

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA

AMÉLIA MARIA LUNA DE SOUZA MOURA
JEAN CARLOS DOS SANTOS MONTEIRO

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE O USO DE ESTATINAS E
DECLÍNIO COGNITIVO**

Campina Grande - PB

Novembro/2016

AMÉLIA MARIA LUNA DE SOUZA MOURA
JEAN CARLOS DOS SANTOS MONTEIRO

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE O USO DE ESTATINAS E
DECLÍNIO COGNITIVO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado atendendo ao requisito legal à obtenção do título de Médicos pela Universidade Federal de Campina Grande – Curso de Graduação em Medicina.

Orientador: Dr. Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

Campina Grande - PB

Novembro/2016

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M929a

Moura, Amélia Maria Luna de Souza.

Análise da relação entre o uso de Estatinas e Declínio Cognitivo / Amélia Maria Luna de Souza Moura, Jean Carlos dos Santos Monteiro. – Campina Grande, 2016.

51f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2016.

Orientador: Alexandre Magno da Nóbrega Marinho, Dr.

1.Hipercolesterolemia. 2.Estatinas. 3.Declínio cognitivo. I.Monteiro, Jean Carlos dos Santos. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.894:612.111

AMÉLIA MARIA LUNA DE SOUZA MOURA
JEAN CARLOS DOS SANTOS MONTEIRO

**ANÁLISE ENTRE O USO DE ESTATINAS E DECLÍNIO
COGNITIVO: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

Este Trabalho de Conclusão do Curso foi apresentado e julgado para a obtenção do grau de
Médico no curso de Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da
Universidade Federal de Campina Grande (CCBS/UFCG)

Campina Grande-PB, 07 de Novembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA

Alexandre

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

Saulo Rios Mariz

Titular: Prof. Dr. Saulo Rios Mariz

Cátia Eufrazino

Titular: Prof. Dra. Cátia Eufrazino Gondim

Suplente: Prof. Dra. Maria das Graças Loureiro das Chagas

RESUMO

Introdução. Composto cerca de 11% da população brasileira, a população idosa apresenta grande prevalência de doenças crônico-degenerativas, como as cardiovasculares e demenciais. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares destacamos a hipercolesterolemia, cujo tratamento farmacológico se faz pelo uso de estatinas, drogas com ação hipolipemiante. Dados epidemiológicos recentes têm sugerido associação entre elevados níveis de colesterol com a doença de Alzheimer (DA), causa mais comum representando cerca de 60 a 80% dos casos de demência, e outros tipos de demência, sendo assim, uma redução nestes níveis com uso de estatinas pode ter um efeito protetor sobre a função cognitiva. *Objetivos:* Avaliar a relação entre uso de estatinas e declínio cognitivo (DC). *Métodos:* Realizou-se um estudo analítico observacional do tipo corte transversal nos ambulatórios clínicos do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus de Campina Grande, na Paraíba, no período entre os meses de julho a setembro de 2016. Os 250 pacientes selecionados foram submetidos à aplicação do questionário, avaliados de acordo com a utilização ou não de estatinas e quanto à presença de DC através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM); outras características relacionadas à saúde e risco cardiovascular foram avaliadas como potenciais fatores de risco para DC; sintomas depressivos e qualidade do sono foram investigados através do Inventário de Depressão de Beck (IDB) e escala de Epworth, respectivamente. Para análise estatística utilizou-se o teste χ^2 , considerando-se o nível de significância de 5%. Para determinação da força da associação, calculou-se a Odds Ratio (OR) e o seu intervalo de confiança de 95% (IC95%). *Resultados:* Após análise de regressão logística múltipla hierarquizada verificou-se risco diminuído para associação de DC com as seguintes variáveis: gênero masculino (OR=0,52; IC95%=0,3-0,9), escolaridade maior ou igual a oito anos (OR=0,47; IC95%=0,27-0,81) e prática regular de exercícios (OR=0,37; IC95%=0,21-0,64). *Considerações finais:* Nesse estudo o uso de estatinas não mostrou relação com DC. Torna-se imprescindível a realização de estudos do tipo longitudinal para o entendimento da real natureza dessa associação.

Palavras-chave: hipercolesterolemia; estatinas; declínio cognitivo.

