ESTATINAS EM PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE DOENÇA CARDIOVASCULAR EM IDOSOS – REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

STATINS FOR PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN THE ELDERLY – EVIDENCE BASED REVIEW

Autores:
Virgínia Martins Rodrigues[1], Daniela Marques[2], Luísa Fonte[3], Ana Paula Oliveira[4]

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas mundiais de morbimortalidade, sendo que a maioria das mortes por doença coronária ocorre acima dos 65 anos. Apesar da relação direta entre a idade e o aumento do risco de eventos cardiovasculares (CV), é discutível o benefício do uso das estatinas em idosos, particularmente sem DCV estabelecida.
Métodos: Pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas, ensaios clínicos aleatorizados e controlados e meta-análises (MA), publicados entre 1 de fevereiro de 2010 e 29 de fevereiro de 2020, nas bases de dados de medicina baseada na evidência, utilizando os termos *MeSH*: "statins", "elderly", "primary prevention". Para atribuição do nível de evidência e força de recomendação foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy*, da *American Academy of Family Physicians*, exceto nas NOC, em que foram utilizadas as escalas adotadas pelos autores respetivos.
Resultados: Dos 482 artigos encontrados, seis cumpriram os critérios de inclusão: três NOC e três MA. As NOC incluídas recomendam que o início do tratamento com estatina em idosos, em prevenção primária, deve ser considerado na presença de alto ou muito alto risco cardiovascular (RCV). As MA mostraram que o tratamento com estatinas nesta população resultou numa redução estatisticamente significativa de eventos CV, nomeadamente enfarte agudo do miocárdio, contudo com resultados menos consistentes na redução do acidente vascular cerebral, diminuição da mortalidade CV e por todas as causas.
Conclusão: O tratamento com estatinas está associado a uma redução significativa de eventos CV *major*, independentemente da idade. Assim, em prevenção primária, o tratamento com estatinas nos idosos está recomendado até aos 75 anos de acordo com o RCV (SORT A), podendo ser considerado acima dos 75 anos se RCV alto ou muito alto (SORT B). É sempre pertinente a decisão partilhada entre médico e utente relativamente à toma de estatinas.

Palavras-chave: estatina; idosos; prevenção primária

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular (CV) diseases are one of the main causes of morbimortality around the world. A majority of those who die due to coronary disease are older than 65 years old. Although there is a well-known association between age and CV risk, the use of statins in older individuals is still debatable, particularly in the absence of established CV disease.
Methods: Research of clinical guidelines, systematic reviews (SR), randomized controlled trials (RCT) and meta-analyses (MA), published between February 1st 2010 and February 29th 2020, using the MeSH terms "statins", "elderly", "primary prevention". The data sources were evidence-based medicine sites. In order to assess the level of evidence, the American Family Physician's Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) was used, with the exception of clinical guidelines (the scales used by the respective authors were prefered).
Results: Of a total of 482 articles, six were in accordance with the inclusion criteria, three clinical guidelines and three MA. Generally speaking, the included guidelines recommend considering beginning treatment with a statin, as primary prevention, in the elderly classified as being at high or very high CV risk. The MA demonstrated that treatment with statins in this population is associated with a significant reduction of CV events, respectively acute myocardial infarction. The results were not as consistent when speaking of stroke, CV mortality and all-cause mortality.
Conclusion: Treatment with statins results in a significant reduction in major CV events, independently of age. Therefore, the use of statins as primary prevention in individuals with 75 or less years old is recommended in accordance with the CV risk (SORT A). In those above 75 years old, treatment may be considered if there is a high or very high CV risk (SORT B). It is always important to include the patient in this decision.

Keywords: statins; elderly; primary prevention

---

1. Médica interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Ronfe, ACeS Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto
2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Ronfe, ACeS Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto
3. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Ponte, ACeS Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto
4. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Serzedelo, ACeS Alto Ave - Guimarães, Vizela e Terras de Basto

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma das principais causas de morbimortalidade em todo o mundo. Só na Europa, estima-se que sejam responsáveis por mais de quatro milhões de mortes todos os anos.[1] A grande maioria dos eventos cardiovasculares (CV) ocorre em idosos, sendo que mais de 80% das pessoas que morrem de doença coronária têm mais de 65 anos de idade.[2] Além disso, com o aumento progressivo da esperança média de vida, cada vez mais pessoas sobrevivem a eventos CV, tornando-se essencial a aplicação de medidas preventivas capazes de minimizar o impacto destas na população.[1,3]

O distúrbio do metabolismo dos lípidos é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de DCV aterosclerótica. As estatinas inibem de forma competitiva a enzima 3-hidroxi-3-methyl-glutaril--CoA redutase (HMG-CoA redutase), que intervém na síntese hepática de colesterol, reduzindo assim os seus níveis intracelulares.[4] São fármacos amplamente utilizados no tratamento da dislipidemia, com efeitos demonstrados na redução do colesterol, em particular o colesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*, c-LDL) e, consequentemente, na redução do risco de eventos CV *major*, nomeadamente enfarte agudo do miocárdio (EAM) e acidente vascular cerebral (AVC).[5,6]

