



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

ANDRÉ YOSHIKANE SHOSHIMA

REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DAS ESTATINAS NA PREVENÇÃO
SECUNDÁRIA EM IDOSOS

RIO DE JANEIRO

2017

ANDRÉ YOSHIKANE SHOSHIMA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DAS ESTATINAS NA PREVENÇÃO
SECUNDÁRIA EM IDOSOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadores: Bernardo Rangel Tura
Márcia Gisele Santos da Costa

RIO DE JANEIRO

2017

S559r Shoshima, André Yoshikane.

Revisão sistemática da eficácia das estatinas na
prevenção secundária em idosos / André Yoshikane Shoshima.
– Rio de Janeiro, 2017.

51 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de
Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Idoso. 2. Inibidores de Hidroximetilglutaril-CoA
Redutases. 3. Doenças cardiovasculares. I. Título.

CDU- 616.1:053.9

ANDRÉ YOSHIKANE SHOSHIMA

**REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA DAS ESTATINAS NA PREVENÇÃO
SECUNDÁRIA EM IDOSOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

Márcia Ferreira Teixeira Pinto

Maria Cristina Caetano Kuschnir

Claudia Cristina de Aguiar Pereira

Dedico este trabalho aos meus pais pela extrema dedicação, esforço prolongado e amor incondicional que possibilitou TODAS as conquistas que já realizei, inclusive a maior, a conclusão deste trabalho. Em especial dedico esta dissertação a minha esposa, companheira, irmã, amante que muitas vezes acredita mais em mim que eu mesmo. Sua participação ativa durante todo este processo, mesmo quando, no maior esforço do mundo, punha-se em silêncio ao meu lado, me possibilitou chegar onde cheguei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu orientador Bernardo pela genialidade que existe dentro dele. A todo o corpo docente e administrativo que conduzem este curso de Mestrado de maneira tão peculiar, convertendo teoria em prática em busca da transformação de nossa sociedade.

Agradeço minha coorientadora Márcia Gisele pelo esforço, dedicação, paciência que teve comigo. Palavras não caberiam para expressar minha gratidão a ela que, sem demagogia, foi a responsável por este trabalho existir.

Agradeço a toda Gestão de Saúde do município de Santana de Parnaíba, principalmente ao secretário de saúde Dr. José Carlos Misorelli pela compreensão e entendimento da necessidade de capacitação de seus funcionários. Ao Claudio Senise pelo exemplo profissional que causa inspiração as pessoas que trabalham próximas a ele. Ao Rogério e Bruno pelas infinitas conversas no final da tarde e em especial a Miriam Kazama que, em sua sincera bondade, acolhe a todos com o mesmo carinho que dá a pessoas mais próximas.

Agradeço a República Quebra Tudo, onde vivi sete anos maravilhosos de minha vida, onde aprendi a viver. Lá realmente aprende-se ouvindo, ensinando e compartilhando momentos únicos.

Agradeço ao Júlio, Mari, Carol, Macaco, Dani, Kibe (e nossa Luiza) irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

Agradeço aos meus irmãos de turma Gabriel, Gisele, Patrícia, Viviane, Beatriz, Werner e Mônica. Nem mesmo os nove anos de formado e alguns quilômetros de distância conseguiram nos separar.

Agradeço a minha irmã Alexandra que apesar de um pouco distante, sempre foi minha inspiração desde a infância pelo entusiasmo com que faz pequenas coisas e grandes feitos.

Agradeço a Nayara da Silva Carlos, minha esposa e companheira, que mesmo dedicando este trabalho devo agradecer seu incentivo diário e compreensão.

“É fundamental diminuir a distância entre o que se diz e o que se faz, de tal maneira que num dado momento a tua fala seja a tua prática”.

Paulo Freire

RESUMO

Embora diversos estudos tenham demonstrado a relação de altas concentrações séricas de colesterol e o aumento da incidência de doenças cardiovasculares (DCV), esta relação para os idosos parece ser inversa. As estatinas já comprovaram seus benefícios no tratamento das DCV em adultos. Esta relação está muito mais clara na prevenção secundária de DCV. Baseado nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do uso de estatinas na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em idosos. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), onde buscaram-se ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem a eficácia das estatinas em idosos cujos desfechos analisados fossem mortalidade (por todas as causas ou por DCV), infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal, acidente vascular cerebral (AVC) ou revascularização. Dois técnicos identificaram de maneira independente artigos que atendessem os critérios de inclusão e exclusão. A qualidade das evidências foi verificada utilizando a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane. Seis ECR foram incluídos na revisão sistemática e as metanálises foram realizadas por desfecho. O resultado desta revisão sistemática demonstra que, em idosos com uma doença cardiovascular pré-existente, a estatina é capaz de reduzir morte por todas as causas apresentando um risco relativo de 0,78 (IC 95% 0,70-0,86) $I^2=0\%$ ($p=0,7912$), morte por DCV RR=0,69 (IC 95% 0,60-0,80) $I^2=0\%$ ($p=0,5081$), infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal RR=0,72 (IC 95% 0,63-0,83) $I^2=0\%$ ($p=0,8489$), infarto agudo do miocárdio não fatal RR=0,75 (IC 95% 0,64-0,87) $I^2=0\%$ ($p=0,7460$), AVC RR=0,80 (IC 95% 0,66-0,96) $I^2=42,6\%$ ($p=0,1373$) e revascularização RR=0,70 (IC 95% 0,60-0,81) $I^2=0\%$ ($p=0,5611$). Embora as estatinas tenham demonstrado eficácia, as decisões de tratamento devem considerar a situação individual do paciente em relação à comorbidade, polifarmácia e a opinião do mesmo, visto que os idosos apresentam um risco maior de efeitos adversos a esta classe de medicamento.

Palavras chave: Idosos, Inibidores da Hidroximetilglutaril Coenzima A Redutase, Doenças Cardiovasculares, Colesterol e Metanálise

ABSTRACT

Although several studies have demonstrated the relationship between high serum cholesterol levels and cardiovascular disease (CVD) incidence, this relationship for the elderly seems to be the opposite. Statins have already demonstrated their benefits in the treatment of CVD in adults. This correspondence is much clearer in secondary prevention of CVD. Based on this context, the objective of this study was to evaluate the efficacy of statins in the secondary prevention of cardiovascular events in the elderly.

A systematic literature review was conducted in the databases: Medline (by PubMed), Embase, Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination (CRD), in which searched for randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the efficacy of statins in the elderly whose outcomes were mortality (all causes or CVD), fatal and nonfatal myocardial infarction, stroke or revascularization. Two independently reviewers identified articles that met the inclusion and exclusion criteria. The quality of the evidence was verified using the Cochrane bias risk assessment tool. Six RCTs were included in the systematic review and meta-analysis was performed by outcome. The results of this systematic review show that in the elderly with a pre-existing cardiovascular disease the statin is able to reduce death from all causes, presenting a relative risk of 0.78 (95% CI 0,70-0,86) $I^2=0\%$ ($p=0,7912$), death by CVD $RR=0.69$ (95% CI 0,60-0,80) $I^2=0\%$ ($p=0,5081$), fatal and nonfatal acute myocardial infarction $RR=0,72$ (95% CI 0,63-0,83) $I^2=0\%$ ($p=0,8489$), nonfatal myocardial infarction $RR=0,75$ (95% CI 0,64-0,87) $I^2=0\%$ ($p=0,7460$), AVC $RR=0.80$ (95% CI 0,66-0,96) $I^2=42,6\%$ ($p=0,1363$) and revascularization $RR=0,70$ (95% CI 0,60-0,81) $I^2=0\%$ ($p=0,5611$). Despite statins have shown efficacy, treatment decisions should consider the patient's individual status regarding comorbidity, polypharmacy, and patient opinion, since the elderly have a higher risk of adverse effects by this drug's class.

Keywords: Aged, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Cardiovascular Diseases, Cholesterol and Meta-Analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 01. Acrônimo PICOT desenvolvido para elaboração da estratégia de busca do estudo.....	21
Tabela 02. Estratégias de busca utilizada em cada base de dados.....	21
Tabela 03. Resultados da busca por base de dados.....	26
Figura 01. Fluxograma da revisão sistemática.....	28
Tabela 04. Dados extraídos dos estudos.....	30
Tabela 05. Características gerais dos estudos e principais resultados.....	31
Figura 02. Sumário da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	35
Figura 03. <i>Forrest plot</i> da eficácia das estatinas na prevenção secundária de morte por todas as causas em idosos.....	36
Figura 04. <i>Forrest plot</i> da eficácia das estatinas na prevenção secundária de morte por doença arterial coronariana.....	36
Figura 05. <i>Forrest plot</i> da eficácia das estatinas na prevenção de IAM fatal e não fatal em idosos.....	37

Figura 06. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de IAM não fatal em idosos.....37

Figura 07. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de AVC em idosos.....38

Figura 08. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de revascularização em idosos.....38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH – Autorização de Internação Hospitalar

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CPK – Creatinofosfoquinase

CRD - Centre for Reviews and Dissemination

DAC - Doença Arterial Coronariana

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DCV - Doenças Cardiovasculares

ECR - Ensaio Clínicos Randomizados

FDA - Food and Drug Administration

HDL-C - Lipoproteínas de Alta Densidade

HMG-CoA Redutase - Hidroximetilglutaril Coenzima A Redutase

HR – Razão de risco

IAM - Infarto Agudo do Miocárdio

LDL-C - Lipoproteínas de Baixa Densidade

MS – Ministério da Saúde

NNT - Número Necessário para Tratar

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PMVG - Preço Máximo de Venda ao Governo

RR – Risco Relativo

RRA - Redução do Risco Absoluto

SUS – Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. OBJETIVO.....	20
4. MÉTODO.....	20
4.1. IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	20
4.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	22
4.3. EXTRAÇÃO DE DADOS.....	26
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
5. RESULTADOS.....	26
5.1. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	26
5.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	29
5.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	34
5.4. METANÁLISES.....	35
6. DISCUSSÃO.....	38
7. CONCLUSÃO.....	42
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXO I.....	51

