

O que as revisões sistemáticas Cochrane dizem sobre o uso de estatinas

Jéssica Oliveira Santos^I, Mariana Francotti^I, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca^{II},
Aécio Flávio Teixeira de Góis^{III}, Rachel Riera^{IV}

Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e Liga Medicina Baseada em Evidências (LMBE) da Escola Paulista de Medicina (EPM)

RESUMO

Contexto: As estatinas exercem efeitos pleiotrópicos, como redução da inflamação, das taxas circulantes de proteína C reativa e do estresse oxidativo. Essas propriedades têm justificado estudos para avaliar os potenciais benefícios das estatinas em outras situações clínicas que não dislipidemia e doenças cardiovasculares. **Objetivo:** Mapear as evidências de revisões sistemáticas (RS) Cochrane sobre efetividade e segurança das estatinas para prevenção e tratamento de variadas situações clínicas. **Métodos:** Overview de RS Cochrane sobre os efeitos das estatinas. **Resultados:** Foram incluídas 26 RS, que forneceram evidências de qualidade muito baixa a alta de que as estatinas trazem ou provavelmente trazem benefícios para: doença arterial periférica de membro inferior, doença renal crônica não dialítica, esteatose e esteatohepatite não alcoólica, hipercolesterolemia familiar, prevenção primária de doenças cardiovasculares em indivíduos saudáveis, ou com situações específicas, redução do colesterol sérico e síndrome coronariana aguda. As evidências atuais mostraram que as estatinas não parecem trazer benefícios para demência, esclerose múltipla, pacientes em diálise, durante cirurgia com *bypass* cardíaco, prevenção de melanoma e síndrome dos ovários policísticos. **Conclusão:** Existem evidências sustentando ou prescrevendo o uso de estatina em várias situações clínicas não cardiovasculares. Porém, ainda faltam evidências sobre seu efeito em muitas outras situações, incluindo degeneração macular, estenose de valva aórtica, hemorragia subaracnoide aneurismática, prevenção primária de tromboembolismo venoso, transplante renal e síndrome nefrótica.

PALAVRAS-CHAVE: Revisão, inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases, efetividade, medicina baseada em evidências, prática clínica baseada em evidências

INTRODUÇÃO

As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) são os agentes hipolipidêmicos mais prescritos na prática médica por sua efetividade na redução do colesterol sérico e por sua tolerabilidade e segurança aceitáveis.^{1,2} De acordo com o American College of Cardiology/American Heart Association

(ACC/AHA), estima-se que 56 milhões de norte-americanos recebam ou sejam elegíveis para a terapia com estatina.³

Em 1996, estudos levantaram a hipótese de que os efeitos benéficos das estatinas poderiam não estar centrados apenas na redução do colesterol plasmático, mas também na inibição do metabolismo do mevalonato.⁴ Os efeitos produzidos por essa inibição são denominados efeitos pleiotrópicos. Eles incluem a melhora da disfunção endotelial,

^IAluna de graduação em Medicina da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{II}Psicóloga. Aluna de pós-graduação do Programa de pós-graduação em Saúde Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{III}Cardiologista, professor adjunto da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

^{IV}Reumatologista, professora adjunta da Disciplina de Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e coordenadora assistente do Cochrane Brazil.

Endereço para correspondência:

Carolina de Oliveira Cruz Latorraca

Disciplina de Saúde Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo — Rua Botucatu, 740 — 3º andar
Vila Clementino — São Paulo (SP) — CEP 04023-900

Tel. (11) 5576-4203

E-mail: caru.pepm@yahoo.com.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesses: nenhum declarado

Entrada: 17 de janeiro de 2017 — Última modificação — 3 de março de 2017 — Aceite: 3 de março de 2017

efeitos antioxidantes, propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas, ação antitrombótica, estabilização de placas ateroscleróticas, aumento do número de células endoteliais progenitoras circulantes, inibição da rejeição de enxertos após transplante de coração e rim, estimulação da formação óssea.⁴⁻⁹

Devido a esses efeitos pleiotrópicos, a terapia com estatinas está sendo considerada em outras condições clínicas além das cardiovasculares e neurovasculares. Alguns estudos de prevenção secundária têm relatado, por exemplo, ação protetora das estatinas no rim, diminuindo o declínio da taxa de filtração glomerular e diminuindo a proteinúria em pacientes com doença renal crônica.¹⁰⁻¹⁷ Adicionalmente, estudos observaram ação das estatinas na formação óssea, por meio da estimulação da expressão da proteína morfogenética óssea (BMP)-2,¹⁸⁻²⁰ hipotetizando que as estatinas, se seletivamente direcionadas ao osso, poderiam apresentar efeitos benéficos no tratamento de osteoporose e fraturas.¹⁹⁻²¹

Tais observações têm despertado grande interesse na comunidade científica e revisões sistemáticas têm sido realizadas para avaliar os efeitos das estatinas em diferentes condições clínicas. Uma busca rápida realizada na base de dados MEDLINE (via PubMed, com o termo MeSH “Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors”, em 30 de outubro de 2016) mostrou aumento considerável no número de revisões sobre estatinas nos últimos 20 anos: em 1996 havia 32 revisões publicadas, e em 2016 já são mais de 167.

OBJETIVOS

Mapear as evidências de revisões sistemáticas Cochrane sobre efetividade e segurança das estatinas para prevenção e tratamento de variadas situações clínicas.

MÉTODOS

Revisão de revisões sistemáticas (*overview*) com busca na Biblioteca Cochrane em 8 de dezembro de 2016. Foram incluídas revisões sistemáticas Cochrane completas que avaliaram os efeitos das estatinas no tratamento ou na prevenção de situações clínicas. Protocolos de revisões sistemáticas (RS) e revisões excluídas da base de dados não foram considerados. Não foram incluídas revisões que avaliaram diferentes terapias hipolipemiantes e nas quais não foi possível estimar o efeito isolado das estatinas. A estratégia de busca utilizada está apresentada na **Tabela 1**. Dois pesquisadores selecionaram e avaliaram as revisões quanto à adequação do tema da revisão ao objetivo desta *overview*. Um terceiro avaliador auxiliou em casos de desacordos.

RESULTADOS

A busca resultou em 683 RSs Cochrane. Após a leitura dos títulos e resumos, 26 revisões estavam relacionadas ao tema, e preencheram os critérios de elegibilidade para este estudo (**Tabelas 2 e 3**).²²⁻⁴⁸ As RSs incluídas foram sumarizadas e apresentadas narrativamente a seguir (síntese qualitativa).

Estatinas para a prevenção primária de doenças cardiovasculares

Foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluindo 56.934 participantes sem evento cardiovascular prévio, sendo que 14 deles recrutaram pacientes com condições específicas (dislipidemia, diabetes mellitus, hipertensão arterial, microalbuminúria).³⁹ Os estudos avaliaram pravastatina, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina em doses variadas comparadas com placebo ou nenhuma intervenção. Os resultados mostraram que:

- Quando comparada com placebo, a estatina reduziu a mortalidade por todas as causas (*odds ratio* [OR] = 0,86; intervalo de confiança 95% [IC 95%] = 0,79-0,94), o risco combinado de eventos fatais e não-fatais devido à DCV (risco relativo [RR] = 0,75; IC 95% = 0,70-0,81), o risco combinado de eventos fatais e não fatais devido a defeitos cardíacos congênitos (RR = 0,73; IC 95% = 0,67-0,80), o risco de acidente vascular encefálico (AVE) fatal e não fatal (RR = 0,78; IC 95% = 0,68-0,89) e as taxas de revascularização (RR = 0,62; IC 95% = 0,54-0,72).
- Colesterol total e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foram reduzidos em todos os ECRs incluídos, no entanto, o tamanho do efeito foi variado.
- Não foram observados eventos adversos graves devido ao uso de estatina.

Os autores concluíram que a prevenção primária de doenças cardiovasculares com estatinas pode ser custo-efetiva, pois reduziu a mortalidade por todas as causas, o risco de eventos vasculares maiores e de revascularização. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub5/full>.