Para o doente, o benefício na toma de estatinas está dependente do risco de ter um evento CV no futuro.[6] Por esse motivo, algumas sociedades internacionais sugerem o cálculo do risco basal do doente em ter um destes eventos, de forma a priorizar os doentes que mais beneficiarão com esta terapêutica.[6,7] De acordo com as últimas recomendações da *European Society of Cardiology* (ESC) e *European Atherosclerosis Society* (EAS), o *Systematic Coronary Risk Estimation* (SCORE) pode ser utilizado para o cálculo do risco CV de um indivíduo até aos 70 anos de idade, já que passou a ser considerada a interação entre a idade e os outros fatores de risco, de modo a contrariar a sobre-estimação do risco nas pessoas idosas. Certas situações colocam automaticamente o doente numa dada categoria de risco, sem necessidade de cálculo do score.[1] Assim, estas categorias são as mais comummente utilizadas nos estudos, para a estratificação dos indivíduos de acordo com o risco CV, de modo a ser possível inferir quais aqueles que mais beneficiam com o uso de estatinas. Ainda de acordo com as normas da ESC/EAS, os doentes com risco CV muito alto, alto, moderado e baixo devem ter um c-LDL alvo inferior a 55, 70, 100 e 116 mg/dl, respetivamente.[1]

Apesar da relação direta entre a idade e o aumento do risco de eventos CV, é ainda discutível o benefício do uso das estatinas em idosos, particularmente naqueles acima dos 80 anos.[8] Acima dos 75 anos, a evidência é robusta para o uso de estatinas como prevenção secundária, isto é, em indivíduos com história de DCV, nomeadamente doença arterial coronária sintomática ou evento isquémico. No entanto, o mesmo não se verifica ao nível da prevenção primária, isto é, em indivíduos sem história de DCV.[9] De forma geral, a taxa de uso de estatinas vai diminuindo com o avançar da idade, sendo substancialmente inferior na população acima dos 75 anos, particularmente na ausência de DCV estabelecida.[10] Este facto acaba por refletir, em parte, a falta de consistência das várias normas de orientação publicadas quanto ao uso de estatinas como prevenção primária de eventos CV na população idosa.

É, assim, imperativo estabelecer recomendações claras para a abordagem e prevenção das DCV nas faixas etárias mais avançadas, já que a morbilidade resultante de um evento CV nesta população é bastante considerável.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOC), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados e controlados (ECAC) e meta-análises (MA), publicados entre 1 de fevereiro de 2010 e 29 de fevereiro de 2020, e indexados nas bases de dados da *National Guideline Clearinghouse, The Cochrane Library, Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase, Guidelines Finder, Bandolier, Evidence-Based Medicine Online, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), TRIP e PubMed. Foram utilizados os termos *MeSH*: "statins", "elderly", "primary prevention".

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos basearam-se em: população-alvo constituída por adultos com idade igual ou superior a 65 anos, sob intervenção terapêutica com estatinas em prevenção primária, isto é, sem história de eventos cardiovasculares, em comparação com placebo ou ausência de terapêutica. O *outcome* primário consistiu na avaliação da incidência de eventos CV e mortalidade por todas as causas, inclusivamente por causa CV.

Excluíram-se os artigos escritos em outras línguas que não a portuguesa, a espanhola ou a inglesa. Como critérios de exclusão consideraram-se também os estudos não aleatorizados, ensaios clínicos incluídos em RS ou MA selecionadas, artigos duplicados, de opinião, editoriais, discordantes do objetivo da revisão ou aqueles escritos pelo mesmo autor e que sofreram posteriores atualizações.

Na avaliação do nível de evidência (NE) e a força de recomendação (FR) das MA incluídas, foi aplicada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physicians*. Para avaliar a FR das NOC incluídas foi utilizada a escala adotada pelos autores dos documentos originais (Quadro I).

RESULTADOS

A pesquisa efetuada resultou na identificação de 482 artigos, tendo sido excluídos 29 por não estarem escritos nas línguas referidas. Pela leitura do título, foram excluídas 361 referências por incumprimentos dos critérios de inclusão, divergência dos objetivos de trabalho ou por repetição de artigos. Seguiu-se a fase de triagem por leitura do resumo do artigo, na qual foram excluídas 57 referências por não se tratarem de NOC, MA, RS ou ECAC. Na última fase de seleção dos artigos, foram excluídas 29 referências, sete dos quais por serem artigos incluídos em MA, oito por divergirem do objetivo do trabalho e 14 por se tratarem de estudos clínicos não randomizados. Da seleção, resultaram seis que respeitavam todos os critérios de inclusão: três NOC e três MA. A Figura 1 representa o fluxograma da seleção dos artigos. Os Quadros II e III resumem as características dos artigos selecionados para a revisão.