1. Introdução

Das 50 milhões de mortes ocorridas na última década, 17 milhões (30%) foram causadas por Doenças Cardiovasculares (DCV) (1, 2). As DCV incluem doenças do coração, doenças cerebrovasculares e doenças no vaso sanguíneo. Elas podem ser diferenciadas da seguinte maneira: DCV devido a aterosclerose que englobam a doença isquêmica do coração, Doença Arterial Coronariana (DAC), doenças cerebrovasculares (que incluem Acidente Vascular Cerebral (AVC)) e doenças da aorta e artérias (que incluem a hipertensão); Outras DCV que englobam doença cardíaca congênita, doença cardíaca reumática, cardiomiopatia e arritmia cardíaca (3).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de todas as mortes por DCV em homens, 46% são causadas por doença isquêmica do coração, 34% por doenças cerebrovasculares, 11% por outras doenças cardíacas, 6% por doença cardíaca hipertensiva, 2% por doenças inflamatórias do coração e 1% por doenças reumáticas do coração. Nas mulheres as doenças isquêmicas do coração também são a maior causa de morte entre as DCV (38%) embora numa menor proporção que nos homens, seguida das doenças cerebrovasculares (37%), outras doenças cardiovasculares (14%), doença hipertensiva cardíaca (7%), doenças inflamatórias do coração (2%) e doenças reumatológicas do coração (1%) (3).

A aterosclerose é um complexo processo inflamatório que ocorre nas paredes dos vasos sanguíneos onde o material adiposo e o colesterol se depositam dentro do lúmen desses vasos de tamanho médio e grande (artérias). Estes depósitos fazem com que a superfície interna dos vasos se torne irregular e o lúmen fique estreito, causando eventualmente o rompimento desta placa, desencadeando a formação de um coágulo. Se este coágulo ocorrer numa artéria coronariana pode causar um ataque cardíaco, se ocorrer no cérebro, um AVC (3).

No Brasil, as DCV representam a maior causa de mortalidade tanto em homens como em mulheres sendo responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. Em busca realizada no site eletrônico do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), através do Sistema de Informação de Mortalidade, no ano de 2014, as doenças do aparelho circulatório foram –a maior causa de morte (24%), seguida por neoplasias (16%) e causas externas (13%). Das mortes causadas por doenças do aparelho circulatório

52% foram em homens e 48% em mulheres (4). Em 2013, as doenças isquêmicas do coração, infarto agudo do miocárdio (IAM) e doenças isquêmicas cerebrovasculares foram responsáveis por 110.461 mortes (5). Em 2015, essas mesmas doenças foram responsáveis por 457.582 internações, com uma taxa de mortalidade de todas as internações por esta causa de 6,75 gerando um gasto total de R\$1.320.478.584,42 na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) (6).

A cirurgia de revascularização é uma opção terapêutica para a DAC, cujos objetivos são aliviar sintomas, proteger o miocárdio isquêmico, melhorar a função ventricular, prevenir o infarto agudo do miocárdio, recuperar o paciente físico, psíquica e socialmente, prolongar a vida e sua qualidade (7). Contudo, este procedimento não é isento de riscos. Dados brasileiros demonstram uma taxa de mortalidade hospitalar para este procedimento de 7,4% no ano de 2001. Esta alta taxa de mortalidade pode estar relacionada a indicação de pacientes com uma gravidade maior devido a introdução de novas terapias, como os procedimentos percutâneos de revascularização (8).

Um dos principais fatores de risco cardiovascular para o desenvolvimento da aterosclerose é a dislipidemia. Esta relação entre o desenvolvimento da DAC em pacientes sem doença prévia com níveis elevados de colesterol total sérico e de Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL-C) foi bem estabelecida em importantes estudos como: *Framingham Heart Study* (9), o *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (10) e o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (11, 12). Esta mesma relação também ocorre entre baixos níveis de Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-C) e morbimortalidade por DAC de maneira inversa (menor risco de DAC em pacientes com concentrações elevadas de HDL-C) (9, 13, 14).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Dislipidemias: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite do Ministério da Saúde (MS) os “níveis menores que 100mg/dL de LDL-C são considerados alvos terapêutico para a maioria dos indivíduos com risco cardiovascular elevado”. Neste mesmo protocolo, os critérios de inclusão para o tratamento com estatinas são: ter uma doença cardiovascular identificada previamente ou apresentar de moderado a alto risco cardiovascular definido pelo Escore de Risco de Framingham, isto é, com risco de ocorrer um evento cardiovascular em 10 anos superior a 10%.(15).

O Escore de Risco de Framingham correlaciona pontos a vários fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a somatória desses

pontos indica a probabilidade de ocorrer um evento cardiovascular em 10 anos dependendo do sexo. Para homens, 12 pontos indica um risco igual ou superior a 10% e para mulheres este número é 20. Devido a idade ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, no Escore de Risco de Framingham, homens com idade superior a 65 anos recebem 11 pontos no mínimo, e mulheres 12 (15).

Devido a idade ser um fator de risco não modificável para o desenvolvimento de DCV, o rápido crescimento na carga das DCV nos países de baixa e média renda é acelerado pelo envelhecimento da população (3). De acordo com a projeção da Organização das Nações Unidas (ONU), em 2025 haverá 1,2 bilhões de idosos em todo o mundo com 71% deles provavelmente nos países em desenvolvimento (16).

A população brasileira também tem passado por um processo de envelhecimento. No ano de 2015, a população acima de 60 anos representou 11,71% do total. A projeção para 2020 é de 13,81% e para 2030, 18,62% (17). A essas mudanças dá-se o nome de transição demográfica, que significa a passagem de um regime demográfico onde a mortalidade e natalidade são altas para um regime onde a mortalidade e natalidade são baixas. Porém enquanto alguns países iniciaram esta transição demográfica de maneira precoce e lenta (exemplo: países da Europa Ocidental) outros, como o Brasil, toda a América Latina e Caribe o processo iniciou-se há 50 anos, onde esta transição demográfica caracterizou-se pelo curto espaço de tempo que ocorreu (18). Devido a esta velocidade de transição, o perfil epidemiológico “apresenta uma dupla carga de doenças”: enquanto algumas doenças infecciosas, má-nutrição e complicações no parto ainda representam uma relevante proporção na morbimortalidade; o rápido crescimento das doenças não transmissíveis sobrecarrega ainda mais os sistemas de saúde (18). O aumento desta faixa populacional acarreta o uso mais frequente dos serviços de saúde aumentando consequentemente os gastos em saúde. Faz-se necessária a construção de políticas públicas baseadas em evidências realmente eficazes para otimizar este aumento de demanda de recursos.

Esse envelhecimento da população também acarreta um maior cuidado na atenção oferecida aos idosos, onde muitos são polimedicados (uso crônico de mais de cinco medicamentos) e demandam um serviço mais especializado.

De todas as internações causadas pelas principais DCV no Brasil, no ano de 2015, 50,8% delas foram de pacientes idosos. Neste mesmo período, estas

internações acarretaram em 30.690 mortes a um custo total de R\$626.818.622,62 (6).

O colesterol elevado pode ser considerado o principal fator de risco modificável da DAC (19, 20), e seu controle, principalmente do nível do LDL-C, traz grande benefício na redução de desfechos cardiovasculares como infarto e morte por doença coronariana (20).

Embora diversos estudos tenham demonstrado a relação de altas concentrações séricas de colesterol e incidência de DCV, esta relação para os idosos parece ser inversa (21 - 23). Uma coorte que acompanhou 724 idosos com uma idade mediana de 89 anos por um período de 10 anos demonstrou que a cada aumento de 38,67 mg/dL de colesterol total corresponde a uma diminuição de 15% na mortalidade. Ainda neste estudo o grupo com maiores concentrações de colesterol apresentou mortalidade significativamente baixa por câncer e infecção que os outros grupos com concentrações séricas menores de colesterol (23).

Várias evidências têm demonstrado os benefícios no tratamento com estatinas das DCV. Esta relação está muito mais clara na prevenção secundária de DCV (24-26). Por prevenção secundária entende-se um paciente que apresenta hipercolesterolemia e uma doença cardiovascular identificada (infarto agudo do miocárdio ou AVC prévio, angina instável, lesões ateroscleróticas identificadas, entre outros). A eficácia das estatinas se deve à capacidade de impedirem a formação de ácido mevalônico através da inibição da Hidroximetilglutaril Coenzima A Redutase (HMG-CoA Redutase), inibindo assim a biossíntese do colesterol; além de um papel anti-inflamatório no processo aterosclerótico (27).

No Brasil existem sete estatinas registradas: sinvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina (28) sendo que a sinvastatina é fornecida pelo SUS através do componente básico da assistência farmacêutica, de responsabilidade da gestão municipal. Lovastatina, fluvastatina, pravastatina e atorvastatina são fornecidas pelo SUS através do componente especializado da assistência farmacêutica, de responsabilidade da gestão e financiamento estadual (29).

Foram dispensados no ano de 2015 no Brasil mais de 72 milhões de comprimidos de estatinas através do componente especializado (30). Esta informação pode estar subestimada, pois a responsabilidade de aquisição e financiamento destes medicamentos são das Secretarias Estaduais de Saúde e

depende destes setores repassarem estes dados, o que não é uma obrigação. Se usarmos como base o menor valor registrado de todos os fabricantes de atorvastatina de 20mg na tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) (28) (R\$0,8960/comprimido – fabricante: Novaquímica, embalagem com 60cp), os gastos no Brasil seriam mais de 64,5 milhões.