ABSTRACT

Background: Elderly persons, comprising about 11% of Brazilian population, present with high prevalence of chronic degenerative disorders, such as cardiovascular diseases and dementia. Among the risk factor for developing cardiovascular diseases, we highlight hypercholesterolemia, whose pharmacological treatment includes statins, drugs with lipid-lowering action. Recent epidemiological data have suggested an association between high cholesterol levels with Alzheimer Disease (AD), the most common cause of dementia, accounting for about 60% to 80% of cases, and other types of dementia, thus a reduction in such levels with statins may have a protective effect on cognitive function. *Aims:* To assess the relationship between statins usage and cognitive decline (CD). *Methods:* A cross-sectional analytical study was carried out in outpatient settings of Alcides Carneiro University Hospital of Federal University of Campina Grande, campus of Campina Grande, in Paraíba state, throughout July until September 2016. Selected 250 patients undertook a questionnaire, being assessed as to whether or not statin use, besides the presence of CD through Mini Mental State Examination (MMSE); other health-related and cardiovascular risk-related outcomes were evaluated as potential risk factors for CD; depressive symptoms and sleep quality were investigated through Beck Depression Inventory (BDI) and Epworth scale, respectively. The statistical analysis included χ^2 test, considering the 5% level of significance. In order to determine the strength of association, odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were calculated. *Results:* After hierarchical multiple regression, the following predictors were found to decrease risk for CD: male gender (OR = 0.52; 95% CI = 0.3-0.9), at least eight years of schooling (OR = 0.47, 95% CI 0.27-0.81) and regular engagement in physical activity (OR = 0.37, 95% CI 0.21-0.64). *Conclusion:* In the present study, statins usage was not associated with CD. Longitudinal studies are required to understanding the real nature of this association.

Keywords: Hypercholesterolemia; statins; cognitive decline.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	7
2. A POPULAÇÃO IDOSA E SUAS COMORBIDADES	8
2.1. DISTÚRBIOS COGNITIVOS: TIPOS E DEFINIÇÕES	8
2.1.1 Sintomas Depressivos	9
2.1.2 Fatores de risco para declínio cognitivo	10
3. PANORAMA ATUAL DAS DISLIPIDEMIAS	11
3.1. LIPOPROTEÍNAS: TIPOS, ESTRUTURA E METABOLISMO	11
3.2. DISLIPIDEMIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR	12
3.2.1. Avaliação laboratorial do perfil lipídico	12
3.3. USO DE ESTATINAS NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS	13
3.3.1. Estatinas e a Doença de Alzheimer	15
4. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS COGNITIVOS	17
4.1. O MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	17
4.2. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK	17
4.3. ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH	18
5. JUSTIFICATIVA	19
6. OBJETIVOS	20
7. METODOLOGIA	21
7.1 DESENHO DO ESTUDO	21
7.2 LOCAL DO ESTUDO	21
7.3 PERÍODO DO ESTUDO	21
7.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	21
7.5 AMOSTRA	21
7.7.1 Cálculo/seleção da amostra	21
7.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
7.6.1 Critérios de inclusão	22
7.6.2 Critérios de exclusão	22
7.7 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS	22
7.7.1 Variável primária	22
7.7.2 Variáveis secundárias	22
7.7.3 Dados complementares	23
7.7.4 Desfechos primários	23
7.7.5 Desfechos secundários	23
7.8 CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO	23
7.9 COLETA DE DADOS	24

7.9.1 Instrumento de coleta de dados	24
7.9.2 Processamento e análise dos dados	24
7.10 ASPECTOS ÉTICOS	24
7.10.1 Conflito de interesses	25
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSSÃO	32
10. CONCLUSÃO	35
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
APÊNDICES	42
APÊNDICE 1 - Termo de consentimento livre e esclarecido	42
APÊNDICE 2 - Instrumento de coleta de dados	45
APÊNDICE 3 - Mini Exame do Estado Mental (MEEM)	47
APÊNDICE 4 - Inventário de Depressão de Beck (IDB)	48

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional trouxe os benefícios de uma maior longevidade, porém aumentou a ocorrência do perfil de morbimortalidade, caracterizado por um aumento das doenças crônico-degenerativas.¹ Dentre estas, podemos destacar as doenças cardiovasculares (DCV) e as doenças demenciais. Os indivíduos acometidos apresentam, na maioria das vezes, uma drástica mudança no estilo de vida² nos mais diferentes aspectos, em associação é frequente a presença de sintomas depressivos.³

