

## Uso de estatinas em idosos

Texto traduzido e reproduzido com permissão da Australian Prescriber.

Hilmer S, Gnjidic D. Statins in older adults. *Aust Prescr* 2013; 36:79-82.

Traduzido por: Rogério Hoefler

Versão original, em Inglês, disponível em:

<http://www.australianprescriber.com/magazine/36/3/article/1406.pdf>

*Sarah Hilmer*

Especialista do Departamento de Farmacologia Clínica e Cuidados aos Idosos do *Royal North Shore Hospital* e professora associada da *Sydney Medical School*, Universidade de Sydney, Austrália.

*Danijela Gnjidic*

Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Sydney e pesquisadora bolsista do Departamento de Farmacologia Clínica e Cuidados aos Idosos do *Royal North Shore Hospital*, da *Sydney Medical School*, da Faculdade de Farmácia e do Centro para Educação e Pesquisa sobre Envelhecimento - *Concord Hospital*, Sydney, Austrália.

### Resumo

- O uso de estatinas é elevado em pessoas com mais de 65 anos de idade.
- Uma meta-análise elaborada a partir dos dados de pacientes idosos incluídos em ensaios clínicos controlados destes medicamentos encontrou boa evidência de que as estatinas reduzem eventos cardiovasculares e mortalidade em pessoas com doença cardíaca isquêmica preexistente.
- Em idosos, a exposição a estatinas mais potentes ou em doses elevadas não aumenta sua efetividade, mas aumenta o risco de efeitos adversos, tais como miopatia e comprometimento cognitivo.
- O aumento da idade é um fator de risco para eventos adversos com as estatinas. Pacientes idosos podem ser menos tolerantes a estes efeitos.
- Pacientes idosos são mais susceptíveis a comorbidades, portanto usam mais medicamentos concomitantes do que as populações estudadas nos ensaios clínicos das estatinas. Por conseguinte, aplicar a evidência relativa às estatinas a indivíduos idosos requer frequente revisão e consideração dos objetivos terapêuticos e potenciais benefícios e riscos.

### Introdução

As estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase) são os redutores de colesterol mais empregados na clínica. Elas são usadas por mais de 40% dos australianos com idade acima de 65 anos<sup>1</sup>. Embora a prevalência de seu uso aumente com a idade, o equilíbrio entre a evidência de seus benefícios e do risco de efeitos adversos, tais como miopatia ou comprometimento da cognição, pode variar. Em pessoas extremamente idosas, preservar a funcionalidade e evitar fragilidade e dano no curto prazo podem ser mais importantes do que objetivos de longo prazo, tais como prevenir eventos cardiovasculares futuros ou mesmo aumentar o tempo de vida.

### Eficácia das estatinas

Pessoas idosas têm risco aumentado de doença cardiovascular. Contudo, estudos epidemiológicos sugerem que o risco relativo para doença coronariana [doença cardíaca isquêmica] associada com colesterol elevado reduz com a idade<sup>2</sup>. Além disso, em indivíduos com idade avançada, há uma relação inversa entre colesterol elevado e o risco de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>3</sup> e existem dados conflitantes sobre a relação entre colesterol elevado e mortalidade não cardiovascular.

## Eventos cardiovasculares

As estatinas são mais benéficas para prevenir eventos cardiovasculares em pacientes que já tenham doença coronariana. Uma meta-análise de pacientes com doença preexistente (65 a 82 anos de idade) encontrou que a mortalidade por qualquer causa, em cinco anos, foi significativamente mais baixa com estatinas do que com placebo (15,6% *versus* 18,7%)<sup>4</sup>. Isto equivale a um número necessário para tratar (NNT) de 28 em cinco anos para salvar uma vida. Aproximadamente 25% dos pacientes nos estudos eram mulheres. Pacientes idosos fragilizados podem ter sido excluídos em razão da presença de comorbidade ou disfunção orgânica.

O papel das estatinas na prevenção primária de doença cardiovascular em pacientes idosos não é claro. Seus efeitos parecem aumentar em cinco anos, com apenas benefícios mínimos sobre o placebo sendo observados no primeiro ano<sup>5</sup>. Portanto, é importante considerar a provável expectativa de vida do paciente antes de decidir pela introdução ou continuidade do uso de uma estatina.