As informações de quantidade dispensada de sinvastatina apresentam uma dificuldade para consulta devido a responsabilidade de aquisição e financiamento deste medicamento ser das Secretarias Municipais de Saúde. A informação de utilização da sinvastatina é importante, pois é a estatina mais utilizada na prática clínica. Em virtude da facilidade de acesso a esta informação, o consumo de sinvastatina de 20mg do município de Santana de Parnaíba foi de 120.000 comprimidos/mês no ano de 2015. Este município está localizado na região metropolitana do Estado de São Paulo com 126.574 habitantes (31) e, se tomarmos como base esta população, pode-se dizer que o consumo de sinvastatina é de 1 comprimido/mês/habitante aproximadamente. Se usarmos o menor valor registrado na tabela PMVG (R\$ 0,2096/comprimido) (28) o gasto anual deste medicamento neste município seria de R\$301.824,00 (R\$2,3845/habitante).

Embora as estatinas já tenham demonstrado ser eficazes na prevenção secundária de doenças cardiovasculares, esta classe de medicamento apresenta alguns efeitos adversos importantes: miopatias, sendo a mais grave e rara, a rabdomiólise (32); elevação das enzimas hepáticas; maior risco de desenvolver diabetes (33-36); possível relação entre o uso de estatinas e o desenvolvimento de demência (37). Esta última, em especial, demanda uma atenção particular quanto ao uso de estatina em idosos.

Recentemente foram definidas quatro formas de problemas musculares causados pelas estatinas: a miopatia, que pode ser definida como qualquer desconforto muscular; a mialgia - quando o sintoma muscular não é acompanhado de elevação da enzima creatinofosfoquinase (CPK), um marcador de destruição de musculatura esquelética; miosite - ocorre quando a dor muscular e elevação da CPK ocorrem simultaneamente; e a rabdomiólise, quando a elevação dos níveis de CPK supera dez vezes o limite superior de normalidade (32). Mesmo incomum (0,15 mortes por 1.000.000 de prescrições) (32), a rabdomiólise é um dos efeitos adversos mais sérios observados na terapia com estatinas. Suas principais consequências são mioglobinúria e insuficiência renal aguda. O Programa de Informações de

Segurança e Eventos Adversos americano (*Food and Drug Administration (FDA) MedWatch Reporting System*) avaliou entre janeiro de 1990 e março de 2002, 3.339 casos de rabdomiólise associada a estatina. Um comunicado de segurança do FDA relata idade avançada e o sexo feminino como fator de risco para miopatias (38). Outras evidências relacionam também insuficiência renal, insuficiência hepática e polifarmácia como fatores de risco para rabdomiólise (39, 40).

2. Justificativa

As evidências conflitantes na associação da relação entre mortalidade e concentrações elevadas de colesterol em idosos demanda informações científicas consistentes que sustentem a exposição deste grupo de paciente a estatina, classe de medicamento que demanda um maior cuidado nesta faixa etária em específico.

3. Objetivo

Avaliar a eficácia do uso de estatinas na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em idosos.

4. Método

4.1. Identificação e seleção de estudos

Para a busca por evidências científicas utilizou-se o acrônimo PICOT onde cada letra representa um componente da pergunta clínica deste estudo: P, população; I, intervenção; C, controle/comparador; O, *outcome*/desfechos (resultados em saúde); T, tipo de estudo (Tabela 01).

Tabela 01. Acrônimo PICOT desenvolvido para elaboração da estratégia de busca do estudo.

População (P)	Idosos com doença aterosclerótica \geq 65 anos
Intervenção (I)	Estatinas
Controle (C)	Placebo
Desfecho (O)	Mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares, incidência de Acidente Vascular Cerebral, Infarto Agudo do Miocárdio e Revascularização
Tipo do estudo (T)	Ensaio Clínicos Randomizados

Fonte: Elaboração própria a partir do desenho do estudo.

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) utilizando as estratégias de busca apresentadas na Tabela 02. Não foram aplicadas restrições por idiomas e data de publicação. Foram considerados elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECR) onde a efetividade de qualquer estatina para a prevenção secundária foi verificada em idosos (idade > 65 anos) através dos desfechos: mortalidade, incidência de AVC ou infarto agudo do miocárdio.

Tabela 02. Estratégias de busca utilizada em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de Busca
Medline	"Dyslipidemia*" [tiab] OR "Hyperlipidemia*" [tiab] OR "Hypercholesterolemia*" [tiab] OR "Hypercholesterolemia*" [mh] AND ("Hypolipidemic Agent*" [tiab] OR "Anticholesteremic Agent*" [tiab] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors*" [tiab] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors*" [mh] OR "Simvastatin*" [tiab] OR "Simvastatin*" [mh] OR "Lovastatin*" [tiab] OR "Lovastatin*" [mh] OR "Pravastatin*" [tiab] OR "Pravastatin*" [mh] OR "Atorvastatin*" [tiab] OR "Atorvastatin*" [mh] OR "Rosuvastatin*" [tiab] OR "Rosuvastatin*" [mh] OR "Fluvastatin*" [tiab] OR "Fluvastatin*" [mh] OR "pitavastatin*" [tiab] OR "pitavastatin*" [mh]) AND ("Aged" [mh] OR "Aged" [tiab] OR "Elderly" [tiab]) AND Therapy/broad [filter]
Cochrane Library	("Dyslipidemia*" OR "Hyperlipidemia*" OR "Hypercholesterolemia*" OR "Hypercholesterolemia*") AND ("Hypolipidemic Agent*" OR "Anticholesteremic Agent*" OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors*" OR "Simvastatin*" OR "Lovastatin*" OR "Pravastatin*" OR "Atorvastatin*" OR "Rosuvastatin*" OR "Fluvastatin*" OR "pitavastatin*") AND ("Aged" OR "Elderly")
CRD	(Dyslipidemias OR Hyperlipidemias OR Hypercholesterolemia) AND

	((Hypolipidemic Agents) OR (Anticholesteremic Agents) OR (Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors) OR Simvastatin OR Lovastatin OR Pravastatin OR Atorvastatin OR Rosuvastatin OR Fluvastatin OR pitavastatin) AND (Aged)
Embase	('dyslipidemia'/exp OR 'hyperlipidemia'/exp OR 'hypercholesterolemia'/exp) AND ('antilipemic agent'/exp OR 'hypocholesterolemic agent'/exp OR 'hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor'/exp OR 'simvastatin'/exp OR 'mevinolin'/exp OR 'pravastatin'/exp OR 'atorvastatin'/exp OR 'rosuvastatin'/exp OR 'fluindostatin'/exp OR 'pitavastatin'/exp) AND ('aged'/exp) selecionando EMBASE NOT MEDLINE

Fonte: Elaboração própria.

Dois técnicos realizaram a seleção de maneira independente avaliando seus títulos e resumos, cujas divergências foram dirimidas por um terceiro técnico julgador de desempate. Qualquer informação adicional ou necessidade de esclarecimento de algum artigo, os autores do estudo foram contatados.

Os critérios de inclusão foram:

1. pacientes idosos (idade acima de 65 anos);
2. estudos de eficácia;
3. ensaios clínicos randomizados;
4. prevenção secundária;
5. e estudos publicados em português, inglês e espanhol.

Critério de exclusão: estudos que apresentaram alto risco de viés e que avaliaram desfechos substitutos (dosagem sérica de Colesterol total e suas frações: HDL-C, LDL-C).

Outra abordagem adotada pelos autores foi a utilização de dados não publicados pelos estudos dos quais tiveram acesso, desde que, caracterizada a inexistência de resultados divergentes dos dados publicados o que reduz a possibilidade de viés de publicação.

4.2. Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta de Avaliação de Risco de Viés de Ensaio Clínicos Randomizados da Colaboração Cochrane (43). Desse modo, todos os ensaios clínicos incluídos foram examinados analisando os seguintes domínios:

- Viés de seleção:
 - Geração da sequência aleatória: Avaliar em detalhe o método utilizado para gerar a sequência aleatória e se foi capaz de produzir grupos comparáveis;
 - Baixo risco de viés: geração de números randômicos por computador, tabela de números randômicos, etc
 - Alto risco de viés: sequência gerada por data, alocação pelo julgamento do profissional, etc.
 - Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento.
 - Ocultação de alocação: Avaliar em detalhes o método utilizado para ocultar a sequência aleatória e se foi capaz de garantir o cegamento antes e durante o recrutamento dos participantes;
 - Baixo risco de viés: ocultação de alocação por uma central, recipiente de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica etc
 - Alto risco de viés: utilizando um processo aberto de randomização, envelopes sem critérios de segurança etc.
 - Risco de viés incerto: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. Este é o caso se estiver descrito que a ocultação foi realizada utilizando envelopes, mas não estiver claro se foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

- Viés de performance:
 - Cegamento dos participantes e profissionais: Avaliar todas as medidas utilizadas para cegar os participantes e profissionais envolvidos em relação a qual intervenção foi dada ao participante, verificando a capacidade do cegamento ter sido efetivo;
 - Baixo risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não se altera pela falta de cegamento, cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
 - Alto risco de viés: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de

- cegamento; tentativa de cegamento dos participantes e profissionais, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho é influenciado pela falta de cegamento.
- Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés.
- Viés de detecção:
 - Cegamento dos avaliadores de desfecho: Avaliar todas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante.
 - Baixo risco de viés: Não cegamento da avaliação dos desfechos, mas os autores da revisão julgam que o desfecho não pode ser influenciado pela falta de cegamento, cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.
 - Alto risco de viés: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; Os avaliadores de desfechos foram cegos, mas é provável que o cegamento tenha sido quebrado, e o desfecho mensurado pode ter sido influenciado pela falta de cegamento
 - Risco de viés incerto: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés.
 - Viés de atrito:
 - Desfechos incompletos: Avaliar se os dados relacionados ao desfecho estão completos para cada desfecho principal incluindo perdas e exclusões; avaliar se as perdas e exclusões foram informadas no estudo e justificadas.
 - Baixo risco de viés: Não houve perda de dados dos desfechos; razões para perdas de dados não estão relacionadas ao desfecho de interesse, etc.
 - Alto risco de viés: Razões para perda de dados podem estar relacionadas ao desfecho investigado, com desequilíbrio na quantidade de pacientes ou razões para perdas entre os grupos

de intervenção, para dados dicotômicos, a proporção de dados perdidos comparada com o risco observado do evento é capaz de induzir viés clinicamente relevante na estimativa de efeito, etc.

