



CURSO DE MEDICINA

LEONARDO LIMA SANTANA

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES E O RISCO DE INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2024

Leonardo Lima Santana

**USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES E O RISCO DE INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para aprovação no 4º ano de
Medicina.

Orientadora: Dra. Ana Célia Diniz Cabral
Barbosa Romeo

Salvador

2024

RESUMO

Introdução: Os AINEs são uma classe de medicamentos que tem sido amplamente utilizada ao longo das décadas, tanto por prescrição médica quanto como medicamentos de venda livre para aliviar a dor e a inflamação em diversas condições clínicas, figuram entre os medicamentos de venda livre mais populares em todo o mundo, constituindo 5% de todos os medicamentos prescritos. Agem inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), reduzindo assim a produção de prostaglandinas, que são mediadores inflamatórios. Contudo, o uso prolongado ou em doses elevadas apresenta riscos gastrointestinais, renais e, de acordo com estudos recentes, é sugerido que certos AINEs podem aumentar o risco cardiovascular, incluindo o risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). **Objetivos:** Analisar o uso de AINEs associado ao risco de IAM e identificar AINEs específicos que apresentam maior associação com o risco de IAM. **Metodologia:** Foram incluídos cinco artigos nesse presente estudo, após busca ampla com descritores, critérios de inclusão e exclusão, bem como uso do CONSORT e do STROBE para avaliação da qualidade dos estudos. **Resultados:** Os ensaios clínicos randomizados mostraram que, quando comparado ao uso de placebo, a utilização de AINEs pode estar associado a um risco de IAM até três vezes maior. Por conseguinte, os dados dos estudos de caso-controle nos permitiram avaliar o seguinte: Dos 28 fármacos analisados, 12 revelaram um significativo aumento no risco de IAM, foram eles: Celecoxibe, Etoricoxibe, Rofecoxibe, Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno, Indometacina, Cetorolaco de trometamina, Piroxicam, Meloxicam, Nimesulida e o Cetoprofeno. Dentre os AINEs que figuraram com elevado risco de associado, o estudo evidenciou que o Cetorolaco de Trometamina foi o fármaco com maior risco associado ao IAM, seguido pela Indometacina. No entanto, em contrapartida, o Cetoprofeno, a Nimesulida e o Meloxicam apresentaram as menores taxas de risco associado. **Conclusões:** O uso de AINEs, independente do tempo e da dose utilizado, representa um risco cardiovascular para os pacientes, com ênfase para o risco de IAM. Atráves desta revisão foi possível evidenciar que os AINEs que possuem um maior fator inibitório da COX-2 apresentam um maior risco de ocorrência de IAM associado, o que se justifica, já que uma maior inibição da COX-2 pode causar um desequilíbrio entre a produção de prostaciclina e tromboxano, importantes mediadores da agregação plaquetária.

Palavras-chave: Anti-Inflamatórios Não Esteroides, Infarto Agudo do Miocárdio, Risco Cardiovascular, Ciclooxigenase, Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Background: The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a class of medicaments used worldwide through the decades, either prescribed by doctors or bought without the need of a prescription, to ease the pain and inflammation in the most diverse medical conditions. They represent about 5% of all prescribed medications and are the drugs that sell the most among those which do not need a prescription to be bought. They act inhibiting the cyclooxygenase enzyme (COX) and consequently reducing the production of inflammatory mediators, such as prostaglandines. In contrast, gastrointestinal and renal risks are known in patients that use those medications continuously or in higher doses and a recent study suggests association between its use and an increase in cardiovascular risk, including the risk of an acute myocardial infarction (AMI). **Objectives:** Evaluate association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction and which specific medications have higher connection to the risk of acute myocardial infarction. **Methodology:** Five articles were included in this study, after an extensive research with the support of descriptors, inclusion and exclusion criteria, in addition to the use of CONSORT and STROBE to evaluate the quality of the studies. **Results:** Randomized clinical trials show an increased risk of acute myocardial infarction by 3 times in patients which were using non-steroidal anti-inflammatory drugs in comparison to those who were receiving a placebo. Then, the nested case-control studies revealed that out of the 28 analysed NSAIDs, 12 increased significantly the risk of AMI. These medications are: Celecoxib, Etoricoxib, Rofecoxib, Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Indometacin, Ketorolac, Piroxicam, Meloxicam, Nimesulide and Ketoprofen. The highest risk of AMI was observed for use of Ketorolac, followed by Indometacin. Lower risks were observed for the use of Ketoprofen, Nimesulide and Meloxicam. **Conclusions:** The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the patient's cardiovascular risk despite of its dose and time of administration, increasing especially the risk of acute myocardial infarction. Through this revision, it became clear that the use of NSAIDs which have a higher COX-2 inhibitory factor represents a higher risk of acute myocardial infarction, since a higher inhibition of the COX-2 leads to an imbalance between the production of important platelet aggregation mediators, such as prostacyclin and thromboxane.

Keywords: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acute Myocardial Infarction, Cardiovascular Risk, Cyclooxygenase, Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E QUADROS

Fluxograma	16
Quadro 1. Aplicação dos métodos para análise de qualidade dos estudos.	17
Quadro 2. Identificação dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.	18
Quadro 3. Características metodológicas dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.....	19
Quadro 4. Risco de IAM associado ao uso de AINEs	21
Quadro 5. Conclusões dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.	23
Quadro 6. Limitações dos estudos incluídos na presente revisão sistemática	24

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP: Difosfato de adenosina

AINEs: Anti-Inflamatórios Não Esteroides

COX: Ciclooxigenase

CK: *Creatine Phosphokinase*/Creatino Quinase

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DIC: Doença isquêmica do coração