Estudos de prevenção secundária em pacientes com doença vascular cerebral sugerem que as estatinas estão associadas a uma redução na recorrência de AVC isquêmico, mas a um aumento em AVC hemorrágico<sup>5</sup>.

## Outros desfechos clínicos

Há dados muito limitados avaliando o impacto das estatinas sobre outros desfechos tais como fragilidade, funcionalidade física e cognitiva, e hospitalização. Dados epidemiológicos sugerem que as estatinas não estão associadas a aumento no risco de desenvolvimento de fragilidade<sup>6</sup>. Esta fragilidade é uma condição de aumentada vulnerabilidade para agentes externos geradores de estresse e um fator de risco independente para desfechos clínicos adversos. Sintomas e sinais de fragilidade incluem queixa de fadiga, perda de peso não intencional e pouca força no punho. Recentemente, investigamos a relação entre o uso de estatinas e hospitalização e mortalidade, de acordo com o nível de fragilidade, em homens a partir de 70 anos de idade, residentes em domicílio. Não

houve associação entre o uso de estatina e hospitalização ou morte em homens idosos. As estatinas não pareceram melhorar mortalidade ou retardar hospitalizações<sup>7</sup>.

Estudos observacionais apresentaram resultados conflitantes sobre a associação entre o uso de estatinas e massa muscular, força e funcionalidade. Os resultados de ensaios clínicos controlados a respeito dos efeitos das estatinas sobre a cognição também são conflitantes<sup>8</sup>. Em pacientes com demência, as estatinas não afetam significativamente o declínio cognitivo, a funcionalidade global, comportamento ou atividades da vida diária<sup>9</sup>. Um estudo piloto recente de retirada de estatina mostrou que a redução de estatina está associada com melhoras na função cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. Além disso, nova exposição à estatina foi associada com um declínio na função cognitiva<sup>10</sup>.

## Dose de estatina

Meta-análises sugerem que 80% do efeito redutor de lipídios das estatinas ocorrem com a metade de sua dose máxima<sup>11</sup>. Em pacientes idosos, a eficácia das estatinas para prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio e morte parece ser um efeito de classe, sem diferença observada entre as estatinas de alta ou baixa potência<sup>12</sup>. Marcadores substitutos, como o colesterol LDL, devem ser interpretados com cuidado em pacientes idosos. Dados epidemiológicos indicam que a redução do colesterol LDL apresenta menor impacto sobre o risco relativo de doença cardíaca isquêmica com o aumento da idade<sup>11</sup>.

## Efeitos adversos das estatinas

Os efeitos adversos parecem variar entre os tipos e doses de estatinas empregados. O risco de eventos comuns, como miopatia e elevações de enzimas hepáticas, aumenta com a potência da estatina e com a exposição. O grau de exposição à estatina (área sob a curva concentração-tempo) depende da dose, interações farmacológicas e fatores de cada paciente, incluindo polimorfismos genéticos. Com o envelhecimento, há uma

diminuição na superfície corporal, particularmente na massa muscular, e nas funções hepática e renal; dessa forma, a mesma dose resultará em maior grau de exposição com o aumento da idade.

### Sintomas musculares

Os efeitos adversos mais comuns que limitam o tratamento com estatinas são os sintomas musculares. Estes incluem mialgia,

miosite e rabdomiólise (Quadro 1). Os riscos de sintomas musculares estão relacionados à dose da estatina.

O risco de dano muscular com estatinas aumenta com idade acima de 70 anos e com fatores associados à idade, tais como o uso de múltiplos medicamentos, comorbidade e sarcopenia (baixa funcionalidade e baixa massa muscular esquelética) (Quadro 2).