- Risco de viés incerto: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (exemplo: número randomizado não relatado, as razões para perdas não foram descritas).
- Viés de relato:
 - Relato de desfecho seletivo: Avaliar a possibilidade dos ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo.
 - Baixo risco de viés: O protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto, o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.
 - Alto risco de viés: Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram reportados, um ou mais desfechos primários foram reportados utilizando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados, etc.
 - Risco de viés incerto: Relato Informação insuficiente para permitir julgamento. É provável que a maioria dos estudos caia nesta categoria.

4.3. Extração dos dados

Para a extração dos dados, foi desenvolvido um formulário padrão (Anexo I) com campos referentes às características de identificação do estudo, características clínicas dos participantes e desfechos observados.

Dados não publicados de ensaios clínicos foram extraídos de uma revisão sistemática a qual buscou estas informações com os autores dos estudos primários porque estes dados eram referentes ao subgrupo de pacientes onde a estatina foi utilizada na prevenção secundária.

O formulário de extração foi validado com um ensaio clínico (44) localizado antes de realizar a revisão sistemática.

4.4. Análise estatística dos dados

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o modelo de efeitos aleatórios, a heterogeneidade foi avaliada e tratada, se necessário, como estratificação ou meta-regressão. Foi utilizado o programa R (R Core Team, 2014) (45) versão 3.2.4 ou superior com os pacotes meta (versão 3.8-0) e metafor (versão 1.9-4).

5. Resultados

5.1. Seleção dos estudos

A busca foi realizada no período de maio a junho de 2016 e os resultados estão demonstrados na Tabela 03.

Tabela 03. Resultados da busca por base de dados.

Base de dados	Número de artigos recuperados
Medline	2874
Cochrane Library	2879
CRD	97
Embase	7895

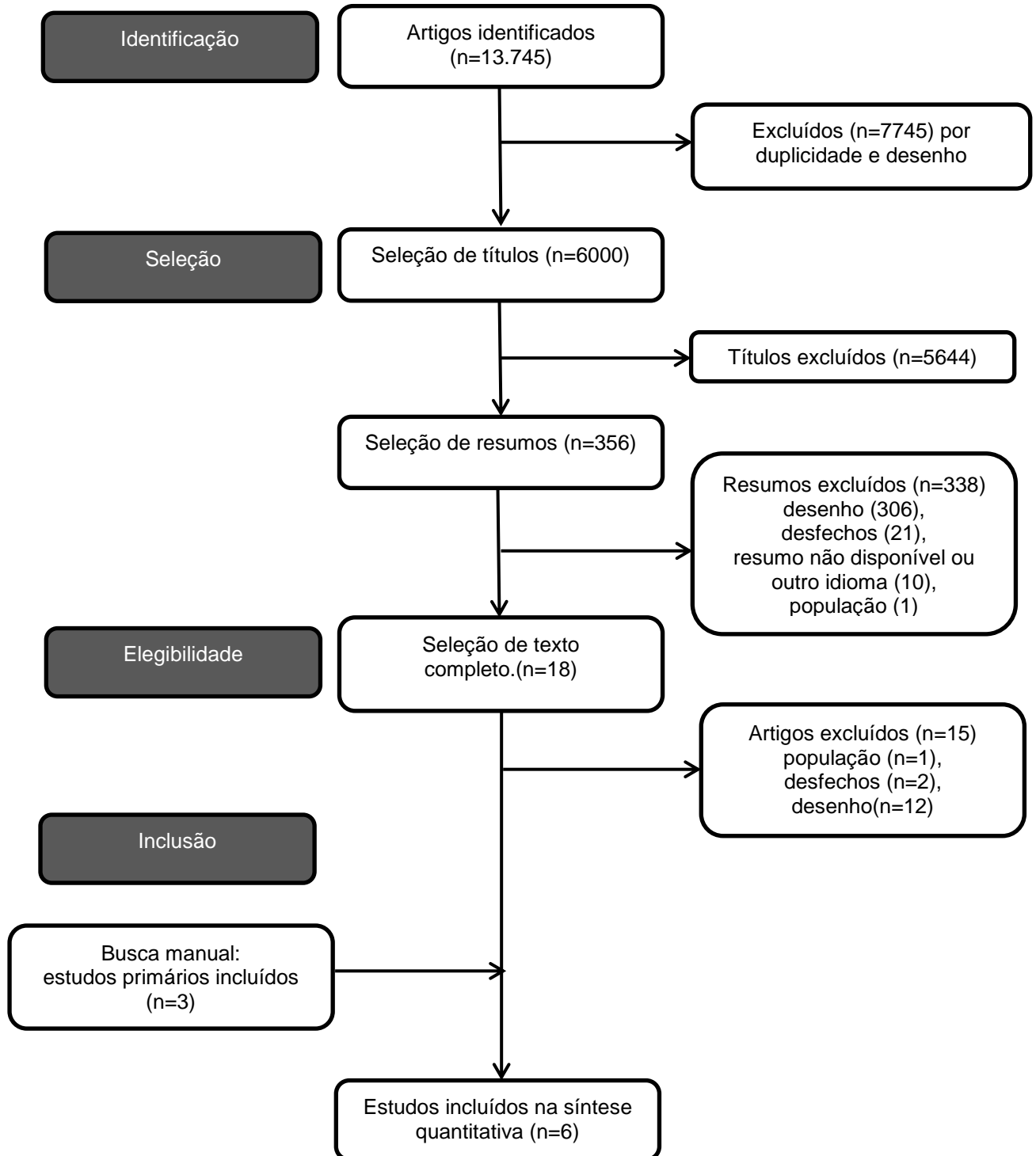
Fonte: Elaboração própria

Foram recuperados 13.745 artigos, dos quais 7.745 foram excluídos devido a duplicidade e desenho por meio de um primeiro filtro. Das 6.000 publicações selecionadas para leitura de títulos, 5.644 foram excluídos aplicando os critérios de inclusão. Foram lidos 356 resumos resultando na exclusão de 338 artigos onde o principal motivo para exclusão foi o desenho do estudo. Foram selecionados dezoito artigos para a leitura do texto completo sendo um artigo excluído devido à população do estudo não ser a de interesse (idosos), dois estudos excluídos devido a utilização de desfechos substitutos (dosagem sérica de colesterol e suas frações) e doze estudos excluídos devido ao desenho.

Durante a recuperação de resumos, foram identificadas duas metanálises que abordam tema semelhante ao proposto por este trabalho: a primeira, publicada em 2007 avalia a eficácia e segurança da monoterapia com estatina em idosos (41) e a segunda, publicada em 2008, é uma metanálise hierárquica bayesiana da prevenção secundária com estatina em idosos (42).

Três estudos primários foram selecionados a partir destas duas metanálises e incluídos nesta revisão sistemática: *4S Elderly* (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (46), *HPS Stroke* (Heart Protection Study) (47) e *CARE Elderly* (Cholesterol and Recurrent Events) (48). Foi realizada uma busca destes três artigos na base de dados Medline, via Pubmed, para identificar o motivo deles não terem sido recuperados quando da aplicação da estratégia de busca. Revisando os termos MESH os quais os artigos foram indexados verificou-se que, em nenhum deles, o termo dislipidemia (*Dyslipidemia*) ou seus sinônimos estavam presentes. A Figura 01 sumariza os resultados das etapas de seleção e os motivos de exclusão.

Figura 01. Fluxograma da revisão sistemática



n = número de artigos

Fonte: adaptado do PRISMA flow diagram (49).

5.2. Características dos estudos

Apenas dois estudos não eram publicações específicas da análise de subgrupo da população idosa do estudo principal (47, 51) e, portanto, não continham informações das características de linha de base desta população. Nos estudos em que as informações estavam disponíveis (42, 46, 48, 50), a proporção de homens entre o grupo intervenção e controle foram semelhantes, embora em sua maioria esta proporção foi maior que a de mulheres, com exceção do *PROSPER* (42). Este equilíbrio entre os grupos estatina e placebo também se repetiu para as características como: diabetes, hipertensão, IAM prévio, taxas séricas de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides. A única característica de base que demonstrou alguma diferença relevante foi a revascularização prévia.

Não foi possível extrair os resultados de todos os desfechos de interesse dos estudos selecionados. Os estudos *PROSPER* (42) e *CARE ELDERLY* (48) não apresentaram resultados de eficácia para mortalidade por todas as causas para prevenção secundária de na população idosa.

Todos os estudos definiram claramente no critério de inclusão como selecionaram os pacientes com doença cardíaca prévia identificada (prevenção secundária). Apenas o estudo *HPS Stroke* (47) incluiu pacientes que não se caracterizavam totalmente como prevenção secundária. O estudo *PROSPER* também incluiu pacientes com características para prevenção primária e secundária, mas em seus objetivos secundários foram previstas análises desses dois grupos de pacientes.

Os dados extraídos dos estudos (42, 46-48, 50, 51) estão apresentados na Tabela 04 e as principais informações podem ser observadas na Tabela 05.