EKG: Eletrocardiograma

IAM: Infarto Agudo do Miocárdio

TnT: Troponina Cardíaca T

TnI: Troponina Cardíaca L

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVOS.....	9
	1.1 Primário.....	9
	1.2 Secundário.....	9
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4	METODOLOGIA.....	13
	4.1 Base de dados estratégia de busca.....	13
	4.2 Critérios de Elegibilidade.....	13
	4.3 Variáveis de interesse.....	14
	4.4 Análise da qualidade dos estudos.....	14
	4.5 Aspectos Éticos.....	14
5	RESULTADOS.....	15
6	DISCUSSÃO.....	25
7	CONCLUSÕES.....	28
	REFERÊNCIAS.....	29
	ANEXO.....	31

1 INTRODUÇÃO

Ao longo da história da medicina, o uso de anti-inflamatórios tem refletido a evolução do conhecimento médico e farmacológico. Nas civilizações antigas, como egípcios e gregos, plantas e minerais eram empregados para aliviar sintomas inflamatórios. O Renascimento trouxe uma ênfase na observação e experimentação, impulsionando a busca por substâncias ativas em plantas medicinais. No século XIX, a síntese da aspirina foi um marco significativo, proporcionando uma alternativa eficaz para o tratamento de dores e inflamações. A descoberta dos corticosteroides no século XX trouxe avanços fundamentais no manejo de condições autoimunes. Posteriormente, medicamentos Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tornaram-se amplamente utilizados.¹

Os AINEs são uma classe de medicamentos que tem sido amplamente utilizada ao longo das décadas, tanto por prescrição médica quanto como medicamentos de venda livre para aliviar a dor e a inflamação em diversas condições clínicas, figuram entre os medicamentos de venda livre mais populares em todo o mundo, constituindo 5% de todos os medicamentos prescritos.² Agem inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), reduzindo assim a produção de prostaglandinas, que são mediadores inflamatórios. Contudo, o uso prolongado ou em doses elevadas apresenta riscos gastrointestinais, renais e, de acordo com estudos recentes, é sugerido que certos AINEs podem aumentar o risco cardiovascular, incluindo o risco de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).³

O IAM é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. É definido como necrose miocárdica resultante de uma obstrução aguda de uma ou mais artérias coronárias.⁴ Estima-se que, no Brasil, ocorram de 300 mil a 400 mil casos anuais de infarto e que a cada 5 a 7 casos, ocorra um óbito.⁵ De acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2022, foram contabilizadas 47.075 internações por IAM no estado da Bahia, nesse mesmo período houve 5.075 óbitos. Diversos fatores de risco têm sido identificados para o desenvolvimento dessa condição, incluindo histórico familiar, idade, sexo, tabagismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Além desses fatores conhecidos, tem sido investigada a possível associação entre o uso de AINEs e o risco de IAM.³

Nesse ínterim, faz-se evidente a necessidade do estudo dessa relação e, ao final desta revisão, espera-se obter uma síntese das evidências disponíveis e uma avaliação crítica da associação entre o uso de AINEs e o risco de IAM. Esses resultados poderão contribuir para uma melhor compreensão dos potenciais efeitos cardiovasculares dos AINEs e para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais precisas e seguras no uso desses medicamentos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário: Analisar o uso de AINEs e o risco de IAM.

2.2 Objetivo secundário: Identificar AINEs específicos que apresentam maior associação com o risco de IAM.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Os AINEs são medicamentos que possuem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Como resultado dessas propriedades, são empregados no tratamento sintomático de uma variedade de condições clínicas.⁶ Para compreender o mecanismo de ação desses medicamentos, é fundamental ter uma compreensão dos aspectos da resposta inflamatória. O processo inflamatório se manifesta por meio de sintomas e sinais característicos, tais como dor, vermelhidão, calor e inchaço. Esses sintomas são o resultado da vasodilatação, do aumento da permeabilidade vascular, da infiltração de leucócitos e macrófagos, bem como da degeneração do tecido e da formação de tecido fibroso no local da inflamação. Esses processos são mediados por diversas citocinas, incluindo a bradicinina, as prostaglandinas e os leucotrienos.⁷

As prostaglandinas são moléculas produzidas a partir do ácido araquidônico, um ácido graxo presente nos fosfolípidios que compõem as membranas celulares. O ácido araquidônico é liberado das bicamadas lipídicas por meio da ação hidrolítica da enzima fosfolipase A. Uma vez liberado, é convertido em prostanoídes pelas enzimas COX. No nosso organismo, existem duas isoformas dessas enzimas: COX-1 e COX-2.^{6, 7} A COX-1 é uma isoforma da enzima que está sempre presente no organismo e é responsável pela produção normal de prostanoídes que desempenham funções essenciais para a homeostase do corpo, como a agregação plaquetária, proteção da mucosa gástrica, regulação da função renal e vascular. Por outro lado, a COX-2 é uma isoforma que é induzida durante os processos inflamatórios e é responsável pela produção de prostanoídes que mediam a inflamação, catalisando a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina. As prostaglandinas, como a prostaglandina E₂ (PGE₂) e a prostaciclina (PGI₂), são os principais prostanoídes produzidos pela COX-2 durante a inflamação. Essas prostaglandinas contribuem para a inflamação, aumentando a sensibilidade dos nociceptores (receptores de dor) e atuando como pirogênicos endógenos no hipotálamo, elevando a temperatura corporal.^{6, 7, 8}

Os AINEs são uma classe de medicamentos que contêm um grupo ácido ligado a um anel aromático em sua estrutura química e têm como principal mecanismo de ação a inibição das COXs. Ao inibir as COXs, os AINEs reduzem a produção de prostanoídes inflamatórios e, conseqüentemente, atenuam os processos mediados por essas substâncias. Os AINEs podem exibir diferentes graus de seletividade em relação às isoformas COX-1 e COX-2. Portanto, eles são classificados em dois grupos: AINEs tradicionais (AINETs), que afetam ambas as isoformas enzimáticas, e AINEs seletivos para a COX-2, conhecidos como Coxibes.^{6, 7, 8}