Estatinas para síndrome coronariana aguda (SCA)

ARS⁴³ avaliou os riscos e benefícios da administração precoce de estatina quando comparada com placebo na síndrome coronariana aguda (SCA) e incluiu 18 ECRs (14.303 participantes). Os resultados mostraram que:

- Em comparação com placebo/tratamento habitual, o uso precoce de estatina não reduziu o desfecho primário combinado (mortalidade, infarto agudo do miocárdio [IAM] não fatal e AVE) após um mês (evidência de qualidade moderada,

Tabela 1. Estratégia de busca na Biblioteca Cochrane em 8 de dezembro de 2016

#1	MeSH descriptor: [Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors] explode all trees
#2	(Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors) or (Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase Inhibitors) or (Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase) or (Inhibitors, HMG-CoA Reductase) or (Inhibitors, HMG CoA Reductase) or (Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A) or (Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Inhibitors) or (Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A) or (Statins, HMG-CoA) or (HMG-CoA Statins) or (Statins, HMG CoA) or (HMG-CoA Reductase Inhibitors) or (HMG CoA Reductase Inhibitors) or (Reductase Inhibitors, HMG-CoA) or (Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA) or (Hydroxymethylglutaryl-CoA Inhibitors) or (Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl CoA) or (hydroxymethylglutaryl coenzyme A) or (HMG CoA reductase inhibitor) or (hmg coenzyme a reductase inhibitor) or (hmg-coa reductase inhibitors) or (hydroxymethylglutaryl coa reductase inhibitors) or "statin (drug)" or (statins) or (vastatin)
#3	MeSH descriptor: [Simvastatin] explode all trees
#4	(Simvastatin) or (Synvinolin) or (MK-733) or (MK 733) or (MK733) or (Zocor) or (SINVALIP) or (VASLIP) or (avastinee) or (cholestat) or (clinfar) or (colastatina) or (colestricon) or (covastin) or (denan) or (epistatin) or (esvat) or (ethicol) or (eucor) or (ifistatin) or (kavelor) or (klonastin) or (kolestevan) or (l 644128) or (l644128) or (lipecor) or (lipex) or (lipinorm) or (liponorm) or (lipovas) or (lodes) or (medipo) or (mersivas) or (mk 733) or (mk733) or nor-vastina or (normofat) or (orovas) or (rechol) or (simbado) or (simcard) or (simchol) or (simovil) or (simtin) or (simvacor) or (simvahex) or (simvalord) or (simvatar) or (simvata) or (simvatin) or (simvor) or (simvotin) or (simvacor) or (simvastatin) or (simvinolin) or (sivastin) or (starzoco) or (synvinolin) or (torio) or (valemia) or (vasilip) or (vasotenal) or (vazim) or (vidastat) or (zimmex) or (zocor) or (zocor forte) or (zocord) or (zovast)
#5	MeSH descriptor: [Ezetimibe, Simvastatin Drug Combination] explode all trees
#6	(ezetimibe simvastatin drug combination) or (ezetimibe simvastatin combination) or (Vytorin) or (Inegy) or (ezetimibe simvastatin combination) or (ezetimibe simvastatin) or (simvastatin plus ezetimibe) or (simvastatin ezetimibe) or (zetsim) or (zintrepid)
#7	MeSH descriptor: [Lovastatin] explode all trees
#8	(Lovastatin) or (Mevinolin) or (Monacolin K) or (6 Methylcompactin) or (MK 803) or (MK803) or (Mevacor) or "Lovastatin (1 alpha(S*)) Isomer" or (Lovastatin 1 alpha Isomer) or (1 alpha Isomer Lovastatin) or (alpha Isomer Lovastatin 1) or (lovastatina)
#9	MeSH descriptor: [Pravastatin] explode all trees
#10	(Pravastatin) or (Eptastatin) or (Vasten) or (Aventis Brand of Pravastatin Sodium) or (CS 514) or (CS514) or (Lin Pravastatin) or (Linson Pharma Brand of Pravastatin Sodium) or (Lipemo) or (Squibb Brand of Pravastatin Sodium) or (Liplat) or (Esteve Brand of Pravastatin Sodium) or (Nu Pravastatin) or (Nu Pharma Brand of Pravastatin Sodium) or (Prareduct) or (Sankyo Brand of Pravastatin Sodium) or (Mevalotin) or (Pravachol) or (Elisor) or (Selektine) or (Pravacol) or (Pravasin) or (Bristol Myers Squibb Brand of Pravastatin Sodium) or (Lipostat) or (Pravastatin Monosodium Salt, (6 beta) -Isomer) or (Pravastatin Sodium) or (Pravastatin Sodium Salt) or (Sodium Salt, Pravastatin) or (Pravastatin tert Octylamine Salt) or (Pravastatin, (6 beta) -Isomer) or (RMS 431) or (RMS431) or (SQ 31000) or (SQ31000) or (Apo Pravastatin) or (Apotex Brand of Pravastatin Sodium) or (Bristacol) or (Juste Brand of Pravastatin Sodium) or "3, 5 dihydroxy 7 [1, 2, 6, 7, 8, 8a hexahydro 6 hydroxy 2 methyl 8 (2 methylbutyryloxy) 1 naphthyl] heptanoic acid" or "7 [1, 2, 6, 7, 8, 8a hexahydro 6 hydroxy 2 methyl 8 (2 methylbutyryloxy) 1 naphthyl] 3, 5 dihydroxyheptanoic acid" or (astin) or (bristacol) or (cholespar) or (cs 514) or (cs514) or (elisor) or (epatostantin) or (eptastatin) or (eptastatin sodium) or (eptastatine) or (kenstatin) or (lipemol) or (lipidal) or (liplat) or (liprevil) or (mevalotin) or (novales) or (prareduct) or (prascoland) or (prastan) or (prava) or (pravachol) or (pravacol) or (pravaselect) or (pravasin) or (pravasine) or (pravastatin natrium mayrho fer) or (pravastatin sodium) or (pravator) or (pravyl) or (sanapprav) or (selektine) or (selipran) or (sq 31000) or (sq31000) or (stanidine) or (vasopran) or (vasten) or (xipral) or (pravastatina)
#11	(fluvastatin) or (fluindostatin) or "7-(3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate" or (Lescol) or (XU 62-320) or (XU 62320) or (fluvastatin sodium) or (fluvastatin sodium salt) or "7 [3 (4 fluorophenyl) 1 isopropyl 2 indolyl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoic acid" or (canef) or (cranoc) or (fluindostatin sodium) or (fluvastatin sodium) or (fractal lp) or (lescol) or (lescol lp) or (lescol xl) or (leucol) or (lochol) or (locol) or (sri 62320) or (sri62320) or (vastin) or (xu62320) or (fluvastatina)
#12	(atorvastatin) or (liptonorm) or (Lipitor) or (CI 981) or (atorvastatin calcium) or (atorvastatin calcium hydrate) or (atorvastatin calcium trihydrate) or (atorvastatin calcium salt) or (atorvastatin calcium anhydrous) or "2 (4 fluorophenyl) beta, delta dihydroxy 5 isopropyl 3 phenyl 4 phenylcarbamoyl 1h pyrrole 1 heptanoic acid" or (atorlip) or (atovarol) or (cardyl) or (ci 981) or (ci981) or (glustar) or (lipibec) or (lipitor) or (lipimar) or (lowlipen) or (sortis) or (storvas) or (tahor) or (torvast) or (totalip) or (xarator) or (ym 548) or (ym548) or (zarator) or (atorvastatina)
#13	(cerivastatin) or (Kazak) or (cerivastatin sodium) or "6-Heptenoic acid, 7-(4-(4-fluorophenyl)-5-(methoxymethyl)-2,6-bis(1-methylethyl)-3-pyridinyl)-3,5-dihydroxy-, monosodium salt, (S-(R*,S*-(E)))-" or "7-(4-(4-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-(methoxymethyl)pyrid-3-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate sodium salt" or (rivastatin) or (Certa) or (Bay w 6228) or (Baycol) or (Lipobay) or "7 [4 (4 fluorophenyl) 2, 6 diisopropyl 5 (methoxymethyl) 3 pyridinyl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoic acid" or (bay w 6228) or (bay w6228) or (baycol) or (cerivastatin sodium) or (certa) or (rivastatin) or (cerivastatina)
#14	(rosuvastatin) or (rosuvastatin calcium) or (ZD4522) or (ZD 4522) or (Crestor) or "7 [4 (4 fluorophenyl) 6 isopropyl 2 (n methylmethanesulfonamido) 5 pyrimidinyl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoic acid" or "7 [4 (4 fluorophenyl) 6 isopropyl 2 (n methylmethanesulfonamido) pyrimidin 5 yl] 3, 5 dihydroxyhept 6 enoic acid" or (crestor) or (rosuvas) or (s 4522) or (s4522) or (zd4522) or (rosuvastatina)
#15	(pitavastatin) or (nisvastatin) or (itavastatin) or (P 872441) or (NK 104) or "7 [2 cyclopropyl 4 (4 fluorophenyl) 3 quinolyl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoic acid" or (alipza) or (itavastatin) or (itavastatin calcium) or (livalo) or (livazo) or "monocalcium bis [7 [2 cyclopropyl 4 (4 fluorophenyl) 3 quinolyl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoate]" or (nk104) or (nks 104) or (nks104) or (pitava) or (pitavastatin calcium) or (ribar) or (vezepira) or (pitavastatina)
#16	(cerivastatin) or (bervastatin) or "7 [4 (4 fluorophenyl) spiro [2h 1 benzopyran 2, 1' cyclopentan] 3 yl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoic acid ethyl ester" or "ethyl 7 [4 (4 fluorophenyl) spiro [2h 1 benzopyran 2, 1' cyclopentan] 3 yl] 3, 5 dihydroxy 6 heptenoate" or "ethyl 7 [4 (4 fluorophenyl) spiro [chromene 2, 1' cyclopentan] 3 yl] 3, 5 dihydroxyhept 6 enoate" or (ls 2904) or (ls2904) or (bervastatina)