Os eventos cardiovasculares apresentam forte associação com as concentrações elevadas de colesterol no sangue sendo este, um importante fator de risco. Portanto, reduzir o colesterol no sangue é uma maneira importante de diminuir as chances de sofrer um evento de DCV. As estatinas são os fármacos mais usados para tratamento das hiperlipidemias em prevenção primária e secundária, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de doença coronariana aguda.⁴

Dados epidemiológicos recentes têm mostrado que há uma associação de elevados níveis de colesterol LDL com a doença de Alzheimer (DA) e demência, e assim, em teoria, uma redução nestes níveis usando estatinas deve ter um efeito protetor sobre a função cognitiva^{5;6}, ou seja, existem fortes evidências do fato de melhorar a capacidade cognitiva, além de desacelerar a progressão dos efeitos nocivos da demência.⁷

Estudos no Reino Unido tem mostrado que pessoas em uso de estatinas possuem risco de demência, na melhor estimativa, 70% inferior do que aqueles que não têm hiperlipidemia ou não estão em tratamento com estatinas.⁸ Porém, alguns estudos concluíram que o uso de estatina não mostrou benefícios no risco de demência ou DA.^{9; 10;11}

Apesar das controvérsias dos resultados de várias pesquisas¹² a investigação das estatinas como potenciais novos agentes para o tratamento de outras doenças cerebrais, tais como esclerose múltipla¹³ e depressão^{4;6} tem se mostrado cada vez mais estimulada.

Uma vez que, são drogas relativamente baratas e de fácil obtenção, associado ao fato de que podem potencializar de sobremaneira a prevenção ou até reduzir a progressão das doenças demenciais, principalmente quando utilizadas por períodos mais longos e por pessoas de meia-idade, as estatinas podem vir a constituir uma boa escolha para pacientes que venham ser acometidos por déficits cognitivos que comprometam a qualidade de vida.¹⁴

2. A POPULAÇÃO IDOSA E SUAS COMORBIDADES

Segundo o censo demográfico de 2010 o contingente de pessoas idosas que tem 60 anos ou mais, é de 20.590.599 milhões, ou seja, aproximadamente 10,8 % da população total. O Brasil é um país que envelhece a passos largos. As alterações na dinâmica populacional são claras, inequívocas e irreversíveis. A faixa etária de 80 anos a mais representa 14% da população idosa brasileira ¹⁵. E a maioria dos idosos tem se apresentado com baixo nível socioeconômico e com alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

A incidência de doenças crônicas, como câncer e doenças cardiovasculares, que estão ligadas ao envelhecimento estão aumentando, e o reconhecimento desse dado está começando a torná-las prioridade na saúde pública. A demência é uma das principais causas de incapacidade durante o envelhecimento, mas sua importância segue sendo subestimada. É importante compreender a contribuição da demência em comparação com outras doenças crônicas ¹⁶.

Estudos sobre a incidência e prevalência dos quadros demenciais são numerosos nos países desenvolvidos e alguns indicam uma prevalência média de 3,9% para a população mundial, com projeções de 6,9% para 2020 e de 13,1% para 2040. Outros estudos realizados na Europa, em idosos com 65 anos ou mais, chegaram a valores que indicam que a prevalência dobra a cada cinco anos de aumento da idade, até atingir um valor entre 20% e 30% aos 85 anos.¹⁷ Apesar de subdiagnosticado, aproximadamente um milhão de pessoas tem demência no Brasil.¹⁸

2.1 DISTÚRBIOS COGNITIVOS: TIPOS E DEFINIÇÕES

O termo demência é caracterizado como uma síndrome crônica cujas características principais são representadas pelo declínio da memória, declínio intelectual e de outras funções como: linguagem, praxia, capacidade de reconhecer e identificar objetos, abstração, organização, capacidade de planejamento e sequenciamento, mudanças no comportamento ou na personalidade, além do prejuízo no desenvolvimento psicossocial. O grau de incapacidade aumenta com o avanço do declínio cognitivo ¹⁹.

Dentre os diferentes tipos de demência, a DA é a forma mais comum associada com a idade avançada, trata-se de uma doença neurodegenerativa, progressiva e fatal. Estima-se

que 5% a 10% dos idosos de 65 a 74 anos e 25% a 50% dos idosos de 85 anos são afetados. As características histopatológicas da doença são o acúmulo de peptídeo beta amiloide (β A) no encéfalo e emaranhados neurofibrilares, além de perda de neurônios e sinapses em determinadas áreas do encéfalo. Os emaranhados neurofibrilares são agregados interneuronais de formas hiperfosforiladas associadas à proteína tau²⁰.