O IAM consiste na necrose do músculo cardíaco como resultado da falta de suprimento sanguíneo. A principal causa subjacente de doença isquêmica do coração (DIC) é a aterosclerose. Embora possa ocorrer em praticamente qualquer idade, a frequência do infarto aumenta gradualmente com a idade e os fatores de risco para aterosclerose. No entanto, cerca de 10% dos IAM ocorrem antes dos 40 anos e 45% antes dos 65 anos. A maioria dos IAMs é causada pela obstrução aguda de uma artéria coronária devido à formação de um trombo.⁹

Para entender melhor sobre a condição, é importante saber a sequência de eventos ocorridos em um IAM típico. Inicialmente, há a erosão ou ruptura súbita de uma placa ateromatosa devido a lesões no revestimento interno dos vasos sanguíneos, hemorragia dentro da placa ou forças mecânicas. O que resulta no contato do colágeno subendotelial e do conteúdo necrótico da placa com o sangue. A partir disso, as plaquetas se aderem, se agregam e são ativadas, liberando substâncias como tromboxano A₂, difosfato de adenosina (ADP) e serotonina. Essas substâncias promovem ainda mais a agregação plaquetária e também causam vasoespasmo. A ativação da coagulação é desencadeada pela exposição do fator tecidual e por outros mecanismos, o que contribui para o crescimento do trombo. Por consequência, em questão de minutos, o trombo pode se desenvolver e obstruir completamente o lúmen de uma artéria coronária. Geralmente, um infarto alcança sua extensão total dentro de 3 a 6 horas. Sem intervenção médica, o IAM pode envolver toda a espessura da parede do coração (infarto transmural). Uma intervenção clínica dentro dessa janela crítica de tempo pode reduzir o tamanho do infarto.^{9,10}

O IAM clássico é caracterizado pela presença de dor intensa e em aperto na região torácica, subesternal, que pode se irradiar para o pescoço, mandíbula, epigástrico ou braço esquerdo. Ao contrário da angina pectoris, essa dor geralmente dura vários minutos a horas e não é aliviada pela administração de nitroglicerina ou repouso. No entanto, em cerca de 10% a 15% dos casos, o IAM pode apresentar sinais e sintomas atípicos ou até mesmo ser assintomático, especialmente em pacientes com diabetes *mellitus* (devido à neuropatia autônoma) e idosos.^{4, 9, 10}

Os pacientes com IAM frequentemente apresentam como manifestação clínica um pulso rápido e fraco, além de sudorese e náuseas, principalmente quando o infarto afeta a parede

posterior do coração. A dispneia é comum e é atribuída à redução da contratilidade do miocárdio e à disfunção da válvula atrioventricular esquerda, resultando em congestão e edema pulmonar agudo. Em casos mais graves de IAM, que afetam mais de 40% do ventrículo esquerdo, os pacientes podem desenvolver choque cardiogênico. As alterações no eletrocardiograma (ECG) são importantes para o diagnóstico do IAM e incluem a presença de ondas Q patológicas, segmentos ST anormais e inversão das ondas T (estas últimas representam alterações na repolarização do miocárdio). Arritmias causadas por distúrbios elétricos no miocárdio isquêmico e no sistema de condução são comuns, e a morte súbita cardíaca decorrente de arritmias fatais é responsável pela maioria das mortes relacionadas ao IAM que ocorrem antes da hospitalização.^{4, 9, 10}

O diagnóstico laboratorial do IAM baseia-se na medição dos níveis sanguíneos de macromoléculas liberadas das células cardíacas lesadas. Essas moléculas incluem a mioglobina, troponinas cardíacas (TnT, TnI), creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase. As troponinas cardíacas, especialmente a TnT e a TnI, são marcadores altamente sensíveis e específicos de lesão miocárdica. A atividade da CK-MB, uma isoforma da CK presente principalmente no miocárdio, também é avaliada, mas menos frequentemente devido à maior especificidade das troponinas cardíacas. A elevação da CK-MB ocorre aproximadamente 2 a 4 horas após o IAM, atinge o pico em 24 a 48 horas e retorna aos níveis normais em cerca de 72 horas.^{9, 10}

Devido à ação inibitória das COXs gerada pelo efeito dos AINEs no organismo humano foi possível relatar que esse efeito, por sua vez, pode estar diretamente correlacionado com a ocorrência de eventos de IAM. Posto que essa inibição das ciclooxigenases acaba por ocasionar um desbalanço na produção da prostaciclina e do tromboxano, importantes mediadores da agregação plaquetária. Possibilitando assim a formação de trombos, por exemplo.^{3, 4}

É notório, portanto, que se faz necessário discutir cada vez mais a relação entre o uso de AINEs e o risco associado de IAM. Posto que o uso desses medicamentos está cada vez mais em evidência na população mundial, tratando-se assim de uma questão de saúde pública.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática. O estudo foi conduzido conforme a metodologia Preferred Reporting Items for *Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹¹

4.2 Bases de Dados e Estratégia de Busca

As buscas de literaturas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO e *The Cochrane Library*, por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) e os booleanos “or” e “and”. Os termos usados para a busca foram relacionados aos parâmetros que se deseja estudar: “*Acute Myocardial Infarction*” OR “AMI” AND “*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*” OR “NSAIDs” AND “risk” AND “use” AND “comparison”. Referências presentes nos artigos identificadas pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de somarem ao trabalho e à revisão de literatura, assim como capítulos de livros e protocolos.

4.2 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: estudos publicados em inglês e português, incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos de caso-controle. Os estudos selecionados foram desenvolvidos no intervalo de 2013 e 2022.