Tabela 04. Dados extraídos dos estudos

	4S Elderly (46)		CARE Elderly (48)		LIPID Elderly (50)		PROSPER (42)		HPS Stroke (47)		PLAC I (51)	
Informações sobre o estudo												
Autor/ano	Miettinen, 1997		Lewis, 1998		Hunt, 2001		Shepherd, 2002		2004		Pitt, 1995	
Tempo de acompanhamento	5,4 anos (mediana)		5 anos (mediana)		6 anos		3,2 anos		5 anos		3 anos	
Número de pacientes do estudo	1021		1283		3514		5804		10697		94	
Intervenção/comparador	Sinvastatina 20-40mg	Placebo	Pravastatina 40mg	Placebo	Pravastatin a 40mg	Placebo	Pravastatin a 40mg	Placebo	Sinvastatin a 40mg	Placebo	Pravastatin a 40mg	Placebo
Número de participantes	518	503	640	643	1741	1773	2891	2913	5366	5331	42	52
Características de linha de base												
Gênero/sexo - homens n (%)	391 (75%)	388 (77%)	518 (81%)	527 (82%)	1393 (80%)	1418 (80%)	1396 (48,3%)	1408 (48,3%)	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
Diabetes n (%)	29 (6%)	25 (5%)	115 (18%)	122 (19%)	174 (10%)	177 (10%)	303 (10,5%)	320 (11%)	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
Hipertensão n (%)	148 (29%)	144 (29%)	320 (50%)	296 (46%)	783 (45%)	798 (45%)	1799 (62,2%)	1793 (61,6%)	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
IAM prévio n (%)	351 (68%)	335 (67%)	640 (100%)	643 (100%)	1045 (60%)	1064 (60%)	377 (13%)	399 (13,7%)	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
Revascularização prévia n (%)	37 (7%)*	18 (4%)*	179 (28%)	218 (34%)	696 (40%)	709 (40%)	129 (4,5%)	108 (3,7%)	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
Média da idade	66,8	66,7	69	69	s/ informação	s/ informação	75,4	75,3	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
Colesterol total sérico (mg/dL)	259,86	260,25	208	208	216	217	220,4	220,4	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
LDL-C sérico (mg/dL)	187,93	187,55	138	138	148	149	116	116	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
HDL-C sérico (mg/dL)	46,79	46,4	40	40	36	36	50,3	50,3	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf
Triglicerídeos sérico (mg/dL)	126,66	131,98	147	150	137	134	132,9	132,9	s/ inf	s/ inf	s/ inf	s/ inf

n = número de participantes. IAM = infarto agudo do miocárdio. LDL-C - Lipoproteínas de Baixa Densidade. HDL-C - Lipoproteínas de Alta Densidade. s/ inf = sem informação.

Fonte: elaboração própria a partir de estudos incluídos nas análises

Tabela 05. Características gerais dos estudos e principais resultados

Estudos	Tipo do estudo/ População	Desfechos	Resultados
Pitt, 1995 (PLAC I) (51)	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego, de 3 anos de seguimento controlado com placebo. Definição de prevenção secundária: apresentar doença arterial coronariana evidenciada por uma ou mais estenoses > 50% ou infarto do miocárdio ou angioplastia coronária recente. n = 408 pacientes Intervenção: pravastatina (206 pacientes) Análise de subgrupo. Idosos n = 94 pacientes Análise por Intenção de Tratar	- Diâmetro médio da artéria coronariana - IAM fatal e não fatal - Mortalidade por DCV - Mortalidade por todas as causas - Total de eventos clínicos (incluindo AVC) - Colesterol Total, HDL	Idosos - Mortalidade por todas as causas RR=0,62 - AVC RR=0,31 - IAM RR=0,41
Miettinen, 1997 (4S Elderly) (46)	Ensaio Clínico Randomizado. Definição de prevenção secundária: IAM prévio ou angina pectoris estável. n = 4444 pacientes Intervenção: sinvastatina Análise de subgrupo. Idosos n = 1021 (sinvastatina n=518 e placebo n=503) Análise por Intensão de Tratar	- Mortalidade por todas as causas - Mortalidade por DCV - IAM não fatal e parada cardíaca	- Mortalidade por todas as causas RR=0,66 (IC95% 0,48-0,90) - Mortalidade por DCV RR=0,57 (IC95% 0,39-0,83) - IAM não fatal RR=0,67 (IC95% 0,51-0,88) - revascularização RR=0,59 (IC95% 0,41-0,84)

Lewis, 1998 (CARE Elderly) (48)	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego de 5 ano de seguimento controlado com placebo Definição de prevenção secundária: IAM prévio (3-20 meses antes da randomização Intervenção: pravastatina Análise de subgrupo. Idosos n = 1283 (pravastatina n=640 e placebo n=643) Análise por Intensão de Tratar	- Mortalidade por DAC - IAM não fatal - Angioplastia - Revascularização do miocárdio	Mortalidade por DAC RRA=4,6 (1,9-6,5) NNT= 22 (15-53) - IAM Fatal e não fatal RRA=3,8 (0,5-6,0) NNT= 26 (-200-17) - AVC (RRA= 2,9 (0.3-4.5) NNT= 40 (4-62)
Hunt, 2001 (LIPID Elderly) (50)	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego de 5 ano de seguimento controlado com placebo Definição de prevenção secundária: IAM prévio ou internação hospitalar por angina instável de 3 a 36 meses antes da randomização. n = 9014 pacientes Intervenção: pravastatina Análise de subgrupo Idosos n = 3514 (pravastatina n=1741 e placebo n=1773) Análise por intenção de tratar	- Mortalidade por todas as causas - Mortalidade por DCV - IAM não fatal - AVC	- Mortalidade por DCV RR=0,76 (0,62–0,93) - Mortalidade por todas as causas RR=0,79 (0,68–0,93) - IAM fatal não fatal RR=0,74 (0,60–0,91) - AVC RR=0.88 (0,68–1,15)
2004 (HPS Stroke) (47)	Ensaio Clínico Randomizado duplo cego de 5 ano de seguimento controlado com placebo Definição de prevenção secundária: Os pacientes eram elegíveis se: doença coronariana, ou doença oclusiva de artérias não coronárias, ou diabetes mellitus, ou hipertensão tratada. n = 20.536 pacientes Intervenção: sinvastatina	- AVC - IAM - Doença vascular - Câncer	- AVC ≥65 <70 anos: Sinvastatina 110/2447 Placebo 154/2444 ≥70 anos Sinvastatina 170/2919 Placebo 236/2887

Análise de subgrupo			
Idosos n = 10.697 (sinvastatina n=5.366 e placebo n=5.331)			
Análise por intenção de tratar			
Shepherd, 2002 (PROSPER) (44)	<p>Ensaio Clínico Randomizado duplo cego de 3.2 anos de seguimento controlado com placebo com pacientes com 70-84 anos</p> <p>Definição de prevenção secundária: doença cardiovascular pré-existente</p> <p>Definição de prevenção primária: risco para doença cardiovascular aumentado devido ao hábito de fumar, hipertensão ou diabetes</p> <p>N = 5804 pacientes (pravastatina n=2913 e placebo n=2891)</p> <p>Prevenção secundária n = 2565 (pravastatina n=1306 e placebo n=1259)</p> <p>Análise por Intensão de tratar</p>	<p>Desfecho primário foi um combinado de morte (ou suspeita) por DAC, IAM não fatal e AVC fatal e não fatal.</p> <p>Desfechos secundários foram examinar os componentes cardiovascular e cerebrovascular separadamente.</p>	<p>Análise para prevenção secundária:</p> <ul style="list-style-type: none"> - desfecho primário: RR=0,80 - AVC fatal e não fatal RR=5,97 <p>Análise para prevenção primária e secundária secundária:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mortalidade por todas as causa HR= 0,97 (0,83-1,14) - mortalidade por DAC HR=0,75 (0,58-0,99) - IAM não fatal HR=0,86 (0,72-1,03)

n = número de pacientes, IAM = infarto agudo do miocárdio, DCV = doença cardiovascular, AVC = acidente vascular cerebral, HDL-C - Lipoproteínas de Alta Densidade. DAC = doença arterial coronariana, RR = risco relativo, IC95% = intervalo de confiança de 95%, RRA = redução do risco absoluto, NNT = número necessário para tratar, HR = razão de risco (*hazard ratio*)

Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos selecionados para análise

5.3. Avaliação da qualidade metodológica

Os resultados da avaliação da qualidade metodológica das evidências são apresentados na Figura 02 onde o símbolo “+” representa baixo risco de viés, “-“ representa alto risco de viés e, “?” representa um risco de viés incerto para as respectivas dimensões analisadas.

Três estudos apresentaram baixo risco de viés para os seis domínios avaliados pela ferramenta (44, 47, 48). O estudo *LIPID Elderly* (50) foi o que apresentou um maior risco de viés principalmente por se tratar de um estudo pragmático. O domínio que mais apresentou risco de viés incerto foi de ocultação da alocação. Estas informações estavam ausentes tanto nas publicações de análise de subgrupo de idosos, como na publicação do estudo original, principalmente nos estudos mais antigos.

Figura 02. Sumário da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática

	Geração da sequência aleatória (Viés de Seleção)	Ocultação de alocação (Viés de Seleção)	Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Cegamento de avaliadores de desfecho (Viés de detecção)	Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)
PROSPER						
4S ELDERLY						
LIPID ELDERLY						
CARE ELDERLY						
PLAC I						
HPS STROKE						

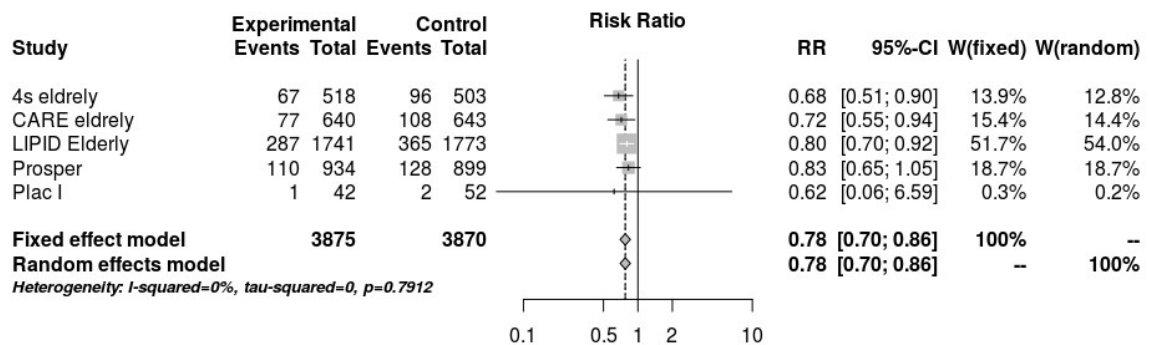
Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

5.4. Metanálises

- **Eficácia na prevenção de morte por todas as causas**

Para se determinar a eficácia das estatinas na prevenção de morte por todas as causas foram utilizados dados não publicados dos estudos *PROSPER* (44) e *CARE Elderly* (48). O resultado demonstra uma redução de 22% no risco de morte por todas as causas (Figura 03).