Quadro I. Escalas da força de recomendação das NOC incluídas.

Referência	Escalas de Forças de Recomendação				
United States Preventive Services Task Force (2016)	**A** Recomendado. Benefício substancial.	**B** Recomendado. Benefício moderado a substancial.	**C** Recomendado individualmente. Benefício moderado.	**D** Não recomendado. Não existe benefício.	**I** Evidência insuficiente. Benefício indeterminado.
American College of Cardiology and American Heart Association Task Force (2018)		**I** Recomendado. Benefício maior que o risco.	**IIa** Razoável/ pode ser eficaz. Benefício maior que o risco.	**IIb** Pode ser razoável/ pode ser considerado. Benefício é maior ou igual ao risco.	**III** Não é recomendado. Não há benefício.
European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (2019)		**I** É recomendado. Há benefício.	**IIa** Deve ser considerado.	**IIb** Pode ser considerado.	**III** Não é recomendado.

Legenda: NOC – norma de orientação clínica.

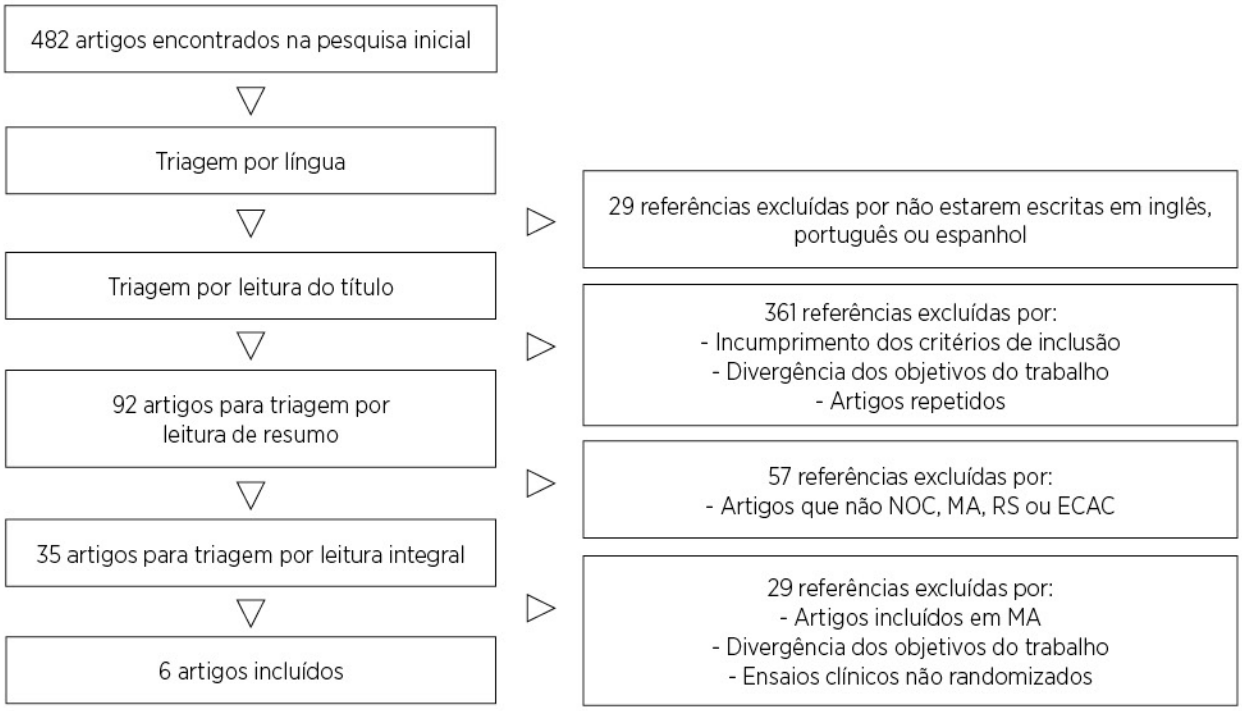

Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos.
Legenda: ECAC – ensaios clínicos aleatorizados e controlados; MA – meta-análise; NOC – norma de orientação clínica; RS – revisão sistemática.

Quadro II. Escalas da força de recomendação das NOC incluídas.