Continua...

Tabela 1. Continuação

#17 (mevastatin) or (compactin) or "6-demethylmevinolin" or (CS 500) or (ML 236B) or (ML236B) or "1, 2, 3, 7, 8, 8a hexahydro 7 methyl 8 [2 (tetrahydro 4 hydroxy 6 oxo 2h pyran 2 yl) ethyl] 1 naphthyl 2 methylbutyrate" or "2 methylbutyric acid 1, 2, 3, 7, 8, 8a hexahydro 7 methyl 8 [2 (tetrahydro 4 hydroxy 6 oxo 2h pyran 2 yl) ethyl] 1 naphthyl ester" or "compactin (penicillium)" or (cs500) or (mevastin) or (ml 236b) or (ml236b) or (mevastatina)
#18 (crilvastatin) or "(3, 3, 5 trimethylcyclohexyl) 5 oxopyrrolidine 2 carboxylate" or "5 oxoproline 3, 3, 5 trimethylcyclohexyl ester" or "5 oxopyrrolidine 2 carboxylic acid (3, 3, 5 trimethylcyclohexyl) ester" or (pmd 387) or (pmd387) or "pyroglutamic acid 3, 3, 5 trimethylcyclohexyl ester" or (crilvastatina)
#19 (dalvastatin) or "6-(2-(2-(4-fluoro-3-methylphenyl)-4,4,6,6-tetramethyl-1-cyclohexen-1-yl)ethenyl)tetrahydro-4-hydroxy-2H-pyran-2-one" or (RG 12561) or (RG-12561) or "6 [2 [2 (4 fluoro 3 methylphenyl) 4, 4, 6, 6 tetramethyl 1 cyclohexenyl] vinyl] 3, 4, 5, 6 tetrahydro 4 hydroxy 2h pyran 2 one" or (dalvastatina)
#20 (glenvastatin) or "6 [2 [4 (4 fluorophenyl) 2 (1 methylethyl) 6 phenyl 3 pyridinyl] ethenyl] tetrahydro 4 hydroxy 2h pyran 2 one" or "6 [2 [4 (4 fluorophenyl) 2 isopropyl 6 phenyl 3 pyridyl] vinyl] 3, 4, 5, 6 tetrahydro 4 hydroxy 2h pyran 2 one" or (hr 780) or (hr780) or (glenvastatina)
#21 (mevinolinic acid) or (lovastatin acid) or "mevinolinic acid, (1S-(1alpha(betaS*,deltaS*),2alpha,6beta,8beta(R*),8aalpha))-isomer" or "mevinolinic acid, aluminum salt (3:1)" or "mevinolinic acid, monoammonium salt, 1S-(1alpha(betaS*),2alpha,6beta,8beta(R*),8aalpha))-isomer" or (mevinolinic acid, monosodium salt) or "mevinolinic acid, monosodium salt, (1S-(1alpha(betaS*,deltaS*),2alpha,6beta,8beta(R*),8aalpha))-isomer" or "L 154819" or "L-154819" or "L-154,819" or "mevinolinic acid, calcium salt (2:1)"
#22 (monacolin J) or (monacolin L)
#23 (Hydroxymethylglutaryl CoA Reductases) or (Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase) or (HMG CoA Reductases) or (3 Hydroxy 3 methylglutaryl CoA Reductase) or (CoA Reductase, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl) or (Reductase, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA) or (HMG CoA Reductase) or (atorvastatin) or (cerivastatin) or (dalvastatin) or (fluidostatin) or (fluvastatin) or (lovastatin) or (pitavastatin) or (pravastatin) or (rosuvastatin) or (simvastatin) or (rosuvastatin) or (meglutol) or (mevinolin) or (monacolin) or (pravachol) or (lipex) or (lipitor) or (zocor) or (mevacor) or (lescol) or (baycol)
#24 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23
#25 #24 in Cochrane Reviews

Tabela 2. Número de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso de estatinas de acordo com a área clínica

Área clínica	Número
Anestesiologia	1
Cardiovascular	10
Ginecologia ou obstetrícia	1
Hepatologia	1
Nefrologia	5
Neurologia (cognição, neuromuscular e neurovascular)	6
Oftalmologia	1
Oncologia	1

RR = 0,93; IC 95% = 0,80-1,08) e quatro meses (evidência de qualidade moderada, RR = 0,93; IC 95% = 0,81-1,06). Também não houve redução nos seguintes desfechos quando avaliados separadamente: mortalidade por todas as causas, IAM fatal e não fatal, AVE fatal e não fatal, mortalidade por causa cardiovascular, taxas de revascularização e insuficiência cardíaca aguda em um e quatro meses.

- O risco de angina instável foi reduzido em 24% após quatro meses do episódio de SCA (evidência de qualidade moderada, RR = 0,76; IC 95% = 0,59-0,96).
- Miopatia (níveis elevados de creatinina quinase > 10 vezes o limite superior do normal) foi relatada em nove indivíduos do grupo da estatina (0,13%) e em um participante do grupo controle (0,015%). Miopatia grave foi limitada aos pacientes tratados com dose de 80 mg de sinvastatina.

Baseados em evidências de qualidade moderada, os autores concluíram que o início da terapia com estatina dentro de 14 dias após a SCA não reduziu a mortalidade, risco de IAM ou de AVE até quatro meses após o evento, mas reduziu a ocorrência de angina instável nesse mesmo período. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006870.pub3/full>.