Foram excluídos estudos com metodologia não definida, resumos ou “*abstracts*” e estudos clínicos subsequentes aplicados em uma mesma população – nesse caso, foi considerado o primeiro estudo publicado. Também não foram considerados relatos de casos, série de casos, comentários e correspondências e *scoping review*.

4.3 Variáveis de Interesse

Uso de Anti-inflamatórios Não Esteroides, Infarto Agudo do Miocárdio.

4.4 Análise de Qualidade dos Estudos

Na intenção de uma avaliação de âmbito estrutural sobre os artigos encontrados, foram utilizados os critérios do Guideline para publicação de estudos científicos (CONSORT)¹², para avaliação dos ensaios clínicos randomizados, de modo a se dar uma pontuação de 0 (não atende), 0,5 (atende parcialmente) ou 1 (atende) para cada um dos 25 critérios presentes no checklist. Já em relação aos artigos que envolveram estudos de caso-controle, foi utilizado o STROBE¹³, de modo a se dar uma pontuação de 0 (não atende), 0,5 (atende parcialmente) ou 1 (atende) para cada um dos 22 critérios presentes no checklist.

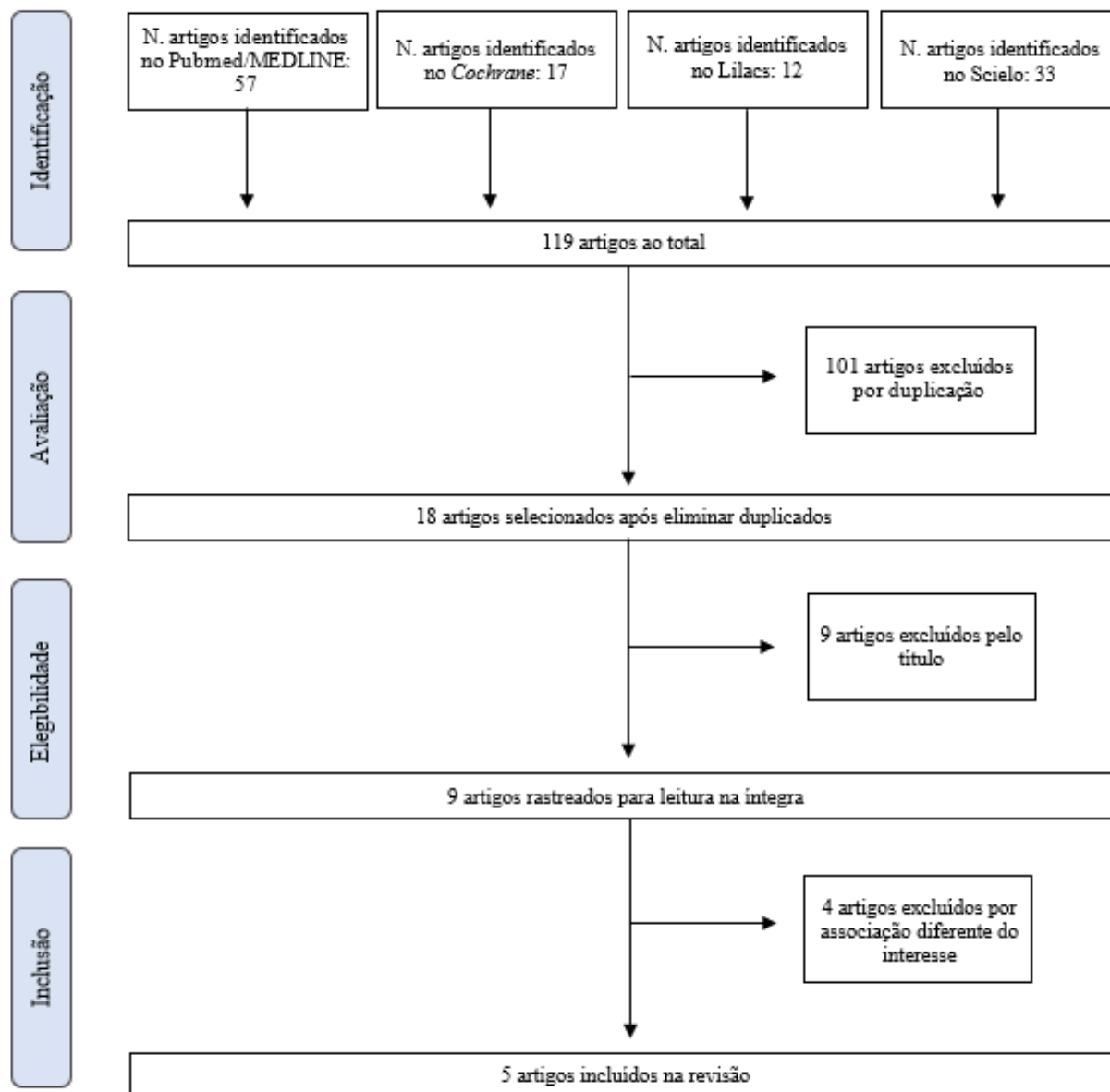
4.5 Aspectos Éticos

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, utilizando pesquisas já publicadas, dados secundários, portanto dispensou submissão a comitê de ética em pesquisa em seres humanos. Os resultados da pesquisa serão divulgados em periódicos e eventos científicos, e contribuirão para ampliar o conhecimento em relação ao uso de AINEs e suas repercussões cardiovasculares.

5 RESULTADOS

Após aplicação dos critérios estabelecidos para recuperação dos estudos, foram incluídos 5 estudos conforme discriminado em fluxograma. Todos foram periódicos em língua estrangeira. (Quadro 1)

5.1 Fluxograma de seleção dos estudos da presente revisão sistemática – 2013 a 2022.



Fonte consultada: próprio autor.