Referência	Região / País	Recomendação
United States Preventive Services Task Force (2016)	EUA	Início de estatinas em dose baixa-moderada em adultos com idade entre os 40 e os 75 anos, sem história de DCV e que tenham pelo menos um FRCV[1] e risco calculado de evento CV a 10 anos de ≥ 10% (FR B). Discutir com o doente e oferecer seletivamente estatinas em dose baixa-moderada a adultos com idade entre os 40 aos 75 anos, sem história de DCV e que tenham pelo menos um FRCV e risco calculado de evento CV a 10 anos de 7,5% a 10% (FR C).
American College of Cardiology and American Heart Association Task Force (2018)	EUA	Em adultos com idade igual ou superior a 75 anos e com c-LDL entre 70-189 mg/dL, pode ser razoável iniciar estatina de moderada intensidade (FR IIb). Em adultos com idade igual ou superior a 75 anos, pode ser considerado suspender a estatina quando há declínio funcional (físico ou cognitivo), multimorbilidade, fragilidade ou esperança de vida reduzida, que limitem o potencial benefício do tratamento com estatinas (FR IIb).
European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (2019)	Europa	O tratamento com estatinas está recomendado em prevenção primária, de acordo com o RCV, em idosos com idade igual ou inferior a 75 anos (FR I). O início do tratamento com estatina, em prevenção primária, em pessoas com idade igual ou superior a 75 anos deve ser considerado em doentes com alto ou muito alto RCV (FR IIb).

Legenda: c-LDL – *Low Density Lipoprotein*; CV – cardiovascular; DCV – doença cardiovascular; EUA – Estados Unidos da América; FR – força de recomendação; FRCV – fator de risco cardiovascular [dislipidemia (c-LDL > 130 mg/dL e c-HDL < 40 mg/dL), diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, tabagismo].

Quadro III. Meta-análises.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Savarese G, et al. (2013)	8 ECAC *n* = 24674 (*n* = 12292 grupo com estatina e *n* = 12382 grupo com placebo)	Lovastatina 20-40 mg *vs* placebo Pravastatina 40 mg *vs* placebo Atorvastatina 10 mg *vs* placebo Fluvastatina 80 mg *vs* placebo Atorvastatina 10 mg *vs* placebo Rosuvastatina 20 mg *vs* placebo Pravastatina 10-20 mg *vs* placebo Pravastatina 40 mg *vs* placebo	Redução estatisticamente significativa de EAM em 39,4% (*RR* = 0,606; *IC* 95% 0,434-0,847; *p* = 0,003) e de AVC em 23,8% (*RR* = 0,762; *IC* 95% 0,626-0,926; *p* = 0,006). Ausência de redução significativa do risco de mortalidade por todas as causas (*RR* = 0,941; *IC* 95% 0,856-1,035; *p* = 0,210) e de mortalidade CV (*RR* = 0,907; *IC* 95% 0,686-1,199; *p* = 0,493).	2
Teng M, et al. (2015)	8 ECAC > 65 anos *n* = 25952 (*n* = 12974 grupo com estatinas e *n* = 12978 grupo controlo/ placebo)	Pravastatina 40 mg *vs* placebo Atorvastatina 10 mg *vs* placebo Fluvastatina 80 mg *vs* placebo Atorvastatina 10 mg *vs* placebo Sinvastatina 40 mg *vs* placebo Pravastatina 10-20 mg *vs* placebo Pravastatina 40 mg *vs* placebo	Redução significativa do risco de eventos CV *major** (*RR* 0,82; *IC* 95% 0,74-0,92), EAM não fatal (*RR* 0,75; *IC* 95% 0,59-0,94) e EAM total (*RR* 0,74; *IC* 95% 0,61-0,90). Efeito estatisticamente não significativo em EAM fatais (*RR* 0,43; *IC* 95% 0,09-2,01), AVC (total, fatal e não fatal) (*RR* 0,85; *IC* 95% 0,68-1,06) e todas as causas de mortalidade (*RR* 0,96; *IC* 95% 0,88-1,04).	2
Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) (2019)	28 ECAC *n* = 186854 66-75 anos: *n* = 63881 > 75 anos: *n* = 14483	23 ECAC (147242) Estatina *vs* placebo 5 ECAC (39612) Estatina em regime intensivo *vs* tratamento padrão	Redução de 21% do risco de um primeiro evento CV *major*** por cada 1 mmol/L (36,67 mg/dL) de redução de c-LDL (*RR* 0,79; *IC* 95% 0,77-0,81). Redução proporcional de 24% (RR 0,76; *IC* 95% 0,73-0,79) de eventos coronários *major**** por redução de 1 mmol/L (36,67 mg/dL) de c-LDL. Redução proporcional de 12% (*RR* 0,88; *IC* 95% 0,85-0,91) da mortalidade por causa CV por redução de 1 mmol/L (36,67 mg/dL) de c-LDL, com uma tendência para reduções menores com a idade (*p* = 0,004).	1

Legenda: AVC – acidente vascular cerebral; CV - cardiovascular; EAM – enfarte agudo do miocardio; ECAC – ensaio clínico aleatorizado controlado; *RR* – risco relativo; *IC* – intervalo de confiança; *n* - número; NE – nível de evidência; *vs* – *versus*.
*EAM, AVC, revascularização coronária, morte súbita de etiologia cardíaca ou angina.
**Eventos coronários *major*, AVC, revascularização coronária.
*** EAM não fatal ou fatal.