Estatina para estenose de válvula aórtica

A revisão³⁴ incluiu quatro ECRs com (2.360 participantes com estenose de válvula aórtica) que compararam estatinas (1.185 participantes) com placebo (1.175 participantes). Os resultados mostraram que não houve diferença entre os grupos com relação à:

- Gravidade da estenose valvar aórtica (evidência de baixa qualidade): gradiente de pressão média (dois ECRs, 1.935 participantes, diferença de média [DM] = -0,54; IC 95% = -1,88 a 0,80), área da válvula (dois ECRs, 127 participantes, DM = -0,07, IC 95% = -0,28 a 0,14) e velocidade do jato aórtico (um ECR, 155 participantes, DM = -0,06; IC 95% = -0,26 a 0,14).
- Ausência de substituição valvar (quatro ECRs, 2.360 participantes, RR = 0,93; IC 95% = 0,81-1,06).
- Dor muscular: (três ECRs, 2.204 participantes, RR = 0,91; IC 95% = 0,75-1,09).
- Mortalidade cardiovascular (três ECRs, 2.297 participantes, RR = 0,80; IC 95% = 0,56-1,15; evidência de baixa qualidade).
- Hospitalização por qualquer causa (um ECR, 155 participantes, RR = 0,84; IC 95% = 0,39-1,84; evidência de baixa qualidade).

Tabela 3. Resultados de revisões sistemáticas Cochrane sobre o uso de estatinas de acordo com a situação clínica

Situação clínica	Intervenções	Efeitos da estatina	Força da evidência (GRADE)*
Acidente vascular encefálico isquêmico agudo ²²	Atorvastatina 10, 20 ou 40 mg/dia ou sinvastatina 40 mg/dia	• Sem redução de mortalidade	Muito baixa
Acidente vascular encefálico isquêmico ou AIT (prevenção secundária) ²³	Pravastatina 40 mg/dia, atorvastatina 80 mg/dia ou sinvastatina 40 mg/dia	• Redução do risco de AVC isquêmico e eventos vasculares graves • Elevou o risco de AVE hemorrágico	Alta
Cirurgia vascular não cardíaca (prevenção de eventos) ²⁴	Atorvastatina 10 a 80 mg/dia ou lovastatina 20 mg/dia	• Sem diferença na mortalidade geral e cardiovascular e no risco de IAM não-fatal	Moderada a baixa
Degeneração macular relacionada à idade ²⁵	Sinvastatina 10 a 40 mg/dia	• Não melhorou acuidade ou função visual	Muito baixa
Demência (tratamento) ²⁶	Sinvastatina 80 mg/dia ou atorvastatina 80 mg/dia	• Redução do LDL-colesterol	Baixa
Demência (prevenção) ²⁷	Sinvastatina 40 mg/dia ou pravastatina 40 mg/dia	• Sem diferença na incidência de demência, função cognitiva e risco de abandono do tratamento por eventos adversos	Moderada a alta
Demência (interrupção do uso de estatina) ²⁸	-	-	Nenhum estudo encontrado
Doença arterial periférica de membro inferior ²⁹	Sinvastatina 40 mg/dia, atorvastatina 10 mg/dia	• Redução de eventos cardiovasculares, eventos coronarianos e taxa de revascularização • Discreto aumento do risco de câncer de pele não melanoma	Moderada
Doença renal crônica não dialítica ³⁰	Variados tipos e doses	• Redução de eventos cardiovasculares maiores, mortalidade geral e cardiovascular e IAM	Moderada a alta
Doença renal crônica dialítica ³¹	Variados tipos e doses	• Sem diferença para eventos cardiovasculares, mortalidade geral e cardiovascular, IAM e AVE • Redução de colesterol total e LDL-colesterol	Alta a moderada
Esclerose múltipla ³²	Atorvastatina 20 a 80 mg/dia ou sinvastatina 40 a 80 mg/dia	• Sem diferença em recidivas, progressão da doença, prevenção do desenvolvimento de novas lesões na ressonância magnética e na qualidade de vida	Moderada a baixa
Esteatose e esteatohepatite não alcoólica ³³	Atorvastatina 20 mg/dia ou sinvastatina 40 mg/dia	• Sem diferença nos níveis de aminotransferases e na histologia hepática	Baixa a muito baixa
Estenose de valva aórtica ³⁴	Diferentes estatinas em variadas doses <i>versus</i> placebo	• Sem diferença na gravidade da estenose, ausência de reposição valvar, mortalidade cardiovascular, hospitalização por qualquer causa e na incidência de mialgia	Moderada a muito baixa
Hemorragia subaracnoide aneurismática ³⁵	Sinvastatina 80 mg/dia <i>versus</i> placebo	• Sem diferença no déficit isquêmico tardio	Muito baixa
Hipercolesterolemia familiar em crianças ³⁶	Lovastatina 40 mg/dia, pravastatina 5 a 40 mg/dia, sinvastatina 20 a 40 mg/dia, atorvastatina 10 a 20 mg/dia ou rosuvastatina 5 a 20 mg/dia	• Redução do LDL-colesterol • Sem diferença nos níveis de aspartato e alanina aminotransferase, e creatinina fosfoquinase, risco de miopatia e de eventos adversos clínicos	Moderada a baixa
Lesão renal aguda após cirurgia com <i>bypass</i> cardíaco (prevenção) ³⁷	Atorvastatina 20 a 40 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia ou rosuvastatina 20 mg/dia	• Sem diferença para risco de lesão renal aguda pós-operatória, necessidade de diálise ou mortalidade	Baixa a muito baixa
Melanoma (prevenção) ³⁸	Lovastatina 20 a 40 mg/dia, pravastatina 40 mg/dia ou sinvastatina 10 a 40 mg/dia	• Não reduziu risco de melanoma	Baixa
Prevenção primária ³⁹	Diferentes estatinas em variadas doses <i>versus</i> placebo	Redução de: • Colesterol total • LDL-colesterol • Mortalidade por todas as causas • Risco de eventos vasculares maiores • Risco de revascularização	Moderada

Continua...

Tabela 3. Continuação

Situação clínica	Intervenções	Efeitos da estatina	Força da evidência (GRADE)*
Redução lipídica ⁴⁰	Diferentes estatinas em esquema convencional versus esquema cronomodulado (cronoterapia)	• Sem diferença nos valores séricos de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides, e nos eventos adversos	Baixa a muito baixa
Redução lipídica ⁴¹	Rosuvastatina 5 a 40 mg/dia	• Redução colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides	Alta
Redução lipídica ⁴²	Atorvastatina 10 a 80 mg/dia	• Redução do colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides	Alta
Síndrome coronariana aguda (SCA) ⁴³	Diferentes estatinas em variadas doses versus placebo	• Sem diferença na mortalidade por todas as causas e cardiovascular, IAM fatal e não-fatal, AVE fatal e não-fatal, revascularização e insuficiência cardíaca aguda após um e quatro meses • Angina instável: risco reduzido em 24% após quatro meses com estatina • Miopatia: risco elevado em oito vezes com estatina • Miopatia grave: observada com sinvastatina na dose de 80mg/dia	Moderada
Síndrome nefrótica ⁴⁴	Fluvastatina 20 mg, lovastatina ou sinvastatina 10 a 40 mg	• Redução do HDL-colesterol e da albumina sérica • Sem diferença para eventos adversos graves	Muito baixa
Síndrome ovários policísticos ⁴⁵	Atorvastatina 20 a 40 mg/dia ou sinvastatina 20 mg/dia (isoladas ou combinadas com metformina ou contraceptivo oral)	• Benefício sobre o perfil lipídico e níveis de testosterona • Sem diferença na regularidade menstrual, ovulação espontânea, hirsutismo e acne	Baixa
Transplante renal ⁴⁶	Variados tipos e doses	• Sem diferença para eventos cardiovasculares, mortalidade geral e cardiovascular • Redução de colesterol total e LDL-colesterol	Baixa
Tromboembolismo venoso (prevenção primária) ⁴⁷	Rosuvastatina 20 mg/dia	• Redução de tromboembolismo venoso, trombose venosa profunda, IAM total (fatal e não-fatal), AVE total (fatal e não-fatal)	Moderada

AIT = ataque isquêmico transitório; AVC = acidente vascular cerebral; AVE = acidente vascular encefálico; IAM = infarto agudo do miocárdio; LDL = *low density lipoproteins*; HDL = *high density lipoproteins*; *GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Ferramenta para avaliar a qualidade da força da evidência existente. Alta qualidade = pouca probabilidade de que novos estudos modifiquem a evidência atual; Qualidade moderada = probabilidade de que novos estudos modifiquem a evidência atual; Baixa qualidade: alta probabilidade de que novos estudos modifiquem a evidência atual; Qualidade muito baixa = há muita incerteza sobre a informação, não permitindo qualquer interpretação.⁴⁸

Nenhum dos quatro ECRs incluídos relatou mortalidade global e qualidade de vida do paciente. Os autores concluíram que ainda há incerteza dos efeitos das estatinas na estenose de válvula aórtica. Até o momento não há opção de tratamento clínico para estenose valvar aórtica. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009571.pub2/full>.