Foram selecionados ao total 119 artigos, sendo 57 no Pubmed/MEDLINE, 17 no *Cochrane*, 12 no Lilacs e 33 no Scielo. Desse total, foram excluídos 101 artigos por duplicação, restando assim 18 artigos. Após análise do título dos estudos restantes, foram excluídos 9. Dos 9 artigos restantes, 4 apresentaram uma associação diferente do interesse da presente revisão sistemática, portanto foram excluídos, restando então 5 artigos para a realização deste projeto.

5.2 Quadro 1. Aplicação dos métodos para análise de qualidade dos estudos.

CONSORT 12	Steven E, et al. ³ (2016)	Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al. ¹⁴ (2013)
1	Yellow	Green
2	Green	Green
3	Green	Green
4	Green	Green
5	Green	Green
6	Green	Yellow
7	Green	Green
8	Green	Yellow
9	Red	Green
10	Green	Green
11	Yellow	Green
12	Green	Green
13	Green	Yellow
14	Green	Yellow
15	Green	Green
16	Green	Green
17	Green	Green
18	Green	Green
19	Green	Green
20	Green	Green
21	Green	Green
22	Green	Green
23	Red	Green
24	Green	Green
25	Red	Red
TOTAL	21	22

STROBE 13	Bally M, et al. ¹⁵ (2017)	Thöne K, et al. ¹⁶ (2017)	Maslee G M C , et al. ¹⁷ (2018)
1	Green	Green	Green
2	Green	Green	Green
3	Green	Green	Green
4	Green	Green	Green
5	Green	Green	Green
6	Green	Green	Green
7	Green	Green	Green
8	Green	Red	Green
9	Red	Green	Yellow
10	Green	Green	Green
11	Green	Green	Green
12	Green	Green	Green
13	Green	Green	Green
14	Red	Green	Yellow
15	Green	Green	Green
16	Green	Green	Green
17	Green	Green	Green
18	Green	Green	Green
19	Green	Green	Green
20	Green	Green	Green
21	Green	Green	Green
22	Green	Green	Green
TOTAL	20	21	21

Foi utilizado o CONSORT¹² para análise do critério de qualidade dos ensaios clínicos randomizados e o STROBE¹³ para os estudos de caso-controle. Após avaliação minuciosa, foi possível definir a pontuação de cada estudo. Bally M, et al.¹⁵ (2017) atingiu 20 pontos, enquanto Steven E, et al.³ (2016), Thöne K, et al.¹⁶ (2017) e Maslee G M C , et al.¹⁷ (2018) pontuaram 21. Por fim, o estudo liderado por Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al.¹⁴ (2013) atingiu a marca de 22 pontos. A nota de corte estabelecida foi de 80% da pontuação de cada critério avaliativo, portanto, 20 para os ensaios clínicos randomizados e 18 para os estudos de caso-controle. Todos os estudos avaliados superaram a nota de corte e, dessa forma, foram incluídos nesta revisão. (Quadro 1)

Quadro 2. Identificação dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

Autor	Local do estudo	Período	Desenho do Estudo
Steven E, et al. ³ (2016)	Inglaterra	2006-2014	Ensaio Clínico Randomizado
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al. ¹⁴ (2013)	Inglaterra	2009-2011	Ensaio Clínico Randomizado
Bally M, et al. ¹⁵ (2017)	Canadá	2010-2013	Estudo de caso-controle
Thöne K, et al. ¹⁶ (2017)	Alemanha	2004-2009	Estudo de caso-controle
Masclee G M C, et al. ¹⁷ (2018)	Holanda	1999-2011	Estudo de caso-controle

Nessa revisão sistemática foram analisados dois estudos da Inglaterra, Steven E, et al.³ (2016) e Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al.¹⁴ (2013), um do Canadá, Bally M, et al.¹⁵ (2017), um da Alemanha, Thöne K, et al.¹⁶ (2017) e um da Holanda, Masclee G M C, et al.¹⁷ (2018). Foram utilizados dois ensaios clínicos randomizados e três estudos de caso-controle (Quadro 2).

Quadro 3. Características metodológicas dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

Autor	Objetivos	N	Principais AINEs analisados
Steven E, et al. ³ (2016)	Avaliar a segurança cardiovascular dos AINEs.	24.081	Celecoxibe; Ibuprofeno; Naproxeno.
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al. ¹⁴ (2013)	Caracterizar os efeitos vasculares e gastrointestinais do uso de AINEs.	353.809	Celecoxibe; Rofecoxibe; Etoricoxibe; Lumiracoxibe; Diclofenaco; Ibuprofeno; Naproxeno.
Bally M, et al. ¹⁵ (2017)	Caracterizar os fatores, o curso temporal e os riscos do IAM associado ao uso de AINEs.	446.763	Celecoxibe; Rofecoxibe; Diclofenaco; Ibuprofeno; Naproxeno.
Thöne K, et al. ¹⁶ (2017)	Estimar os riscos de IAM associado ao uso esporádico de AINEs, bem como o uso crônico e analisar o risco para pacientes com e sem histórico prévio de fatores de risco cardiovascular.	1.714.006	Celecoxibe; Etoricoxibe; Diclofenaco; Diclofenaco + Misoprostol; Ibuprofeno; Naproxeno; Indometacina.
Masclee G M C, et al. ¹⁷ (2018)	Estimar o risco de IAM associado ao uso de AINEs.	8.535.952	Celecoxibe; Etoricoxibe; Rofecoxibe; Diclofenaco; Diclofenaco + Misoprostol; Ibuprofeno; Naproxeno; Indometacina; Cetorolaco de trometamina; Piroxicam; Meloxicam; Nimesulida; Cetoprofeno.

Nota: Objetivos = são os objetivos presentes nos estudos; N = número de pacientes em cada estudo; Principais AINEs analisados = são os fármacos de maior relevância analisados nos respectivos estudos.