**Quadro 1** - Sintomas musculares associados com as estatinas

Condição	Apresentação clínica	Prevalência
Mialgia	Dor musculoesquelética sem aumento da creatinoquinase (CK)	5% a 10% dos pacientes em ensaios clínicos
Miosite	Sintomas musculares com CK elevada	0,1% a 0,2% dos pacientes em ensaios clínicos
Rabdomiólise	Sintomas musculares graves com CK mais de 10 vezes acima do limite superior considerado normal, complicados por mioglobulinúria e comprometimento da função renal.	rara

**Quadro 2** - Fatores associados à idade que aumentam o risco de rabdomiólise com estatinas

Fator de risco	Mecanismo	Associação com indivíduos idosos
Medicamentos concomitantes	Interações farmacocinéticas medicamento-medicamento aumentam a exposição às estatinas (variam entre estatinas). Interações farmacodinâmicas com outros medicamentos que causam miopatia.	Prevalência aumentada de polifarmácia.
Comorbidades <ul style="list-style-type: none"> <li>Disfunção renal e hepática</li> <li>Hipotireoidismo</li> <li>Doença grave intercorrente</li> </ul>	Aumento da exposição às estatinas Também causa miopatia Metabolismo comprometido resulta em aumento da exposição a estatinas e também pode causar miopatia	Diminuição das funções renal e hepática em idosos Prevalência aumentada e difícil diagnóstico clínico em idosos Prevalência aumentada em idosos
Baixa massa corporal	Aumento da exposição a estatinas e massa muscular mais baixa	Redução de peso, particularmente massa muscular, em pacientes idosos e debilitados

Adaptado de: Statins, macrolides and rhabdomyolysis. Medicines Safety Update No 5. Therapeutic Goods Administration; 2010 Oct.

Provavelmente, a miopatia associada à estatina é o efeito com maior impacto em pessoas idosas, já que possuem reserva musculoesquelética limitada, em relação às pessoas mais jovens, as quais geralmente têm mais massa muscular, força e melhor mobilidade.

### Elevações nas enzimas hepáticas

Elevações das transaminases hepáticas ocorrem em 0,5% a 2% dos pacientes tratados com estatinas e dependem das doses empregadas. Sua significância clínica é incerta e a progressão para insuficiência hepática é muito rara. As transaminases podem normalizar se a dose da estatina for redu-

zida e a elevação nem sempre ocorre se o paciente for reexposto à estatina<sup>13</sup>. O efeito do envelhecimento no risco de lesão hepática associado a estatinas não é conhecido. Em idosos, o risco de lesão hepática parece ser maior com certos medicamentos, como os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e menor para outros, como o paracetamol. A lesão hepática induzida por medicamentos é comumente definida como moderada (aumento nas enzimas hepáticas em mais de 2,5 vezes em relação ao limite superior do normal) e grave (aumento de cinco vezes em relação ao limite superior do normal), mas estes limiares podem ser mais baixos em

pessoas idosas em razão da diminuição de 30% na massa hepática.

### Outros efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns observados com o uso de estatinas são os gastrintestinais, como dor abdominal, constipação e náusea. Um evento adverso raro, porém sério, é a neuropatia periférica reversível.

Risco aumentado de diabetes com o uso de estatinas foi recentemente relatado. Diabetes também é mais comum em pacientes mais idosos e naqueles que usam estatinas mais potentes e em doses elevadas<sup>14</sup>.

Estudos relataram comprometimento cognitivo reversível com o uso de estatinas, em pacientes com cognição previamente intacta e naqueles com comprometimento cognitivo preexistente<sup>15-17</sup>. Isto levou a *Food and Drug Administration* - FDA a alterar as informações para a prescrição de estatinas<sup>a</sup> e foi discutido pela *Australian Therapeutic Goods Administration*<sup>b</sup>.

Um ensaio clínico controlado recente, em pacientes mais jovens, sugeriu que, comparado a placebo, aqueles que receberam prescrição de estatinas foram mais propensos a relatar perda de energia e piora da fadiga ao exercício, depois de seis meses de tratamento<sup>18</sup>. Este efeito pode ter considerável impacto sobre pacientes mais idosos com menor reserva funcional.

### Interações farmacológicas

A gemfibrozila é o fármaco mais frequentemente associado com miopatia induzida por estatina. Quando empregada em associação, a gemfibrozila inibe a captação hepática da estatina (por meio do ânion orgânico transportador polipeptídico 1B1) e sua biotransformação por glicuronidases. Há um menor aumento no risco de miopatia com a coadministração de outros fibratos e estatinas porque não ocorre esta interação farmacocinética. A biotransformação da atorvastatina e da simvastatina é inibida pelos inibidores do citocromo P450 3A4 (por exemplo: antibacterianos macrolídeos e amiodarona),

aumentando o risco de efeitos adversos (ver Drug interactions: Fatal rhabdomyolysis following voriconazole and simvastatin, Aust Prescr 2012;35:88-9, disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/3/88/9>).