Hipolipemiantes para hemorragia subaracnoide aneurismática (HSA)

Uma revisão Cochrane³⁵ encontrou apenas um ECR no qual 39 pacientes receberam 80 mg/dia de sinvastatina (n = 19) ou placebo (n = 20) durante 14 dias para hemorragia subaracnoide aneurismática (HSA). Os resultados mostraram:

- Déficit isquêmico tardio: sem diferença entre os dois grupos (RR = 0,44; IC 95% = 0,19-1,01; P = 0,05).
- Elevação de transaminase aspartato ou transaminase alanina: dois participantes no grupo sinvastatina e um no grupo placebo.

- Elevação de creatinina fosfoquinase: um participante no grupo estatina.

Este estudo não apresentou resultados para morte ou dependência física após seis meses (desfechos primários). Os autores afirmaram que não foi possível obter conclusões sobre efetividade e segurança do uso de estatina para HSA. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008184.pub2/full>.

Cronoterapia versus terapia convencional de estatinas para dislipidemia

A cronoterapia é o ajuste da terapia hipolipêmica ao ritmo circadiano da biossíntese de colesterol. Uma revisão⁴⁰ incluiu oito ECR (767 participantes) com diferentes estatinas (lovastatina, sinvastatina, fluvastatina e pravastatina). Os resultados mostraram que não foi observada diferença na administração de estatina no período da manhã versus noite quanto aos desfechos:

- Colesterol total (cinco ECRs, 514 participantes, DM = 4,33; IC 95% = -1,36 a 10,01);
- LDL-c (cinco ECRs, 473 participantes, DM = 4,85 mg/dL, IC 95% = -0,87 a 10,57);
- HDL-c (cinco ECRs, 514 participantes, DM = 0,54; IC 95% = -1,08 a 2,17);
- Triglicérides (cinco ECRs, 510 participantes, DM = -8,91; IC 95% = -22 a 4,17);
- Eventos adversos (cinco ECRs, 556 participantes, OR = 0,71; IC 95% = 0,44 a 1,15).

Nenhum dos ECRs avaliou mortalidade cardiovascular ou por qualquer causa, morbidade cardiovascular e incidência de eventos cardiovasculares. Os autores concluíram que, com base em evidência de baixa qualidade, parece não haver diferença entre o tratamento cronomodulado e o tratamento convencional. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009462.pub2/full>.

Hipolipemiantes para doença arterial periférica de membro inferior

A revisão²⁹ incluiu 18 ECR (10.049 participantes) avaliando diferentes terapias hipolipemiantes e 3 deles avaliaram estatinas *versus* placebo (sinvastatina = 2 e atorvastatina = 1) para doença arterial periférica de membro inferior. Os resultados mostraram benefício das estatinas para os desfechos:

- Eventos cardiovasculares: redução de 26% (OR = 0,74; IC 95% = 0,67 a 0,82; n = 7.002). Porém, um terço dos participantes tinha história de cirurgia coronariana ou vascular periférica;
- Eventos coronarianos: redução de 23% (OR = 0,77; IC 95% = 0,66 a 0,89; n = 7.002);
- Revascularização: redução de 28% (OR = 0,73; IC 95% = 0,64 a 0,83; n = 7.002).

Um ECR relatou maior incidência de câncer de pele não melanoma com o uso de estatina, e esta taxa não se elevou com o tempo de uso ou doses maiores. Dados numéricos não foram fornecidos. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000123.pub2/full>.

Estatinas para prevenção primária de tromboembolismo venoso (TEV)

Essa revisão⁴⁷ incluiu apenas um ECR (17.802 participantes, qualidade metodológica moderada) que mostrou benefício da rosuvastatina quando comparada com placebo para os desfechos:

- Tromboembolismo venoso (TEV): redução de 43% (OR = 0,57; IC 95% = 0,37-0,86);

- Trombose venosa profunda (TVP): redução de 55% (OR = 0,45; IC 95% = 0,25-0,79);
- IAM: redução de 55% (OR = 0,45; IC 95% = 0,30-0,69);
- AVE: redução de 49% (OR = 0,51; IC 95% = 0,34-0,78).

No entanto, não houve diferença entre os grupos para os desfechos: embolia pulmonar (OR = 0,77; IC 95% = 0,41-1,46), IAM fatal (OR = 1,59; IC 95% = 0,53-4,22), AVE fatal (OR = 0,30; IC 95% = 0,08-1,09), morte após TEV (OR = 0,50; IC 95% = 0,20-1,24) e incidência de qualquer evento adverso grave (OR = 1,07; IC 95% = 0,95-1,20). Os autores concluíram que, por se tratar de um único estudo, as evidências apresentadas são insuficientes para se recomendar o uso de rosuvastatina na prevenção de TEV, sendo necessários mais estudos para avaliar essa questão. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008203.pub3/full>.

Rosuvastatina para redução lipídica

A revisão⁴¹ incluiu 180 estudos (18 ECR controlados com placebo e 90 ensaios clínicos do tipo antes-e-depois) com 19.596 participantes. Quando comparada com placebo, a rosuvastatina 5 a 40 mg/dia reduziu em 41% a 55% o valor do LDL-colesterol (evidência de alta qualidade) e em 18% a 27% o valor de triglicérides. Independentemente da dose, a rosuvastatina aumentou o HDL-colesterol em média em 7%. Essa revisão não forneceu boa estimativa da incidência de danos associados à rosuvastatina devido à curta duração dos estudos e à falta de notificação de eventos adversos em 44% dos ECRs. Os autores concluíram que os efeitos da rosuvastatina sobre o colesterol total, o LDL-c e o colesterol não HDL são linearmente dependentes da dose prescrita. E quando comparada à atorvastatina, a rosuvastatina apresenta potência três vezes maior. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010254.pub2/full>.

Atorvastatina para redução lipídica

A revisão⁴² incluiu 296 estudos com 38.817 participantes e os resultados mostraram que, para doses de 10 a 80 mg/dia, houve uma diminuição de 37,1% a 51,7% no LDL-c em 3 a 12 semanas de tratamento (evidência de alta qualidade). As análises de subgrupos sugerem que os efeitos da atorvastatina são melhores nas mulheres do que nos homens, assim como são melhores nas hipercolesterolemias não familiares do que nos familiares. Não houve diferença na taxa de abandono por evento adverso entre atorvastatina e placebo (RR = 0,98; IC 95% = 0,68-1,40; evidência de qualidade muito baixa). Em comparação com a rosuvastatina, a atorvastatina se mostrou três vezes menos potente. Os autores concluíram que a redução dos

níveis séricos de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides foi significativo e dependente da dose de atorvastatina. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008226.pub3/full>.

Estatinas para AVE agudo

Foram incluídos oito ECR (625 participantes), mas nenhum deles forneceu dados suficientes para avaliar os desfechos proposto na revisão no AVE agudo.²² Não houve morte por AVE isquêmico, eventos adversos, hemorragia ou infecções (seis ECRs; 444 participantes). A terapia com estatina não reduziu a mortalidade por todas as causas, em comparação com placebo ou nenhum tratamento (OR = 1,51; IC 95% = 0,60-3,81; sete ECRs; 431 participantes). Não foram relatados casos de rabdomiólise (três ECRs; 274 pacientes). Os autores concluíram que os dados disponíveis foram insuficientes para concluir se as estatinas são seguras e efetivas para casos de AVE isquêmico agudo e ataque isquêmico transitório. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007551.pub2/full>.