Os objetivos dos artigos selecionados são muito semelhantes e, em sua grande maioria, buscam estimar e caracterizar os riscos cardiovasculares associados ao uso de AINEs. O maior número de pacientes analisados foi de 8.535.952 em Masclee G M C, et al.¹⁷ (2018). O menor número foi de 31.857 em Steven E, et al.³ (2016). Celecoxibe, Ibuprofeno e Naproxeno figuraram em todos os estudos analisados nessa revisão (Quadro 3).

Quadro 4. Risco de IAM associado ao uso de AINEs

Autor	<i>Rate Ratio</i>	<i>Odds Ratio</i>
Steven E, et al. ³ (2016)	Celecoxibe vs. Ibuprofeno: 0.87 (0.75–1.01); P=0.06 Celecoxibe vs. Naproxeno: 0.97 (0.83–1.12); P=0.64 Ibuprofeno vs. Naproxeno: 1.11 (0.97–1.29); P=0.15	-
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al. ¹⁴ (2013)	Coxibes vs. Placebo: 1.71 (1.23–2.37); P=0.001 Diclofenaco vs. Placebo: 1.70 (1.19-2.41); P=0.0032 Ibuprofeno vs. Placebo: 2.22 (1.10–4.48); P=0.0253 Naproxeno vs. Placebo: 0.84 (0.52-1.35); P=0.48	-
Bally M, et al. ¹⁵ (2017)	-	Celecoxibe: 1.20 (1.01-1.47) Rofecoxibe: 1.35 (1.17-1.62) Diclofenaco: 1.42 (1.18-1.68) Ibuprofeno: 1.32 (1.02-1.74) Naproxeno: 1.21 (0.95-1.52)
Thöne K, et al. ¹⁶ (2017)	-	Celecoxibe: 0.89 (0.59–1.33) Etoricoxibe: 1.52 (1.24–1.87) Diclofenaco: 1.43 (1.34–1.52) Diclofenaco + Misoprostol: 1.76 (1.26–2.45) Ibuprofeno: 1.54 (1.43–1.65) Naproxeno: 1.28 (0.86–1.90) Indometacina: 1.69 (1.22–2.35)
Masclée G M C, et al. ¹⁷ (2018)	-	Celecoxibe: 1.15 (1.05-1.25) Etoricoxibe: 1.39 (1.24-1.57) Rofecoxibe: 1.30 (1.19-1.43) Diclofenaco: 1.28 (1.22-1.34) Diclofenaco + Misoprostol: 1.30 (1.17-1.45) Ibuprofeno: 1.25 (1.18-1.33) Naproxeno: 1.22 (1.10-1.35) Indometacina: 1.51 (1.28-1.80) Cetorolaco de trometamina: 1.80 (1.49-2.18) Piroxicam: 1.27 (1.13-1.42) Meloxicam: 1.13 (1.02-1.27) Nimesulida: 1.12 (1.03-1.22) Cetoprofeno: 1.00 (0.86-1.16)

Foi realizado um ensaio clínico randomizado em Steven E, et al.³ (2016), atribuindo de forma randômica, dentre o número total de pacientes, o fármaco que seria utilizado para cada grupo de pessoas. Em relação ao estudo realizado por Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al.¹⁴ (2013), foi feita uma comparação do risco de IAM entre os pacientes que receberam placebo e os que utilizaram AINEs. Os seguintes fármacos apresentaram relevância estatística sobre associação com risco de IAM mediante seu uso: Coxibes: 1.71 (1.23–2.37); P=0.001; Diclofenaco: 1.70 (1.19-2.41); P=0.0032; Ibuprofeno: 2.22 (1.10–4.48); P=0.0253). Já os estudos de caso-controle, sendo eles Bally M, et al.¹⁵ (2017), Thöne K, et al.¹⁶ (2017) e Masclee G M C, et al.¹⁷ (2018), buscaram comparar os fármacos entre si, através da análise nos números de IAM ocorridos em cada grupo de pacientes em uso dos respectivos AINEs, possibilitando assim entendermos o *Odds Ratio* de cada um. Masclee G M C, et al.¹⁷ (2018) evidenciou que o Cetorolaco de Trometamina foi o fármaco com maior risco associado ao IAM, apresentando um *Odds Ratio* de 1.80 (1.49-2.18), seguido pela Indometacina 1.51 (1.28-1.80). Já o Cetoprofeno 1.00 (0.86-1.16), a Nimesulida 1.12 (1.03-1.22) e o Meloxicam 1.13 (1.02-1.27) apresentaram as menores taxas de risco associado (Quadro 4).

Quadro 5. Conclusões dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

Autor	Conclusões
Steven E, et al. ³ (2016)	Em doses moderadas, o Celecoxibe não foi inferior ao Ibuprofeno ou ao Naproxeno em relação à segurança cardiovascular.
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al. ¹⁴ (2013)	Os riscos vasculares do diclofenaco e do ibuprofeno, em altas doses, são comparáveis aos dos coxibes, enquanto o naproxeno em altas doses está associado a um risco vascular menor do que outros AINEs.
Bally M, et al. ¹⁵ (2017)	O uso de todos os AINEs analisados está associado a um risco aumentado de IAM. O risco foi maior durante o primeiro mês de uso de AINE e em doses mais elevadas.
Thöne K, et al. ¹⁶ (2017)	O diclofenaco e o ibuprofeno estão associados a um aumento de 40-50% no risco relacionado ao IAM. O risco relativo de IAM em pacientes com ou sem fatores de risco cardiovascular foi igualmente elevado.
Maslee G M C, et al. ¹⁷ (2018)	O risco de IAM associado ao uso de AINEs foi mais elevado para o ceterolaco e foi comparado com a potência da COX-2.

De forma geral, os estudos analisados concluíram que o uso de AINEs está diretamente associado à um maior risco de IAM. Ademais, foi possível concluir que esse risco é variável, a depender da dose e do tempo de utilização de cada fármaco analisado. Somado a isso, em Bally M, et al.¹⁵ (2017) ficou evidente que o risco de IAM é igualmente elevado em pacientes com ou sem fatores de risco (Quadro 5).

