Alocação:	1:1 ()	1:2 ()	1:3 ()
Grupo intervenção(n):			
Grupo controle(n):			
Recrutados na intervenção:			
Recrutados no controle:			
Elegíveis na intervenção:			
Elegíveis no controle:			
Analizados na intervenção:			
Analizados no controle:			
Seguimento:	_____ meses		
Perdas intervenção:			
Perdas controle:			
Migração de grupos:			
Motivo migração:			
Análise dos dados			
Intervalo de confiança:			

Resultados	
Benefícios:	
Desfecho Principal - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Desfecho Secundário - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Desfecho Secundário - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Desfecho Secundário - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Desfecho Secundário - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Desfecho Secundário - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Danos	
Dano - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Dano - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
Dano - Qual:	
No. Eventos Controle	
No. Eventos Intervenção	
JADAD:	
Data da extração:	
Responsável pela extração:	