Hipolipemiantes para prevenção secundária de AVE

A revisão²³ incluiu oito ECR, sendo cinco comparando estatinas com placebo: pravastatina (n = 2), atorvastatina (n = 1) ou sinvastatina (n = 2), e os resultados mostraram benefício da estatina em pacientes com história pregressa de AVE ou ataque isquêmico transitório (AIT) para os desfechos:

- AVE isquêmico: redução do risco em 12% (RR = 0,78; IC 95% = 0,67 a 0,92; dois ECRs; 8.011 participantes);
- Eventos vasculares graves: redução de 26% (RR = 0,74; IC 95% = 0,67 a 0,82; três ECRs; 8.403 participantes).

Não houve diferença entre estatina e placebo com relação à mortalidade por todas as causas, incluindo morte súbita (OR = 1,00; IC 95% = 0,83 a 1,20). A terapia com estatina elevou o risco de AVE hemorrágico (RR = 1,72; IC 95% = 1,20 a 2,46; dois ECRs; 8.011 participantes). Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002091.pub2/full>.

Estatinas para o tratamento de demência

A revisão²⁶ incluiu três ECRs (748 participantes) controlados por placebo, sobre estatinas no tratamento da demência, que mostraram:

- LDL-colesterol: reduzido em 50,2% e 54% após 3 e 13 semanas de atorvastatina 80 mg/dia, respectivamente, mantendo-se constante até o 18º mês de tratamento (dois ECRs). Reduzido em 52% com sinvastatina 80 mg/dia por 26 semanas (um ECR).

Não houve diferença entre estatina e placebo quanto os desfechos: escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-Cog) (DM = -1,12; IC 95% = -3,99 a 1,75; três ECRs), Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental) (DM = -1,53; IC 95% = -3,28 a 0,21), risco de eventos adversos (OR = 2,45; IC 95% = 0,69 a 8,62; dois ECRs), função global, comportamento e atividades da vida diária. Não houve evidências de que as estatinas fossem prejudiciais à cognição e não foram identificados estudos que avaliassem o papel das estatinas no tratamento da demência vascular. Os autores concluíram que atualmente não existem evidências suficientes para recomendar o uso de estatinas no tratamento da demência. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007514.pub3/full>.

Estatina para prevenção de demência

A revisão²⁷ incluiu dois ECRs (26.340 participantes entre 40 e 82 anos de idade) sobre prevenção de demência, sendo que 11.610 tinham 70 anos ou mais. Todos os participantes tinham história ou fatores de risco para doença vascular. Os estudos não observaram diferença entre sinvastatina ou pravastatina e placebo quanto aos desfechos:

- Incidência de demência (OR = 1,00; IC 95% = 0,61 a 1,65; um ECR; 20.536 participantes evidência de qualidade moderada);
- Função cognitiva (avaliada por cinco testes cognitivos diferentes; evidência de alta qualidade);
- Abandono do tratamento devido a eventos adversos não fatais (OR = 0,94; IC 95% = 0,83-1,05; dois ECRs; 26.340 participantes).

Os autores concluíram que há evidências de qualidade mostrando que o uso de estatinas para pessoas com idade mais avançada e com risco de doença vascular não previne o declínio cognitivo ou a demência. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003160.pub3/full>.

Interrupção do uso de estatina em pessoas com demência

Interrupção do uso de estatina pode melhorar a qualidade de vida em pessoas com demência avançada, uma vez que elas não serão sujeitas a polifarmácia desnecessária ou a eventos adversos, minimizando intervenções desnecessárias ou não benéficas. No entanto, a estatina pode prevenir eventos cardiovasculares em indivíduos de alto risco. A revisão²⁸ Cochrane procurou avaliar os efeitos da descontinuação de estatinas em pessoas com demência; no entanto, nenhum estudo foi encontrado. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012050.pub2/full>.

Estatinas e fibratos para prevenção de melanoma

A revisão³⁸ incluiu 16 ECRs, 7 comparando estatinas com placebo na prevenção do melanoma. Os resultados mostraram que não houve redução na incidência de melanoma com estatina (OR = 0,90; IC 95% = 0,56 a 1,44; seis ECRs). A análise de subgrupos por tipo de estatina não mostrou diferença significativa, com exceção da lovastatina, que reduziu a incidência de melanoma de acordo com apenas um estudo (OR = 0,52; IC 95% = 0,27-0,99). Os autores concluíram que os resultados obtidos na revisão não foram insuficientes para sugerir ou refutar o uso de estatinas na prevenção de melanoma. Até que evidências mais confiáveis estejam disponíveis, evitar exposição à radiação ultravioleta continua sendo a prática mais efetiva para reduzir o risco de melanoma. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003697.pub2/full>.

Estatinas para degeneração macular relacionada à idade

A revisão²⁵ incluiu dois ECRs, sendo que um deles ainda não havia sido finalizado investigando o papel das estatinas na degeneração macular. Ambos não encontraram diferença entre sinvastatina e placebo na acuidade visual após três meses de tratamento ou após 45 dias de seguimento, na pontuação de Drusen ou na função visual (as estimativas de efeito e os intervalos de confiança não estavam disponíveis). Os autores concluíram que as evidências disponíveis atualmente são insuficientes para esclarecer se as estatinas têm papel na prevenção ou podem retardar o início/progressão da degeneração macular relacionada à idade. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006927.pub5/full>.

Hipolipemiantes para síndrome nefrótica

A revisão⁴⁴ incluiu quatro ECRs comparando estatinas com placebo na síndrome nefrótica e os resultados mostraram elevação do HDL-colesterol (DM = 5,40 mg/dL; IC 95% = 2,31 a 8,491; um ECR) e da albumina sérica (MD = 0,60 g/dL, IC 95% = 0,14-1,06; um ECR) com o uso de estatinas. Não foram notificados eventos adversos graves, como rabdomiólise. No entanto, ocorreram alguns eventos secundários (sem dados fornecidos). Nenhum dos estudos incluídos avaliou mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal. Os autores concluíram que as evidências são insuficientes para recomendar o uso de estatinas e outros agentes hipolipemiantes na população com síndrome nefrótica. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005425.pub2/full>.

Estatinas para pessoas com doença renal crônica não dialítica

A revisão³⁰ incluiu 50 estudos (45.285 participantes) e mostrou benefícios da estatina para doentes renais crônicos que não fazem diálise, quando comparada com placebo para os desfechos:

- Eventos cardiovasculares maiores: RR = 0,72, IC 95% = 0,66 a 0,79 (13 ECRs; 36.033 participantes; evidência de alta qualidade);
- Mortalidade por todas as causas (RR = 0,79; IC 95% = 0,69 a 0,91; 10 ECRs; 28.276 participantes; evidência de alta qualidade);
- Mortalidade cardiovascular (RR = 0,77; IC 95% = 0,69 a 0,87; sete ECRs, 19.054 participantes; evidência de qualidade moderada);
- IAM (RR = 0,55; IC 95% = 0,42 a 0,72; oito ECRs; 9.018 participantes).

Não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de AVE, elevação de creatinoquinase, alteração da função hepática, abandono no tratamento devido a eventos adversos e câncer. Os autores concluíram que as estatinas reduziram o risco de morte e de eventos cardiovasculares maiores em 20% em participantes renais crônicos não dialíticos. Além disso, as estatinas também reduziram o risco de morte, eventos cardiovasculares maiores e IAM em pessoas com doença renal crônica não dialítica que não tinham doença cardiovascular prévia (prevenção primária). Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007784.pub2/full>.