A NOC da *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF)[6] aconselha o uso de ferramentas de estimativa de risco futuro de evento CV para a tomada de decisão acerca do início da terapêutica com estatinas. Recomenda o início do tratamento com dose baixa-moderada de estatina em adultos entre os 40 e 75 anos, sem história de DCV e que apresentem pelo menos um fator de risco cardiovascular (FRCV), particularmente dislipidemia [c-LDL > 130 mg/dL ou colesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) (c-HDL) < 40 mg/dL], diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA), tabagismo, e risco calculado de evento CV a 10 anos ≥ 10% (FR B). É ainda sugerida a discussão com o doente e o uso seletivo de estatinas em dose baixa-moderada nos adultos com idades compreendidas entre os 40 e os 75 anos, sem história de DCV, com pelo menos um FRCV e um RCV a 10 anos entre 7,5% e 10% (FR C). Já em adultos com idade igual ou superior a 76 anos, é referido que a evidência existente atualmente é insuficiente para avaliar o balanço entre benefícios versus malefícios de iniciar estatina em prevenção primária (FR I). A USPSTF afirma existir evidência adequada sobre os reduzidos malefícios das estatinas em dose baixa-moderada em adultos entre os 40 e os 75 anos. Não foram associadas a fortes efeitos adversos, como cancro, grande elevação das enzimas hepáticas ou queixas musculares graves. Parece haver evidência inconsistente acerca da associação entre a toma de estatinas e a DM. No que se refere à associação com o declínio cognitivo, a evidência é também relativamente escassa. Esta NOC afirma não haver evidência adequada acerca dos malefícios das estatinas em prevenção primária de indivíduos com idade igual ou superior a 76 anos.

O *American College of Cardiology* (ACC) e a *American Heart Association Task Force* (AHATF),[11] assim como a ESC e a EAS,[1] defendem que em indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, em prevenção primária, deve ser avaliado o risco cardiovascular (RCV) do doente individualmente e a decisão de tratamento com estatina deve ser partilhada. As normas publicadas pelo ACC e AHATF[11] recomendam que nos idosos com idade igual ou superior a 75 anos, em prevenção primária e com níveis de c-LDL entre 70-189 mg/dL, pode ser razoável iniciar estatina de moderada intensidade (FR IIb). A partir dos 75 anos de idade, poderá considerar-se a suspensão da estatina nos idosos com declínio funcional (físico ou cognitivo), multimorbilidade, fragilidade ou esperança de vida reduzida, que limitem o potencial benefício do tratamento com estatinas (FR IIb). Em adultos com idade entre os 76 e 80 anos, com c-LDL entre 70-189 mg/dL, pode ser considerado medir o *score* de cálcio coronário para reclassificar aqueles com *score* = 0 e evitar o tratamento com estatina (FR IIb).

De acordo com as recomendações publicadas pela ESC e EAS,[1] o tratamento com estatinas está recomendado em prevenção primária, de acordo com o nível de risco, em idosos com idade igual ou inferior a 75 anos (FR I). Recomendam ainda que o seu uso pode ser considerado em pessoas com mais de 75 anos, com alto ou muito alto RCV (FR IIb). Contudo, a utilização destes fármacos, nesta faixa etária, levanta algumas preocupações relacionadas com o seu perfil de segurança e efeitos laterais. Em idosos com várias comorbilidades e polimedicados, as interações farmacológicas com estatinas são mais frequentes, aumentando o potencial para efeitos adversos, nomeadamente mialgias, miopatia com elevação de creatina cinase (CK) e, raramente, rabdomiólise. Assim, é recomendado o início do tratamento com doses baixas de estatinas, na presença de doença renal crónica ou potencial de interação, tentando atingir, posteriormente, o c-LDL alvo (FR I).

A MA de *Savarese et al.*[12] pretendeu avaliar o efeito do uso de estatinas em idosos sem DCV estabelecida em relação à mortalidade (CV e por todas as causas), ocorrência de eventos CV (EAM e AVC) e ainda no desenvolvimento de cancro de novo. Para tal, incluíram oito ECAC, num total de 24674 indivíduos, com uma média de idades de 73 anos (± 2,9 anos) e distribuídos por dois grupos, um de tratamento com estatina (n = 12292) e o outro sob placebo (n = 12382). A média de tempo de seguimento foi de 3,5 anos (± 1,5 anos). Verificou-se uma redução significativa de EAM em 39,4% [risco relativo (*RR*) = 0,606; intervalo de confiança (*IC*) 95% 0,434-0,847; p = 0,003)] e de AVC em 23,8% (*RR* = 0,762, *IC* 95% 0,626-0,926; p = 0,006). Este benefício verificou-se para uma redução média do c-LDL de apenas 0,69 mmol/l (26,68 mg/dl). Em oposição, não se verificou redução estatisticamente significativa do risco de mortalidade por todas as causas (*RR* = 0,941; *IC* 95% 0,856-1,035; p = 0,210) ou de mortalidade CV (*RR* = 0,907; *IC* 95% 0,686-1,199; p = 0,493).