Figura 03. Forrest plot da eficácia das estatinas na prevenção secundária de morte por todas as causas em idosos.

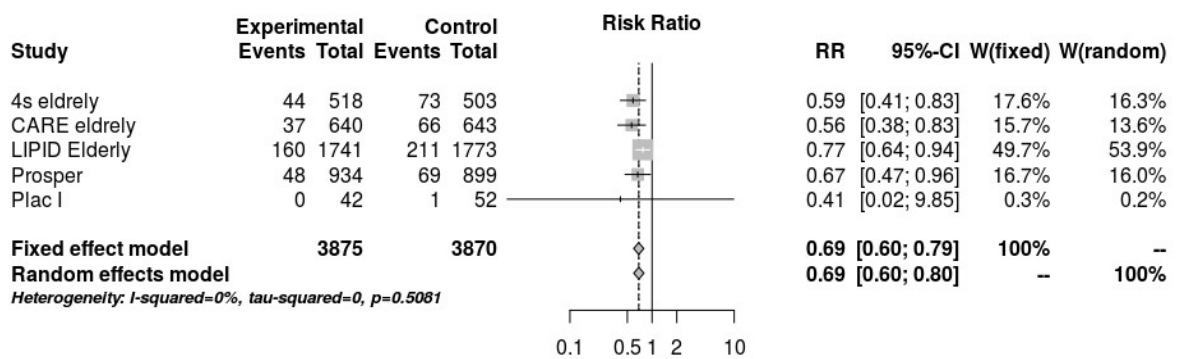


Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

- **Eficácia na prevenção de morte por DAC**

Para se determinar a eficácia das estatinas na prevenção de morte por DAC foram utilizados dados não publicados do estudo *PROSPER* (44). Houve uma redução da probabilidade do idoso morrer por causas cardiovasculares de 31%, não apresentando grandes diferenças entre o modelo de efeitos fixos e randômicos. (Figura 04).

Figura 04. Forrest plot da eficácia das estatinas na prevenção secundária de morte por doença arterial coronariana.

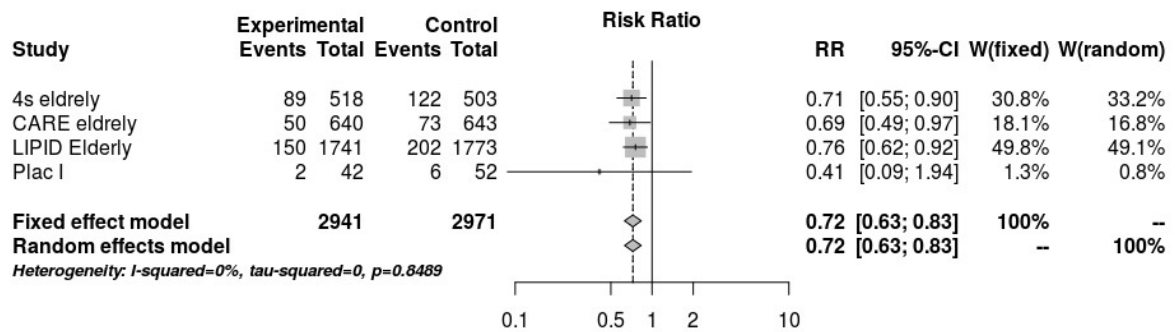


Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

- **Eficácia na prevenção de IAM fatal e não fatal**

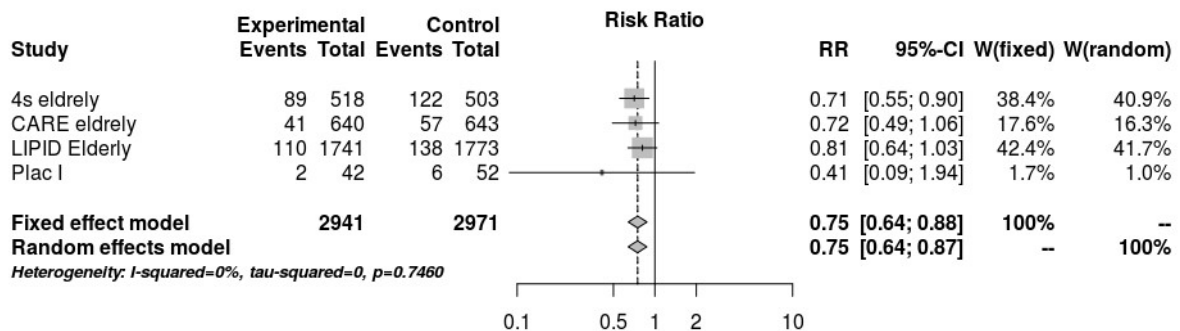
A estatina mostrou-se capaz de reduzir a probabilidade de incidência de IAM fatal e não fatal em 28%, apresentando um risco relativo (RR) de 0,72 (IC95% 0,63-0,83) (Figura 05). Já para a prevenção de IAM não fatal a eficácia foi ligeiramente menor, 25% (RR = 0,75 IC95% 0,64-0,87) (Figura 06).

Figura 05. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de IAM fatal e não fatal em idosos.



Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

Figura 06. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de IAM não fatal em idosos.

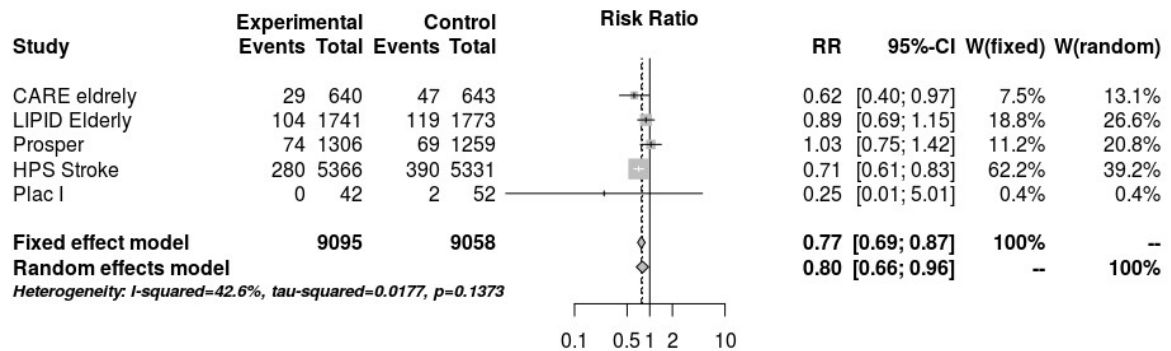


Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

- **Eficácia na prevenção de AVC**

Uma pequena variação foi apresentada nos resultados no modelo de efeitos fixos e randômicos, sendo o RR de 0,77 (IC95% 0,69-0,87) e 0,80 (IC95% 0,66-0,96) respectivamente. Isto se deve ao fato da metanálise apresentar uma heterogeneidade moderada ($I^2 = 42,5\%$). (Figura 07).

Figura 07. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de AVC em idosos.

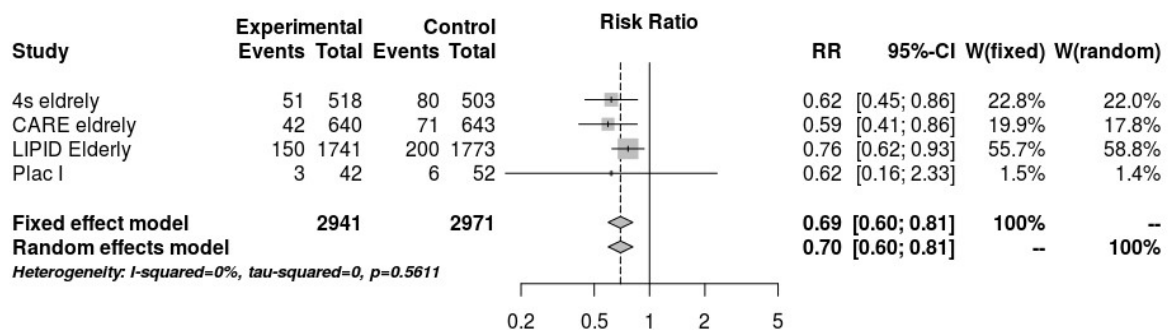


Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

- **Eficácia na prevenção de revascularização**

A Figura 08 apresenta o *forrest plot* do resultado da metanálise da prevenção de revascularização. Utilizando o modelo de efeitos randômicos ocorreu uma redução relativa de risco de 30% com um resultado de $I^2=0\%$ ($p=0,5611$).

Figura 08. *Forrest plot* da eficácia das estatinas na prevenção de revascularização em idosos.



Fonte: Elaboração própria a partir dos artigos seleccionados.

6. Discussão

A análise de subgrupo apresentada pelos ensaios clínicos incluídos no estudo se enquadra numa classificação de subgrupos apropriados, segundo Yusuf et al. (52), pois são definidas características pré-randomização que não são afetadas pelo tratamento (idade). Isso pode ser observado quando comparamos as linhas de base e a heterogeneidade dos resultados das metanálises.

Embora dados observacionais demonstrassem que a redução do colesterol poderia estar relacionada a um aumento da mortalidade em idosos, os resultados desta revisão sistemática demonstram que a estatina é ser capaz de reduzir morte na prevenção secundária de eventos cardiovasculares.