### Quando interromper o tratamento?

Quando os profissionais da saúde e pacientes concordarem que o tratamento não oferece benefício clínico ou quando os riscos forem maiores que qualquer potencial benefício, o tratamento deve ser interrompido. A interrupção do uso ou o cancelamento da prescrição de estatinas deveriam ser considerados quando:

- Os potenciais benefícios não forem mais relevantes clinicamente. Em pacientes com comprometimentos físico ou cognitivo importantes, ou naqueles em final de vida, a terapêutica frequentemente deve mudar de preventiva para paliativa; nesses casos, reduzir o risco de eventos vasculares ou mortalidade pode não ser relevante.
- Os pacientes apresentarem graves efeitos adversos como miosite, rabdomiólise ou insuficiência hepática grave.
- Os pacientes apresentarem sintomas ou sinais compatíveis com efeitos adversos sob um padrão temporal consistente com exposição à estatina, como mialgia, elevação moderada ou grave de enzimas hepáticas, comprometimento cognitivo ou fadiga.
- Os pacientes necessitarem de medicamentos que interajam com estatinas (aumentando o risco de toxicidade).

As melhores oportunidades para se discutir a interrupção da estatina incluem avaliações de saúde criteriosas por clínicos gerais ou especialistas, avaliação na admissão ou alta hospitalar, ou na admissão em instituição de longa permanência para idosos, e após revisões da farmacoterapia por farmacêuticos habilitados.

a [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm293623.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm293623.htm) [cited 2013 May 3]

b [www.tga.gov.au/safety/alerts-medicines-statins-120302.htm](http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicines-statins-120302.htm) [cited 2013 May 3]

## Conclusão

Há evidências que apoiam o uso de estatinas para prevenção secundária de doença cardíaca isquêmica em adultos idosos. Contudo, este grupo etário apresenta risco aumentado de eventos adversos às estatinas, particularmente miopatia. O efeito desses fármacos sobre a fragilidade, incapacidade e hospitalização não está bem estabelecido. Provavelmente, as estatinas reduzem o risco desses desfechos por prevenir eventos vasculares, mas aumentam o risco por causarem miopatia.

São necessários ensaios clínicos controlados em pessoas idosas (fragilizadas e sadias), com desfechos clinicamente relevantes, para orientar a terapia nessa ampla e crescente população de pacientes. O manejo de adultos idosos é apoiado pela extrapolação da evidência disponível e frequentemente necessária de reavaliação da condição fisiológica, patológica, da funcionalidade e das prioridades dos pacientes que mudam com o tempo.

*Conflito de interesse: nenhum declarado.*

*Créditos: Danijela Gnjidic é mantida pelo National Health and Medical Research Council Early Career Fellowship.*

## Referências

1. Morgan TK, Williamson M, Pirotta M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicines use: a 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012;196:50-3.
2. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age. A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993;153:1065-73.
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. 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;370:1829-39.
4. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, De Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
6. Lacroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:369-75.
7. Gnjidic D, Le Couteur DG, Blyth FM, Trivison T, Rogers K, Naganathan V, et al. Statin use and clinical outcomes in older men: a prospective population-based study. *BMJ Open* 2013;3:e002333.
8. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD003160.
9. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007514.
10. Padala KP, Padala PR, McNeilly DP, Geske JA, Sullivan DH, Potter JF. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on cognition in patients with Alzheimer's dementia: a prospective withdrawal and rechallenge pilot study. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10:296-302.
11. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
12. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, Tu JV, Eisenberg MJ, Humphries K, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ* 2005;172:1187-94.
13. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
14. 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 randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
15. Evans MA, Golomb BA. Statin-associated adverse cognitive effects: survey results from 171 patients. *Pharmacotherapy* 2009;29:800-11.
16. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23:1663-7.
17. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23:871-80.
18. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1180-2.

## Leitura complementar:

Smith J. Appropriate primary prevention of cardiovascular disease: does this mean more or less statin use? *Aust Prescr* 2011;34:169-72. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/6/article/1231.pdf>