A MA de *Teng et al.*[13] teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do uso de estatinas em prevenção primária de DCV nos idosos, com idade igual ou superior a 65 anos. Os *outcomes* reportados foram os eventos cardiovasculares *major* (EAM, AVC, revascularização coronária, morte súbita de etiologia cardíaca ou angina), mortalidade de todas as causas, elevação da CK, mialgias, miopatia, rabdomiólise, tolerância e incidência de DM de novo ou défice

cognitivo. Para tal, incluíram oito ECAC com um total de 25952 idosos com idade média de 72,7 anos (69-75,5 anos), sem DCV estabelecida. Deste total, 51,2% dos indivíduos eram hipertensos e 56,8% tinham DM. Verificou-se uma redução significativa do risco de eventos CV *major* em 18% (*RR* 0,82; *IC* 95% 0,74-0,92), EAM não fatal em 25% (*RR* 0,75; *IC* 95% 0,59-0,94) e EAM total em 26% (*RR* 0,74; *IC* 95% 0,61-0,90), durante um período de tratamento médio de 3,5 anos (1-5 anos). O tratamento com estatinas não foi associado a uma redução significativa do risco de EAM fatal, de AVC (fatal, não fatal e total) ou de todas as causas de mortalidade. Relativamente à segurança das estatinas, ou seja, frequência de mialgias, elevação de transaminases e desenvolvimento de DM, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.

A MA desenvolvida pela *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* (CTTC)[10] incluiu 28 estudos, com um total de 186 854 participantes; 8% destes, ou seja 14 483, tinham mais de 75 anos. Os participantes foram subdivididos em seis grupos (idade igual ou inferior a 55 anos, 56 aos 60 anos, 61 aos 65 anos, 66 aos 70 anos, 71 aos 75 anos e idade superior a 75 anos). A mediana do tempo de seguimento foi de 4,9 anos. Foram analisados os efeitos nos eventos CV *major* [eventos coronários *major* (EAM não fatal ou fatal), AVC, revascularização coronária], mortalidade por causa específica e incidência de cancro, por mmol/l de redução de c-LDL. Nesta MA, observou-se uma tendência para valores de c-LDL menores com o aumento da idade, nos grupos de doentes tratados com estatina. A diferença do c-LDL médio entre o grupo de tratamento e controlo foi ligeiramente menor nos doentes mais idosos. Entre todos os 28 estudos, o tratamento com estatina comparado com o grupo controlo, ou o tratamento mais intensivo comparado com o menos intensivo, resultou numa redução de 21% do risco de um primeiro evento CV por cada 1 mmol/L (36,67 mg/dL) de redução do c-LDL (*RR* 0,79; *IC* 95% 0,77-0,81). Especificando para cada um dos grupos etários, a redução do risco manteve-se significativa, incluindo acima dos 75 anos. Apesar da proporção de redução do risco parecer diminuir ligeiramente com o avançar da idade, esta diferença não apresentou significado estatístico. Quando considerados os estudos direcionados a doentes com insuficiência cardíaca ou em diálise, não se demonstrou uma redução estatisticamente significativa do risco de primeiro evento CV. Adicionalmente, em doentes em programas de diálise e com idade superior a 75 anos, o uso de estatinas não se revelou vantajoso, mas pelo contrário, eventualmente deletério (*RR* = 1,10; *IC* 99% 0,71-1,71).

No geral, o tratamento padrão com estatina ou a terapia intensiva resultaram numa redução proporcional de 24% (*RR* 0,76; *IC* 95% 0,73-0,79) de eventos coronários *major* por redução de 1 mmol/L (36,67 mg/dL) de c-LDL. Verificou-se uma redução significativa dos eventos coronários *major* em todos os grupos etários, incluindo naquele acima dos 75 anos de idade. Mostrou-se, contudo, uma tendência para a redução de eventos coronários *major* proporcionalmente menor com o avançar da idade, com diferença estatisticamente significativa (p = 0,009).

Em relação à ocorrência de AVC (de qualquer tipo), de forma global, verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa do risco (*RR* 0,84; *IC* 95% 0,80-0,89). No entanto, na análise dos subgrupos, não se verificou diminuição significativa para os indivíduos com idades compreendidas entre os 56 e os 60 anos e naqueles acima dos 75 anos. Relativamente à mortalidade por causa CV, foi verificada uma redução proporcional de 12% (*RR* 0,88; *IC* 95% 0,85-0,91) por redução de 1 mmol/L (36,67 mg/dL) de c-LDL, com uma tendência para reduções menores com a idade (p = 0,004). Mais uma vez, analisando por grupo etário, não se demonstrou uma redução estatisticamente significativa para os indivíduos com idades compreendidas entre os 56 e os 60 anos e naqueles com acima dos 70 anos. No entanto, 1014 (53%) das 1906 mortes por causa CV, em indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos, ocorreram nos quatro estudos de insuficiência cardíaca ou diálise. Depois da exclusão desses estudos, não se verificou a tendência aparente para reduções proporcionais menores da mortalidade CV com a idade mais avançada (p = 0,2). Apesar da ausência de efeito nas mortes por causa não vascular e por cancro, quando combinados todos os fatores, verificou-se uma redução significativa da mortalidade por todas as causas (*RR* 0,91; *IC* 95% 0,88-0,93).