Observou-se que a maioria dos pacientes dos estudos eram do sexo masculino. Isso pode ser devido a evidências observacionais que sugerem maior adesão ao tratamento com estatinas e menos eventos adversos em pacientes deste sexo.

Apenas duas estatinas foram avaliadas nos estudos selecionados: sinvastatina e pravastatina, todos os comparadores foram placebo. O tempo de seguimento variou de três a cinco anos. Um total de 22.413 pacientes com idade igual ou superior a 65 anos participaram dos estudos selecionados. Em todos os estudos foram realizadas análises por intenção de tratar (onde todos os participantes de todos os grupos são seguidos até o fim, independentemente do que ocorrer com cada um deles).

De maneira geral, os artigos selecionados apresentaram uma boa qualidade metodológica. O estudo *LIPID Elderly* (50) foi o que apresentou um maior risco de viés principalmente por se tratar de um estudo pragmático. Estudos pragmáticos se caracterizam por serem menos controlados, mais semelhante a realidade encontrada no dia a dia da prática clínica, justificando um maior risco de viés.

Não foi possível extrair os dados de mortalidade por todas as causas do estudo *CARE Elderly* (48) (o artigo só apresenta resultados de mortalidade por DAC) e do estudo PROSPER (44) (o artigo não avaliou este desfecho). Em uma das revisões sistemáticas encontradas na literatura (42), os autores buscaram dados não publicados destes dois estudos com os respectivos autores. Extraíram-se estes dados para o desfecho de mortalidade por todas as causas e por DAC para realizar a metanálise. O estudo HPS Stroke (47) tinha apenas dados de AVC na subpopulação idosa, por isso apenas foi incluído para este desfecho específico.

As evidências publicadas a respeito deste tema apresentam resultados semelhantes. Em revisão sistemática publicada em 2008, Afilalo et al. (42) avaliaram a eficácia das estatinas na prevenção secundária em idosos realizando uma metanálise hierárquica bayesiana (método em múltiplos níveis, onde os parâmetros das distribuições são desconhecidos, mas com uma distribuição posterior conhecida). Neste estudo o autor utilizou dados publicados de quatro estudos (46 –

48, 50), e dados não publicados de cinco estudos (44, 51, 53-55), coletando os dados através de contato direto com o investigador por telefone ou e-mail. Os resultados foram muito semelhantes para os desfechos: mortalidade por todas as causas RR = 0,78 (intervalo de credibilidade 95% 0,65-0,89), mortalidade por DAC RR = 0,70 (intervalo de credibilidade 95% 0,53-0,83), IAM não fatal RR = 0,74 (intervalo de credibilidade 95% 0,60-0,89), AVC RR = 0,75 (intervalo de credibilidade 95% 0,56-0,94) e revascularização RR = 0,70 (intervalo de credibilidade 95% 0,53-0,83). Porém, os resultados do estudo PROSPER apresentam uma diferença entre a população dos grupos intervenção e controle. Enquanto a população de prevenção secundária no artigo publicado do PROSPER do grupo estatina e controle é 1306 e 1259 respectivamente, na revisão sistemática utilizando dados não publicados esta população é de 934 (pravastatina) e 899 (placebo).

Roberts et al. (41) avaliaram a eficácia e segurança da monoterapia com estatina em idosos. Os resultados foram semelhantes, porém menos robustos que os encontrados neste trabalho, possivelmente devido à inclusão de estudos de prevenção primária e secundária. A avaliação foi baseada em 18 artigos (39, 46 – 48, 55 – 67) sendo os principais resultados: mortalidade por todas as causas RR = 0,85 (IC 95% 0,78-0,93), mortalidade por DAC RR = 0,77 (IC 95% 0,71-0,85), IAM fatal e não fatal RR = 0,74 (IC 95% 0,70 – 0,78), AVC fatal e não fatal RR = 0,76 (IC 95% 0,65-0,90) e risco de câncer RR = 1,06 (IC 95% 0,95-1,18). Este trabalho incluiu pacientes de estudos que não possuíam informações da idade dos participantes (5 estudos (55, 57, 58, 63, 66)). O critério para incluir esses dados foi que a média de idade dos participantes era superior a 60 anos (8% do total de participantes).

Os resultados de eficácia da estatina assumem uma relevância no idoso devido a esta faixa etária apresentar um risco maior de morte na prevenção secundária. Alter et al. (68) avaliaram a mortalidade após um ano em uma coorte de pacientes que receberam alta hospitalar por síndrome coronariana aguda (81.584 sendo 47.468 idosos). A mortalidade na população entre 65 e 74 anos foi de 11% e maiores de 75 anos 27% enquanto na população entre 50 a 64 foi de 4,8%. Foi calculado a eficácia relativa necessária para atingir um número necessário para tratar (NNT) clinicamente relevante (NNT = 50). Para a faixa etária de 50 a 64 anos a eficácia relativa foi de 48% (RR=0,58) enquanto na população entre 65 e 74 anos foi de 18% (RR=0,82) e maiores de 75 anos 7% (RR=0,93).

Contudo, a decisão de tratamento com estatina nos idosos ainda deve ser rigorosamente avaliada devido ao risco mais elevado de efeitos adversos nesta faixa etária principalmente por estes pacientes serem polimedicados e apresentarem várias comorbidades (40).

O termo polifarmácia pode ser definido quando o paciente faz uso de cinco ou mais medicamentos de uso crônico. Existem vários dados brasileiros publicados da incidência de polifarmácia em idosos. Ramos et al. (69) em publicação recente de 2016 demonstrou que 18% da população idosa brasileira utilizam pelo menos cinco medicamentos. Carvalho et al. (70) avaliaram os dados de polifarmácia em idoso no município de São Paulo no ano de 2006 onde encontrou uma prevalência de 36%. Resultado semelhante foi encontrado por Araujo et al. (71) em Belo Horizonte no ano de 2003 (27,7%) e Santos et al. (72) em Goiânia no ano de 2009 (26,4%). Dados importantes de automedicação da população idosa também foram levantados com prevalências de 22,3% (71) e 35,7% (72). A polifarmácia esta associada ao aumento do risco e da gravidade das reações adversas a medicamentos, de causar toxicidade cumulativa, de ocasionar erros de medicação, e de reduzir a adesão ao tratamento. Conseqüentemente esta relacionada ao aumento direto dos custos assistenciais, que incluem medicamentos e as repercussões advindas desse uso. (73)

A capacidade das estatinas causarem miopatia sob algumas circunstâncias está bem estabelecida. A preocupação com este efeito adverso tornou-se mais relevante após a retirada do mercado da cerivastatina, por parte do fabricante, devido ao aumento das notificações de miopatias graves incluindo rabdomiólise (miosite com aumento de CPK 10 vezes seu valor limite), a qual pode evoluir para mioglobínúria e necrose renal aguda. (32)

Algumas situações estão associadas com o aumento do risco de miopatia causada pela estatina. São elas: idade avançada, estrutura corporal pequena e frágil, comorbidades (por exemplo insuficiência renal crônica especialmente devido a diabetes), utilização de vários medicamentos e períodos pré-operatórios (32).

Pode-se observar também um uso excessivo da tecnologia. Os dados de consumos municipais da sinvastatina de um comprimido/habitante/mês podem representar a utilização das estatinas em situações que suas evidências de eficácia não são tão robustas, como a situação de prevenção primária em idosos. Esse uso irracional pode expor pacientes a um risco de efeitos colaterais desnecessários. A

distância entre as evidências científicas e a prática clínica ainda é um grande desafio para melhorar a qualidade da assistência oferecida nos sistemas de saúde.

Os custos relacionados ao tratamento com estatina em idosos não foram avaliados neste trabalho. Este tópico pode ser necessário para consolidar e nortear a utilização da estatina na população com idade avançada. Estudos econômicos futuros que analisem a relação custo-efetividade sobre a perspectiva do SUS podem auxiliar os gestores na tomada das melhores decisões em saúde.

A escassez de ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para avaliar o uso de estatinas na população idosa pode ser um limitante deste trabalho. Outro limitante são as diferentes formas de indexar os estudos que utilizam estatinas. Isto ficou demonstrado quando três estudos incluídos em outras revisões sistemáticas com a temática semelhante não retornaram em nossa estratégia de busca devida a falta de indexação do termo dislipidemia (*Dyslipidemia*).

7. Conclusão

O resultado desta revisão sistemática demonstra que a estatina é eficaz na prevenção secundária de eventos cardiovasculares em idoso reduzindo mortalidade por todas as causas, por causas cardiovasculares, a incidência de IAM, AVC e cirurgias de revascularização. Porém, sugere-se, que as decisões de tratamento têm de considerar a situação do paciente individual em relação à comorbidade, polifarmácia e a opinião do mesmo. Avaliações econômicas futuras podem agregar mais informações para a tomada de decisões clínicas e referentes a gestão em saúde.

8. Referências Bibliográficas

1. Buttler D. UN targets top killers. *Nature*.2011;477:260-1.
2. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet*. 2008;372(9654):1988-96
3. Shanthi M, Pekka P, Bo N. World Health Organization (2011). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control* (PDF) World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization [S.l.] pp. 3–18. ISBN 978-92-4-156437-3.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Acesso em 16/03/2017. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def> (linha: Capítulo CID -10; coluna: sexo; conteúdo: óbitos por residência; períodos disponíveis: 2014
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Acesso em 16/04/2016. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def> (linha: faixa etária; coluna: não ativa; conteúdo: óbitos por residência; períodos disponíveis: 2013; seleções disponíveis: categoria CID-10: I21 Infarto agudo do miocárdio, I22 Infarto do miocárdio recorrente, I23 Alg complic atuais subs infarto agud miocard, I24 Outr doenc isquemicas agudas do coracao, I25 Doenc isquemica cronica do coracao, I63 Infarto cerebral)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Acesso em 14/10/2015. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def> (linha: faixa etária 2; coluna: não ativa; conteúdo: internações, valor total, valor médio AIH, média permanência, óbitos, taxa de mortalidade; períodos disponíveis: 2015; seleções disponíveis: lista Morb CID-10: Acid vascular cerebr isquêm transit e síndr correl, Infarto agudo do miocárdio, Outras doenças isquêmicas do coração, Infarto cerebral, Acidente vascular cerebral não espec. hemorrágico ou isquêmico, Arteroesclerose)
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes de Cirurgia de Revascularização Miocárdica. *Arq Bra Cardiol*, v82, (suplemento V), 2004.
8. Almeida FF, Barreto SM, Couto BRGM, Starling CEF. Fatores preditores da mortalidade hospitalar e de complicações pré-operatórias graves em cirurgia de revascularização do miocárdio. *Arq Bra Cardiol*, v80 (nº1), 41-50, 2003
9. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 May 12;97(18):1837-47.

10. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA 1986 Nov 28;256(20):2823-8.
11. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984 Jan 20;251(3):351-64.
12. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 1984 Jan 20;251(3):365-74.
13. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. Circulation 1989 Jan;79(1):8-15.
14. Abbott RD, Donahue RP, Kannel W.B., Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. JAMA 1988 Dec 16;260(23):3456- 60.
15. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria nº200, de 25 de fevereiro de 2013. Estabelece o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.
16. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (UNDESA). World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects: The 2007 Revision. New York, United Nations, 26 February 2008 (<http://esa.un.org/unup>)
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Acesso em 16/04/2016. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopbr.def> (linha: faixa etária 2; coluna: ano; conteúdo: população residente; período disponível: 2015, 2020 e 2030).
18. Lebrão ML. O envelhecimento no Brasil: aspectos da transição demográfica e epidemiológica. Saúde Coletiva, 2007; 04(17): 135-140
19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al; Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
20. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370(9602):1829-39.

21. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol.* 1992;2(1-2):161-76.
22. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet.* 2001;358(9279):351-5.
23. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet.* 1997;350(9085):1119-23.
24. Design and baseline results of the Scandinavian Simvastatin Survival Study of patients with stable angina and/or previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1993;71(5):393-400.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-9.
26. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1349-57.
27. Rossen RD. HMG-CoA reductase inhibitors: a new class of anti-inflammatory drugs? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(5):1218-9.
28. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. Listas de Preços de Medicamentos. Preços de Medicamentos para Compras Públicas, atualizada em 14/04/2016. Acesso em 16/04/2016. Disponível em:http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulado/!ut/p/c4/04_SB8K8xLLM9MSSzPy8xBz9CP0os3hnd0cPE3MfAwMDMydnA093Uz8z00B_A3cXQ_2CbEdFAMyIKzk!/?urile=wcm%3Apath%3A/anvisa+portal/anvisa/pos+++comercializacao++pos++uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03
29. Ministério da Saúde. Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Anexo II - GRUPO 2: Medicamentos financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Anexo III - GRUPO 3: Medicamentos cuja dispensação é de responsabilidade dos municípios e Distrito Federal para tratamento das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. DATASUS – Departamento de Informática do SUS. Acesso em 16/04/2016. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def> (linha: procedimento; coluna: ano atendimento; conteúdo: quantidade aprovada; períodos disponíveis: 2015; seleções disponíveis: procedimento: 0601180011 ATORVASTATINA (J) 10 MG (POR COMPRIMIDO), 0601180020 ATORVASTATINA (J) 20 MG (POR COMPRIMIDO), 0601180097 FLUVASTATINA (J) 20 MG (POR CAPSULA), 0601180100 FLUVASTATINA (J) 40 MG (POR CAPSULA), 0601180135 LOVASTATINA (J) 10 MG (POR COMPRIMIDO), 0601180143 LOVASTATINA (J) 20 MG (POR COMPRIMIDO), 0601180151 LOVASTATINA (J) 40 MG (POR COMPRIMIDO), 0601180160 PRAVASTATINA (J) 10 MG (POR COMPRIMIDO), 0601180178 PRAVASTATINA (J) 20MG (POR COMPRIMIDO), 0601180186 PRAVASTATINA (J) 40 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360010 ATORVASTATINA 10 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360029 ATORVASTATINA 20 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360037 ATORVASTATINA 40 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360045 ATORVASTATINA 80 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360053 FLUVASTATINA 20 MG (POR CAPSULA), 0604360061 FLUVASTATINA 40 MG (POR CAPSULA), 0604360070 LOVASTATINA 10 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360088 LOVASTATINA 20 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360096 LOVASTATINA 40 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360100 PRAVASTATINA 10 MG (POR COMPRIMIDO), 0604360118 PRAVASTATINA 20MG (POR COMPRIMIDO), 0604360126 PRAVASTATINA 40 MG (POR COMPRIMIDO))

31. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (BR). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, Cidades. Acesso em 11/02/2016. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=354730&search=||infogr%E1ficos:-informa%E7%F5es-completas>.

32. Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002;33(9):2337-41.

33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 359. United States: 2008 Massachusetts Medical Society; 2008. p. 2195-207.

34. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.

35. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(14):1535-45.

36. Cederberg H, Stancakova A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015;58(5):1109-17.

37. Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2013;159(10):688-97.
38. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury 2011: Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>
39. Supsongserm P, Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk, N, Tanyasaensook, K. Risk factors Related to Rhabdomyolysis in Thai Statin Users: A Case-control Study. *Mahidol University Journal of Pharmaceutical Sciences* 2013; 40 (4), 1-7)
40. Chatzizisis YS, Koskinas KC, Misirli G, Vaklavas C, Hatzitolios A, Giannoglou GD. Risk factors and drug interactions predisposing to statin-induced myopathy: implications for risk assessment, prevention and treatment. *Drug Saf.* 2010 Mar 1;33(3):171-87
41. Roberts, CGP, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and Safety of Statin Monotherapy in older Adults: A Meta-Analysis. *Jornal of Gerontology: Medical Scienses*, 2007, vol 62^a, nº8, 879-887
42. 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 Amer Col of Card*, V 51, 2008, 46-48
43. Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>.
44. 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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623–1630.
45. R Core Team. *A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical. Viana, Áustria, 2014.
46. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. *Circulation.* 1997;96:4211–4218.
47. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004;363:757–767.
48. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med.* 1998;129: 681–689.

49. 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
50. 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: 931–940.
51. Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME, for the PLAC-I Investigators. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26: 1133–1139.
52. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analyses and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA*, V 266, 1991.
53. Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M et al. A randomized placebo controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999;20:58–69.
54. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Zwinderman AH, Jansen H et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528–40.
55. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215–22.
56. Santinga JT, Rosman HS, Rubenfire M, Maciejko JJ, Kobylak L, McGovern ME et al. Efficacy and safety of pravastatin in the long-term treatment of elderly patients with hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1994;96:509–515.
57. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T et al. Coronary heart disease/myocardial infarction: effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation*. 1994;90:1679–1687.
58. Keech A, Collins R, MacMahon S, Armitage J, Lawson A, Wallendszus K et al. Three-year follow-up of the Oxford Cholesterol Study: assessment of the efficacy and safety of simvastatin in preparation for a large mortality trial. *Eur Heart J*. 1994; 15:255–269.
59. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, Espeland MA, Craven TE, Sprinkle JW et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995;75:455–459.

60. Chan P, Tomlinson B, Lee-CB, Pan WH, Lee YS. Beneficial effects of pravastatin on fasting hyperinsulinemia on elderly hypertensive hypercholesterolemic subjects. *Hypertension*. 1996;28: 647–651.
61. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, et al. Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2000;102:1748–1754.
62. Clearfield M, Downs JR, Weis S, Whitney EJ, Kruyer W, Shapiro DR et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): efficacy and tolerability of long-term treatment with lovastatin in women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10:971–981.
63. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJGM, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JG et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2002;23:1931–1937.
64. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 highrisk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7–22.
65. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOTLLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361: 1149–1158.
66. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA, for the Study Investigators. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108:1481–1486.
67. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364: 685–696.
68. Alter DA, Manuel DG, Gunraj N, Anderson G, Naylor D, Laupacis A. Age, Risk-Benefit Trade-offs, and the Projected Effects of Evidence-Based Therapies. *Am J Med*, 2004. V 116, p 540-545
69. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL et al. Polifarmácia e polimorbidade em idosos no Brasil: um desafio de saúde pública. *Ver Saude Publica*, 2016. 50 (sup 2): 9s.
70. Carvalho MFC, Ramano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polifarmácia entre idosos do Município de São Paulo – Estudo SABE. *Rev Bras Epi*, 2012. V 15, 817-27

71. Araujo CMC, Magalhães SMS, Chaimowicz F. Uso de Medicamentos Inadequados e Polifarmácia entre Idosos do Programa Saúde da Família. *Lat Americ Journ Pharm.*, 2010. V 29 p 178-84
72. Santos TRA, Lima DM, Nakatani AYK, Pereira LV, Leal GS, Amaral RG. Consumo de medicamentos por idosos, Gioânia Brasil. *Ver Saud Pub*, 2013 V 47 p 94-103
73. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reacções adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bra Enf*, 2010. V 63, p136-140

Anexo I – Formulário de extração dos dados.

Autor
Ano
T de acompanhamento
N de pacientes do estudo
Intervenção
Comparador
Como selecionou paciente para prevenção secundária
N Intervenção
N comparador
Homens I
Homens C
Diabetes I
Diabetes C
Hipertensão I
Hipertensão C
IAM I
IAM C
Revasc I
Revasc C
Média da idade I
Média da idade C
Colesterol total I
Colesterol total C
C
Colesterol total C
HDL-C I
HDL-C C
Triglicerídes I
Triglicerídes I
Mort todas as causas I
Mort todas as causas C
Mort DCV I
Mort DCV C
AVC I
AVC C
IAM fatal e não fatal I
IAM fatal e não fatal C
IAM não fatal I
IAM não fatal C
Revasc (desfecho) I
Revasc (desfecho) C
ITT?