Quadro 6. Limitações dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

Autor	Limitações
Steven E, et al. ³ (2016)	Baixa adesão ao tratamento e abandono do ensaio clínico por parte de alguns participantes.
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al. ¹⁴ (2013)	A compra de AINEs sem prescrição médica ou o não uso das medicações prescritas podem ter contribuído para uma análise irreal dos estudos.
Bally M, et al. ¹⁵ (2017)	O estudo se baseia na prescrição dos medicamentos e não no consumo real dos mesmos. O que acaba por influenciar nos resultados obtidos.
Thöne K, et al. ¹⁶ (2017)	A compra de AINEs sem prescrição médica ou o não uso das medicações prescritas podem ter contribuído para uma análise irreal dos estudos.
Masclée G M C, et al. ¹⁷ (2018)	Apenas 3 bases de dados utilizadas no estudo possuíam as doses utilizadas pelos pacientes.

Todos os estudos analisados tiveram como limitações comuns o uso indevido e a compra de AINEs sem prescrição. Devido a isso, em Bally M, et al.¹⁵ (2017), a grande limitação foi mensurar de fato a utilização dos AINEs, posto que o estudo se baseou nas prescrições dos medicamentos para cada paciente. Já em Masclée G M C, et al.¹⁷ (2018), uma das principais limitações foi o fato de algumas das bases de dados utilizadas para o estudo não possuírem as doses utilizadas por cada paciente (Quadro 6).

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática incluiu cinco estudos provenientes das bases de dados MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO e *The Cochrane Library*, todos em língua estrangeira, sendo ela o inglês. Além disso, esse estudo buscou analisar a relação entre o uso de AINEs e o risco de IAM e, conseqüentemente, identificar AINEs específicos que apresentam maior associação com o risco de IAM.

Os artigos utilizaram ensaios clínicos randomizados e estudos de caso-controle, o que permitiu que pudéssemos encontrar um resultado mais concreto quanto à real relação entre o uso de AINEs e o risco de IAM. Diante disso, foi possível analisar como os indivíduos reagiam mediante uso dos fármacos em relação ao uso de placebo e também foi possível exercer uma análise comparativa dentre os diferentes grupos de pacientes e seus respectivos AINEs em uso.

Em relação a população estudada, os artigos trouxeram diferentes quantitativos de pacientes, sendo o menor com 24.081, conduzido por Steven E, et al.³, e o maior com 8.535.952, conduzido por Masclee G M C, et al.¹⁷ Grande parte desses estudos apresentaram uma proporção semelhante em relação a população masculina e feminina. O que nos leva a analisar os impactos dos AINEs de maneira generalizada, para que depois possamos investigar as associações relacionadas às demais variáveis.

Clinicamente, o IAM se expressa de forma diferente em homens e mulheres, apresentando, na maioria das vezes, sintomas mais exuberantes na primeira parcela e sintomas que chamam menos atenção, em mulheres, fazendo com que a abordagem, diagnóstico e tratamento sejam retardados nesse segundo grupo. Essa disparidade de condições clínicas reflete importantes taxas de internação e morbimortalidade no sistema de saúde nacional.⁵ Ademais, é sabido da influência dos fatores de risco cardiovascular na ocorrência do IAM. Tais quais o histórico familiar, a idade, o sexo, tabagismo, DM, HAS e dislipidemia.⁴ Contudo, a intenção desta presente revisão é entender o impacto direto do uso de AINEs com a ocorrência de IAM.

No que diz respeito aos AINEs analisados em cada estudo utilizado nessa revisão. Encontramos também uma disparidade no seu quantitativo. O estudo conduzido por Steven E, et al.³ buscou averiguar os efeitos de 3 Anti-Inflamatórios Não Esteroides, sendo eles o Celecoxibe, o Ibuprofeno e Naproxeno. Já no estudo liderado por Masclee G M C, et al.¹⁷ foram analisados 28 fármacos, sendo 12 elencados como mais relevantes. Os principais AINEs utilizados pela população e por consequência os que estiveram presentes em todos os artigos analisados foram os inibidores da COX-2 (Coxibes), junto com o Ibuprofeno e o Naproxeno^{3, 14, 15, 16, 17}

Os ensaios clínicos randomizados mostraram que, quando comparado ao uso de placebo, a utilização de AINEs pode estar associado a um risco de IAM até três vezes maior.¹⁴ Como a exemplo dos resultados encontrados por Steven E, et al.³ e Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, et al.¹⁴. Por conseguinte, os dados dos estudos de caso-controle avaliados por Bally M, et al.¹⁵, Thöne K, et al.¹⁶ e Masclee G M C, et al.¹⁷ nos permitem elencar os AINEs que estão mais e, em contrapartida, os que estão menos associados a elevação do risco de IAM nos usuários. Dos 28 fármacos analisados por Masclee G M C, et al.¹⁷, 12 revelaram um significativo aumento no risco de IAM, foram eles: Celecoxibe, Etoricoxibe, Rofecoxibe, Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno, Indometacina, Cetorolaco de trometamina, Piroxicam, Meloxicam, Nimesulida e o Cetoprofeno. Os demais 16 fármacos não apresentaram um aumento significativo do risco relacionado ao seu uso. Dentre os AINEs que figuraram com elevado risco de associado, o estudo evidenciou que o Cetorolaco de Trometamina foi o fármaco com maior risco associado ao IAM, apresentando um *Odds Ratio* de 1.80 (1.49-2.18), seguido pela Indometacina 1.51 (1.28-1.80). No entanto, em contrapartida, o Cetoprofeno 1.00 (0.86-1.16), a Nimesulida 1.12 (1.03-1.22) e o Meloxicam 1.13 (1.02-1.27) apresentaram as menores taxas de risco associado.