Vários ECAC previamente publicados sobre o tratamento com estatinas já mostraram que existe uma redução significativa do risco de eventos CV nos indivíduos com idade superior a 65 anos, mas inferior a 75 anos.[14-17] É também evidente os efeitos benéficos do uso de estatinas em prevenção secundária nos idosos,[9,18] contudo a evidência é menos consistente em prevenção primária. Os artigos incluídos nesta revisão apontam, de forma geral, para um benefício no tratamento com estatinas em idosos, sem DCV estabelecida, em comparação com o placebo, nomeadamente na redução de eventos CV *major*, em

particular do EAM, com diferenças estatisticamente significativas. Por outro lado, os resultados não foram inteiramente consistentes relativamente ao efeito sobre a incidência de AVC, dado que *Teng et al.* mostraram não haver uma redução significativa. A evidência encontrada sobre os efeitos na redução da mortalidade CV e por todas as causas também não foram totalmente concordantes, visto que apenas na MA elaborada pela CTTC foi verificada uma redução significativa.[10] Nas restantes MA incluídas, não houve redução significativa da mortalidade CV nem por todas as causas.

As NOC citadas, sustentadas, na generalidade, em estudos randomizados e na opinião de peritos, suportam o uso de estatinas em prevenção primária, de acordo com o RCV, em idosos com idade igual ou inferior a 75 anos. Contudo, a partir dos 75 anos, a evidência não é tão clara, podendo ser considerado em doentes com alto ou muito alto RCV.

Existem algumas limitações a ter em consideração ao interpretar os resultados das MA referidas. Na MA de *Savarese et al.* apenas dois dos estudos incluídos foram desenhados para estudar diretamente o efeito das estatinas na população idosa. Além disso, o curto tempo de seguimento pode ter subestimado a ocorrência de efeitos adversos. Este mesmo período de seguimento pode explicar a ausência de redução estatisticamente significativa da mortalidade, já que poderia ser necessário um intervalo de tempo mais prolongado para atingir o significado estatístico. Os resultados obtidos aplicam-se a idosos com alto RCV, classificados na presente MA como apresentando pelo menos um FRCV *major* ou proteína C reativa elevada. Assim, os resultados não podem ser extrapolados para indivíduos idosos fora destas categorias.

Na MA de *Teng* e colaboradores, tal como na anterior, também só foram incluídos dois ECAC desenhados para avaliar exclusivamente indivíduos idosos. Adicionalmente, verificou-se alguma heterogeneidade nos estudos dado que os indivíduos incluídos apresentavam diferentes níveis de risco CV e foram submetidos a tratamento com diferentes estatinas. O tempo limitado de seguimento dos estudos incluídos pode ter subestimado a incidência de efeitos adversos e de benefícios. Por outro lado, esta MA incluiu um grande número de ECAC com amostras consideráveis, sendo que foi avaliado um vasto número de *outcomes*.

Na interpretação dos resultados da MA desenvolvida pela CTTC, importa ressalvar que cinco ECAC dos 28 estudos incluídos compararam o uso de estatinas em esquema intensivo com o esquema padrão. Estes cinco estudos divergem dos critérios de inclusão definidos na metodologia, contudo os restantes 23 artigos cumprem os pressupostos, pelo que os autores decidiram incluir esta MA. Ainda assim, na análise dos resultados é importante ter este fator em consideração.

Outra limitação a considerar é a apresentação dos resultados apenas sob a forma de *RR*. Na MA elaborada pela CTTC, os autores referem que devido aos critérios de seleção utilizados e às diferenças inerentes à própria condução dos diferentes estudos, o risco absoluto (*RA*) de eventos e mortalidade CV não serão, muito provavelmente, representativos da população geral. Por este motivo, não foi calculada uma estimativa do efeito da redução do risco absoluto associada ao tratamento com estatinas. Nas restantes meta-análises incluídas, não foram também mencionados os *RA*. Torna-se assim mais difícil demonstrar o benefício clínico do uso de estatinas e quantificar a sua real magnitude.

A estratificação do RCV, pela aplicação das ferramentas de estimativa de risco, baseada nas equações da ACC e da AHATF, é imperfeita, uma vez que poderá sobrevalorizar o risco CV real.[6] Além disso, aplicá-la nos idosos é ainda um maior desafio, já que só existe evidência para o seu uso até aos 70 anos de idade.[1] Caso não exista um fator de risco que os aloque a uma dada categoria de risco (por exemplo, risco CV muito alto na presença de DM com lesão de órgão alvo), esta estratificação fica comprometida, assim como a decisão de introduzir ou não terapia com estatina. Por esse motivo, esta estratificação do RCV nos idosos poderá ser encarada como um ponto de partida para a discussão com o doente acerca do seu potencial risco de evento CV, dos eventuais benefícios e efeitos adversos expectáveis das estatinas.