Estatina para pacientes em diálise

A revisão³¹ incluiu 25 ECRs (8.289 participantes) e os resultados mostraram que não houve benefícios da estatina sobre o placebo para pacientes em diálise para os desfechos:

- Eventos cardiovasculares: (RR = 0,95, IC 95% = 0,88-1,03; quatro ECRs; 7.084 participantes; evidência de alta qualidade);
- Mortalidade por todas as causas (RR = 0,96, IC 95% = 0,90 a 1,02; 13 ECRs; 4.705 participantes; evidência de qualidade moderada);
- Mortalidade cardiovascular (RR = 0,94, IC 95% = 0,84 a 1,06; 13 ECRs; 4.627 participantes; evidência de qualidade moderada);
- IAM (RR = 0,87; IC 95% = 0,71 a 1,07; três ECRs; 4.047 participantes);
- AVE (RR = 1,29; IC 95% = 0,96 -1,72; dois ECRs; 4.018 participantes).

Também não houve diferença entre os grupos quanto ao risco de eventos adversos, elevação de creatinoquinase, alteração de enzimas hepáticas, abandono no tratamento devido a eventos adversos e câncer. As estatinas reduziram o colesterol total (DM = -44,86 mg/dL; IC95% = -55,19 a -34,53; 14 ECRs; 1.803 participantes), e o LDL-colesterol (DM = -39,99 mg/dL; IC 95% = -52,46 a -27,52; 12 ECRs; 1.747 participantes). Os autores concluíram que as estatinas têm pouco ou nenhum efeito benéfico na mortalidade ou eventos cardiovasculares em pessoas que estão em diálise, apesar de promover reduções clinicamente relevantes nos níveis de colesterol. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004289.pub5/full>.

Estatinas para receptores de transplante renal

A revisão⁴⁶ incluiu 22 ECRs (3.465 participantes) em transplante renal e os resultados não mostraram diferença entre estatina e placebo para os desfechos:

- Eventos cardiovasculares maiores (RR = 0,84; IC 95% = 0,66 a 1,06; um ECR, 2.102 participantes; qualidade metodológica baixa);
- Mortalidade cardiovascular (RR = 0,68; IC 95% = 0,45 a 1,01; quatro ECRs; 2.322 participantes; qualidade metodológica baixa);
- IAM fatal e nãofatal (RR = 0,70; IC 95% = 0,48-1,01; um ECR; 2.102 participantes; qualidade metodológica baixa).

No entanto, o uso de estatina reduziu níveis de colesterol total (DM = -42,43 mg/dL, IC 95% = -51,22 a -33,65; 12 ECRs; 3.070 participantes), LDL-colesterol (DM = -43,19 mg/dL, IC 95% = -52,59 a -33,78; 11 ECRs; 3.004 participantes), triglicérides (MD = -27,28 mg/dL, IC 95% = -34,29 a -20,27; 11 ECRs; 3.012 participantes) e HDL-colesterol (DM = -5,69 mg/dL; IC 95% = -10,35 a -1,03; 11 ECRs; 3.005 participantes). As estatinas têm efeito incerto na mortalidade por todas as causas, AVE, valores de creatinoquinase e enzimas hepáticas, câncer, função renal (proteinúria, taxa de filtração glomerular, rejeição aguda de aloenxertos e doença renal em estágio terminal). Os autores concluíram que as evidências para estatinas em pessoas submetidas ao transplante renal são escassas e de qualidade metodológica baixa. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005019.pub4/full>.

Estatinas para a prevenção de lesão renal após *bypass*

A revisão³⁷ incluiu sete ECRs (662 participantes) avaliando: atorvastatina (três ECRs); sinvastatina (três ECRs) e rosuvastatina (um ECR) para a prevenção de lesão renal aguda após procedimentos cirúrgicos que requerem

bypass cardíaco. Os resultados mostraram que não houve diferença entre o uso de estatina pré-operatória e placebo quanto ao risco de lesão renal aguda (IRA) pós-operatória, necessidade de diálise ou mortalidade. O nível sérico pós-operatório de creatina foi mais baixo com o uso de estatina (DM = 21,2 μ mol/L; IC 95% = -31,1 a -11,1; dois ECRs; 195 participantes) e não houve diferença no risco de eventos adversos (um ECRs). Os autores concluíram que o uso de estatina pré-operatória não parece reduzir o risco de lesão renal aguda após cirurgia que necessitasse de *bypass* cardíaco. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010480.pub2/full>.

Estatinas na síndrome dos ovários policísticos

A revisão⁴⁵ incluiu quatro ECRs (244 mulheres) avaliando sinvastina (dois ECRs; 184 mulheres) e atorvastatina (dois ECRs; 60 mulheres) em mulheres com síndrome dos ovários policísticos que não estão tentando engravidar. Os resultados mostraram que não houve benefício da estatina (isolada ou combinada com a pílula contraceptiva oral) sobre o placebo quanto aos desfechos: regularidade menstrual, taxa de ovulação espontânea, hirsutismo ou acne. Também não houve redução do índice de massa corporal (IMC), ou efeito sobre os níveis de HDL-colesterol, proteína C reativa, insulina em jejum ou resistência à insulina. No entanto, as estatinas reduziram os níveis de testosterona (DM = -0,90; IC 95% = -1,18 a -0,62; três ECRs; 105 mulheres), colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides. Nenhum evento adverso grave foi relatado em nenhum dos ECRs incluídos. Os autores concluíram que o uso de estatinas melhora os perfis lipídicos e reduz os níveis de testosterona em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, mas não há evidência de melhora na regularidade menstrual, ovulação espontânea, hirsutismo e acne. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008565.pub2/full>.

Estatina para crianças com hipercolesterolemia familiar

A revisão³⁶ incluiu oito ECRs (1.074 crianças) e avaliaram lovastatina, pravastatina, sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina em crianças com hipercolesterolemia familiar. Os resultados mostraram que houve benefícios do uso de estatina quanto à redução dos níveis séricos de LDL-colesterol. Não houve diferença entre estatina e placebo quanto aos níveis de aspartato e alanina aminotransferase, creatinina fosfoquinase, risco de miopatia e de eventos adversos clínicos. Os autores concluíram que as estatinas são efetivas na redução de lipídios em crianças com hipercolesterolemia

familiar e parecem ser seguras no curto prazo, mas a segurança a longo prazo é desconhecida. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006401.pub3/full>.

Estatinas para esteatose e esteatohepatite não alcoólica

A revisão³³ incluiu dois ECRs envolvendo participantes com esteatose e esteatohepatite não alcoólica e os resultados mostraram que:

- Sinvastatina *versus* placebo: não houve diferença nos níveis de aminotransferase na histologia hepática (um ECR; 16 participantes);
- Atorvastatina *versus* fibrato *versus* combinação atorvastatina-fibrato: não houve diferença nos níveis de aminotransferases, gama-glutamil transpeptidase e fosfatase alcalina. Mas os níveis de triglicerídeos foram mais baixos no grupo de fenofibrato em comparação com o grupo de atorvastatina. Achados bioquímicos e ultrassonográficos de esteatose foram mais frequentes com fenofibrato do que com atorvastatina (58% *versus* 33%). Abandono do tratamento por eventos adversos (mialgia ou elevação de alanina aminotransferase superior a três vezes o limite superior de normalidade): dois participantes do grupo atorvastatina e dois do grupo combinado (um ECR; 186 participantes). Nenhum dado para mortalidade geral e hepática foi relatado nos ECRs incluídos.

Os autores concluíram que é possível que as estatinas tenham algum benefício sobre as enzimas e hepáticas e nos achados ultrassonográficos. Nenhum dos ECRs avaliou alterações histológicas, morbidade ou mortalidade específicas, assim novos ECRs são necessários antes que possamos sugerir as estatinas como um tratamento efetivo para pacientes nessas duas situações. No entanto, como as estatinas podem melhorar outras condições comumente associadas (por exemplo, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, síndrome metabólica), seu uso em pacientes com esteatohepatite não alcoólica pode ser justificado. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008623.pub2/full>.