Através das pesquisas e da análise dos resultados dos artigos selecionados para este presente estudo, foi possível evidenciar e confirmar o que as demais revisões sistemáticas e metanálises encontraram como conclusão para esse contexto. De maneira geral, o uso de AINEs, independente do tempo e da dose utilizado, representa um risco cardiovascular para os pacientes, com ênfase para o risco de IAM. Todavia, esse risco é variável entre os fármacos estudados e, portanto, faz-se possível a seguinte interpretação: os AINEs que possuem um maior fator inibitório da COX-2 apresentam um maior risco de ocorrência de IAM associado, o que se justifica posto que uma maior inibição da COX-2 pode causar um

desequilíbrio entre a produção de prostaciclina e tromboxano, importantes mediadores da agregação plaquetária.^{3, 4, 18}

Ademais, é válido reforçar que o uso de AINEs está consolidadamente associado ao risco de IAM. Porém, esse risco pode, a depender da dose administrada e o tempo de utilização, ser inferior aos benefícios fornecidos por esses fármacos para determinados pacientes. Logo, faz-se necessário compreender os seus riscos e avaliar as particularidades de cada paciente para posterior prescrição dos medicamentos.

Como qualquer estudo científico, a presente revisão sistemática apresenta limitações. Apesar de recuperar pesquisas científicas em principais bases de dados como MEDLINE/PubMed, LILACS, SciELO e *The Cochrane Library* e incluir busca, em cerca de uma década, não representam todo o conhecimento publicado no período do estudo. O número de artigos identificados foi pequeno, com amostras díspares e com diferenças metodológicas. Deve ser considerado ainda como limitações decorrentes do desenho de pesquisa, por se tratar de uma revisão sistemática qualitativa, o uso de dados secundários, oriundos de pesquisa nas quais não foi possível padronização das variáveis de interesse para a revisão; o viés de publicação que, com frequência, exclui as pesquisas com resultados negativos; e o viés de citação. Ademais, uma das principais limitações evidenciadas por todos os estudos analisados foi a dificuldade de mensuração em relação ao uso correto dos AINEs, vide suas respectivas prescrições. Além disso, uma problemática muito evidente e presente nesse contexto dos anti-inflamatórios é a compra dos medicamentos sem prescrição médica e por conseguinte a automedicação dos pacientes, o que acaba por subnotificar a utilização dos AINEs.

Entretanto, a presente revisão sistemática poderá ser preliminar para novas revisões e estudos que possibilitem melhor avaliar o impacto do uso de Anti-inflamatórios não Esteroides com a ocorrência do Infarto Agudo do Miocárdio, utilizando métodos que forneçam maior detalhamento.

7 CONCLUSÕES

Os ensaios clínicos randomizados e estudos de caso-controle evidenciaram que o uso de AINEs está associado a um aumento do risco de IAM, com alguns fármacos apresentando maior risco do que outros. Entre os AINEs analisados, Celecoxibe, Etoricoxibe, e Diclofenaco estão entre os que mostraram maior associação com IAM, enquanto Cetoprofeno, Nimesulida e Meloxicam demonstraram menores taxas de risco. Essa associação pode ser atribuída à alta inibição da COX-2, que pode desencadear desequilíbrio entre prostaciclina e tromboxano, afetando a agregação plaquetária. Apesar dos benefícios dos AINEs, é crucial considerar os riscos cardiovasculares ao prescrevê-los, ajustando a dose e a duração do tratamento conforme as necessidades individuais do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Silva I dos A, Alvim HG de O. A história dos medicamentos e o uso das fórmulas: a conscientização do uso adequado. *Revista JRG [Internet]*. 16º de novembro de 2020 [citado 17º de fevereiro de 2023]; 3(7):475-88.
Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/77>
2. Tsutsumi S, Gotoh T, Tomisato W, Mima S, Hoshino T, Hwang HJ, et al. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell Death Differ*. 2004;11(9):1009–16.
Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401436>
3. Nissen S E, Yeomans N D, Solomon D H, Lüscher T F, Libby P, Husni ME, et al. (2016). Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New England Journal of Medicine* 375, 2519–2529.
Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611593>
4. Guyton A C, Hall J E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 14. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.
5. Ministério da Saúde (Brasil). (Data de acesso: 5 de junho de 2023). Infarto.
Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/i/infarto>
6. Bruton L L, Hilal-Dandan R. (2018). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. Grupo A.
7. Braghirolli I D. (2018). *Farmacologia aplicada*. Grupo A.
8. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. (2017). *Farmacologia*. Grupo A.
9. Kumar V. (2018). *Robbins Patologia Básica*. 10ª edição. Grupo GEN.
10. Ojha N, Dharamoon A S. (2023). Myocardial Infarction. In: *StatPearls*.
Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
11. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D, et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
12. Pacheco R, Garcia C, Hosni N, Latorraca C et al. CONSORT Guidelines para publicação de estudos científicos. Parte 3: Como publicar ensaios clínicos. 2017;22(4):169-75.
13. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista Saúde Pública* 2010;44:559–65.
Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>.
14. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. (2013). Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*, 382(9894), 769–779.
Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60900-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60900-9)
15. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data *BMJ* 2017; 357 :j1909
Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1909>

16. Thöne K, Kollhorst B, Schink T. (2017). Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and the Risk of Acute Myocardial Infarction in the General German Population: A Nested Case-Control Study. *Drugs - real world outcomes*, 4(3), 127–137.
Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40801-017-0113-x>
17. Masclee G M C, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, et al. (2018). Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PloS one*, 13(11), e0204746.
Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204746>
18. Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA dos, Fernandes D. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2012Sep;52(5):774–82.
Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/JJPmzqRJ3ykRpfFChScNrTP/>

ANEXO



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.