Por outro lado, com o envelhecimento, os idosos tornam-se mais suscetíveis aos eventuais riscos das estatinas, incluindo os efeitos relacionados com a farmacodinâmica e farmacocinética, bem como o impacto dos efeitos adversos em problemas como multimorbilidade, polimedicação e fragilidade. Apenas quatro das referências incluídas abordaram os efeitos deletérios destes fármacos, com resultados não inteiramente concordantes entre si, limitando a análise do benefício geral do seu uso na população idosa. A NOC da ESC e da EAS assume a maior probabilidade de interações medicamentosas e o maior risco de efeitos adversos nos casos de comorbilidades e de polimedicação, e a NOC da ACC e da AHATF sugere a suspensão das estatinas perante declínio funcional, multimorbilidade, fragilidade e reduzida esperança

de vida. Já a NOC da USPSTF e a MA de *Teng et al.* não encontraram associação estatisticamente significativa entre a terapêutica com estatinas e a existência de queixas musculares, elevação das enzimas hepáticas e o desenvolvimento de DM, com evidência escassa relativamente ao défice cognitivo. Parece, contudo, razoável a decisão de não iniciar ou suspender estatinas em idosos quando o risco ultrapassa o potencial benefício.[3]

Assim, a decisão partilhada com o utente deverá assumir um maior destaque na prática clínica, permitindo que o doente decida juntamente com o médico, de forma informada, sobre a toma de estatinas a longo prazo.

É também importante ressalvar que os estudos publicados incluíram um pequeno número de pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, o que pode, em parte, justificar a inexistência de evidência robusta para o uso de estatinas nesta população. Assim, são necessários ECAC de alta qualidade, com metodologias mais homogéneas, envolvendo um maior número de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, e com um tempo de tratamento e de *follow-up* mais longo, para se obterem conclusões mais consensuais sobre a eficácia e segurança do tratamento com estatinas nos idosos. Neste sentido, está a decorrer um ECAC com 18000 participantes com idade igual ou superior a 70 anos (STAREE), que estará concluído em 2023 e que tem como objetivo primário avaliar o benefício do uso de estatinas neste grupo etário, em prevenção primária.

CONCLUSÃO

O tratamento com estatinas está associado a uma redução significativa de eventos CV *major*, independentemente da idade. Contudo, perante a evidência encontrada, o benefício das estatinas em prevenção primária é menos evidente nos indivíduos com mais de 75 anos. Assim, o tratamento com estatinas está recomendado em prevenção primária, em idosos com idade igual ou inferior a 75 anos, de acordo com o RCV (SORT A). Em idosos com idade superior a 75 anos, o tratamento com estatina em prevenção primária pode ser considerado em doentes com RCV alto ou muito alto (SORT B). A terapêutica com estatina deverá ser sempre uma decisão partilhada entre o médico e o utente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1- European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Atherosclerosis (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk. 2020;17(1):5-7.

2- Reiner Ž. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(7):420.

3- Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(1):85-94.

4- Stancu C, Sima A. Statins: Mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5(4):378-87.

5- Berthold KH, Gouni-Berthold I. Lipid-lowering Drug Therapy in Elderly Patients. *Curr Pharm Des.* 2011;17(9):877-93.

6- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, García FAR, *et al.* Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *J Am Med Assoc.* 2016;316(19):1997-2007.

7- Clinical N, Centre G. Lipid Modifications. *SpringerReference.* 2012.

8- Lowe RN, Vande Griend JP SJ. Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly. *Consult Pharm.* 2015;30(1):2030.

9- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, *et al.* 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol.* 2016;32(11):1263-82.

10- Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, *et al.* Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393(10170):407-15.

11- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC /AACVPR/ AAPA/ABC/ ACPM/ADA/ AGS/APhA/ ASPC/ NLA/ PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, *Circulation.* 2019;1082-1143.

12- Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, *et al.* Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(22):2090-9.

13- Teng M, Lin L, Zhao YJ, Khoo AL, Davis BR, Yong QW, *et al.* Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging.* 2015;32(8):649-61.

14- Hunt D, Young P, Simes J, Hague W, Mann S, Owensby D, *et al.* Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med.* 2001;134(10):931-40.

15- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, *et al.* *Ann Intern Med.* 1998;129(9):681-9.

16- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.

17- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-30.

18- Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJM, Eisenberg MJ. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients. A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(1):37-45.

CONFLITOS DE INTERESSE:
Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:
Virgínia Martins Rodrigues
virginia.rodrigues91@gmail.com

RECEBIDO: 22 de junho de 2020 | ACEITE: 14 de fevereiro de 2021