Estatina perioperatória em cirurgia vascular não cardíaca

A revisão²⁴ incluiu cinco ECRs e os resultados mostraram que não houve benefícios das estatinas, em doentes submetidos a cirurgia vascular não cardíaca para os desfechos:

- Mortalidade geral após 30 dias (RR = 0,73; IC 95% = 0,31-1,75; três ECRs; 178 participantes);
- Mortalidade cardiovascular após 30 dias (0,95% *versus* 1,4%; RR = 1,05; IC 95% = 0,07 a 16,20); um ECR);
- IAM não-fatal (RR = 0,47; IC 95% = 0,15 a 1,52; três ECRs);

- Síndromes musculares induzidas por estatinas (RR = 0,94; IC 95% = 0,24 a 3,63; três ECRs; 188 participantes).

Os autores concluíram que as evidências foram insuficientes para recomendar ou refutar o uso de estatina no período perioperatório da cirurgia vascular não cardíaca. Texto completo disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009971.pub2/full>.

Estatina para esclerose múltipla

A revisão³² incluiu quatro ECRs (458 participantes) que avaliaram a adição de estatinas (atorvastatina/sinvastatina) ao interferon- β (INF- β) em portadores de esclerose múltipla. Os resultados apontaram que não houve diferença entre os grupos na redução de recidivas, progressão da doença, prevenção do desenvolvimento de novas lesões na ressonância magnética e na qualidade de vida após 9, 12 e 24 meses de seguimento. A estatinas foram bem toleradas e eventos adversos graves não foram relatados. Os autores concluíram que não há evidências convincentes para apoiar o uso de atorvastatina/sinvastatina como terapia adjuvante em pessoas com esclerose múltipla. Resumo original disponível gratuitamente em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008386.pub3/full>.

DISCUSSÃO

As 26 revisões sistemáticas Cochrane incluídas neste trabalho mostraram que, com base em evidências de qualidade variada, o uso de estatinas tem, ou é provável que tenha, benefícios para desfechos relacionados às seguintes situações:

- Doença arterial periférica de membro inferior;
- Doença renal crônica não dialítica;
- Esteatose e esteatohepatite não alcoólica;
- Hipercolesterolemia familiar;
- Prevenção primária de doenças cardiovasculares entre indivíduos saudáveis ou em algumas situações clínicas específicas (diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial e microalbuminúria);
- Redução do colesterol sérico;
- Síndrome coronariana aguda.

As evidências atuais mostraram que as estatinas não parecem ter benefícios para:

- Demência (tratamento e prevenção);
- Esclerose múltipla;
- Pacientes em diálise;
- Pacientes submetidos a cirurgia que requer *bypass* cardíaco (para prevenção de lesão renal aguda);
- Prevenção de melanoma;
- Síndrome dos ovários policísticos.

Ainda há muitas incertezas sobre os efeitos das estatinas nas seguintes situações:

- AVE isquêmico agudo e ataque isquêmico transitório;
- Degeneração macular relacionada à idade;
- Estenose de valva aótica;
- Hemorragia subaracnoide aneurismática;
- Interrupção do uso de estatina em pessoas com demência;
- Pacientes submetidos a cirurgia vascular não cardíaca;
- Prevenção primária de tromboembolismo venoso;
- Prevenção secundária de AVE;
- Receptores de transplante renal;
- Síndrome nefrótica.

É importante ressaltar que uma limitação comumente observada em todas as revisões incluídas foi o relato insuficiente dos ensaios clínicos sobre dados de eventos adversos, o que dificultou a análise da segurança das estatinas para algumas situações clínicas apresentadas.

Alguns protocolos de revisões sistemáticas estão em andamento e é provável que, dentro de algum tempo, tenhamos mais informações sobre os efeitos das estatinas para as seguintes situações:

- Tratamento: asma, disfunção erétil, doença pulmonar obstrutiva crônica, esclerose lateral amiotrófica, influenza,

pneumonia, fibrilação atrial, osteoporose na pós-menopausa e sepse.

- Prevenção: adenoma e carcinoma colorretal, câncer gástrico e nefropatia por contraste.

CONCLUSÃO

As 26 revisões sistemáticas Cochrane incluídas forneceram evidências de qualidade alta a muito baixa de que as estatinas trazem, ou provavelmente trazem, benefícios para doença arterial periférica de membro inferior, doença renal crônica não dialítica, esteatose e esteatohepatite não alcoólica, hipercolesterolemia familiar, prevenção primária de doenças cardiovasculares em indivíduos saudáveis, ou em situações clínicas específicas, redução do colesterol sérico e síndrome coronariana aguda. As evidências atuais mostraram que as estatinas não parecem ter benefícios para demência, esclerose múltipla, pacientes em diálise, durante cirurgia com *bypass* cardíaco, prevenção de melanoma e síndrome dos ovários policísticos. No entanto, ainda faltam evidências sobre o efeito da estatina em muitas outras situações nas quais ela é eventual ou rotineiramente utilizada na prática, incluindo degeneração macular, estenose de valva aótica, hemorragia subaracnoide aneurismática, prevenção primária de tromboembolismo venoso, transplante renal e síndrome nefrótica.

REFERÊNCIAS

1. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation*. 2000;101(2):207-13.
2. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(5):484-93.
3. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1422-31.
4. Zhou Q, Liao J. Pleiotropic effects of statins. - Basis research and clinical perspectives -. *Circ J*. 2010;74(5):818-26.
5. Balakumar P, Mahadevan N. Interplay between statins and PPARs in improving cardiovascular outcomes: a double-edged sword? *Br J Pharmacol*. 2012;165(2):373-9.
6. Endres M. Statins: potential new indications in inflammatory conditions. *Atheroscler Suppl*. 2006;7(1):31-5.
7. Davies JT, Delfino SF, Feinberg CE, et al. Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review. *Lipid Insights*. 2016;9:13-29.
8. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann Med*. 2000;32(3):164-76.
9. Cai A, Zhou Y, Li L. Rho-GTPase and Atherosclerosis: Pleiotropic Effects of Statins. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(7). pii: e002113.
10. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):728-34.
11. Koren MJ, Davidson MH, Wilson DJ, et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):741-50.
12. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
13. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110(12):1557-63.
14. Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):473-84.
15. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2024-31.
16. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353(3):238-48.
17. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004;110(18):2809-16.
18. Garrett IR, Mundy GR. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res*. 2002;4(4):237-40.

19. Mundy G, Garret R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286(5446):1946-9.
20. Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;271(3):688-92.
21. Banu J, Kalu DN. Effects of cerivastatin and parathyroid hormone on the lumbar vertebra of aging male Sprague-Dawley rats. *Bone*. 2002;31(1):173-9.
22. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Agno W. Statins for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD007551.
23. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002091.
24. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, Smith AF, Alderson P. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD009971.
25. Gehlbach P, Li T, Hatf E. Statins for age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD006927.
26. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD007514.
27. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD003160.
28. McGuinness B, Cardwell CR, Passmore P. Statin withdrawal in people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD012050. [Epub ahead of print]
29. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000123.
30. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5):CD007784.
31. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD004289.
32. Wang J, Xiao Y, Luo M, Luo H. Statins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(12):CD008386.
33. Eslami L, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD008623.
34. Thiago L, Tsuji SR, Nyong J, et al. Statins for aortic valve stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD009571. [Epub ahead of print]
35. Liu Z, Liu L, Zhang Z, Chen Z, Zhao B. Cholesterol-reducing agents for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD008184.
36. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD006401.
37. Lewicki M, Ng I, Schneider AG. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for preventing acute kidney injury after surgical procedures requiring cardiac bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010480.
38. Dellavalle R, Drake A, Graber M, et al. Statins and fibrates for preventing melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003697.
39. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD004816.
40. Izquierdo-Palomares JM, Fernandez-Tabera JM, Plana MN, et al. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD009462.
41. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipids-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010254.
42. Adams SP, Tsang M, Wright JM. Lipid-lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD008226.
43. Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD006870.
44. Kong X, Yuan H, Fan J, et al. Lipid-lowering agents for nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD005425.
45. Raval AD, Hunter T, Stuckey B, Hart RJ. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD008565.
46. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD005019.
47. Li L, Zhang P, Tian JH, Yang K. Statins for primary prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD008203.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.