O comprometimento da cognição pode ocorrer de diversas formas, desde as alterações associadas ao envelhecimento fisiológico, passando num estágio intermediário ou de transição entre o envelhecimento normal e a demência, designado de declínio cognitivo leve (DCL), até à incapacidade cognitiva propriamente dita, na qual a pessoa apresenta baixo desempenho nos testes psicométricos e perda, parcial ou total, da sua independência e autonomia²¹.

A relevância da avaliação do declínio cognitivo decorre não só do vasto espectro de lesões que podem atingir o sistema nervoso central, como também do impacto que, no indivíduo afetado, terão condicionantes intrínsecas, ambientais, ocupacionais, educacionais e sociais. Essas variáveis, intimamente ligadas, criam uma combinação de possíveis sequelas que tornam a tarefa de avaliação do declínio cognitivo em contexto clínico (ou de investigação) particularmente difícil²².

2.1.1 Sintomas Depressivos

Deve-se destacar também que os sintomas depressivos podem complicar o quadro clínico da demência ou causar queixas e sintomas que podem ser confundidos com demência. Esse distúrbio psiquiátrico, quando associado com a demência, é considerado como o maior fator de comprometimento da qualidade de vida do idoso. Além de comprometer a qualidade de vida, a depressão aumenta o risco de morbidade e mortalidade, aumenta o nível de ideação suicida e diminui mais ainda a capacidade cognitiva do idoso. Algumas características estão presentes em pessoas depressivas independentes da faixa etária, no caso de pessoas com DCNT, estudos mostram baixa adesão medicamentosa e baixa autoestima, acarretando em piores prognósticos²³.

2.1.2 Fatores de risco para declínio cognitivo

Estudos de revisão sistemática ²⁴ mostram que fatores de risco para déficit cognitivo em idosos podem ser agrupados em: fatores biológicos (gênero, idade, etnia, hipertensão arterial, diabetes, anemia, alterações hormonais, alelo de apolipoproteína ε4); fatores ambientais (agentes químicos); fatores psicológicos e comportamentais (depressão, ansiedade, estresse, tabagismo, alcoolismo); e fatores sociais (baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico, nível ocupacional desfavorável).

3. PANORAMA ATUAL DAS DISLIPIDEMIAS

3.1. LIPOPROTEÍNAS: TIPOS, ESTRUTURA E METABOLISMO

As lipoproteínas se diferenciam pelo tamanho, pela densidade e pela composição, sendo dessa forma, divididas nas classes: quilomícrons (Qm); lipoproteínas de muita baixa densidade [*very low density lipoproteins* (VLDL)]; lipoproteínas de densidade intermediária [*intermediate density lipoproteins* (IDL)]; lipoproteínas de baixa densidade [*low density lipoproteins* (LDL)]; e lipoproteínas de alta densidade [*high density lipoproteins* (HDL)]. Existe ainda a lipoproteína (a) [Lp(a)], sua função fisiológica ainda não é conhecida, mas, em estudos mecanísticos e observacionais, ela tem sido associada a formação e progressão da placa aterosclerótica ²⁵.

Com relação à síntese e composição, os Qm têm origem nas células da mucosa intestinal e são compostos em grande parte por triglicerídeos (TG); A VLDL é produzida no fígado e, assim como os Qm, tem alto conteúdo de triglicerídeos; A HDL é constituída por quase 50% de apolipoproteínas, sua função mais conhecida é a de remoção do excesso de colesterol até o fígado ou órgãos esteroidogênicos. Diversos estudos epidemiológicos e modelos experimentais descrevem outras funções importantes da HDL (anti-inflamatória, antioxidativa, antiagregantes, anticoagulante e pró fibrinolítica) ²⁶.

A LDL é capturada por células hepáticas ou periféricas por meio dos receptores de LDL (LDL-R), tem conteúdo apenas residual de TG e é composta principalmente de colesterol e uma única apolipoproteína, a apo B100. A expressão dos LDL-Rs nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidroximetilglutaril (HMG) CoA redutase, enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol hepático ²⁵.

O metabolismo das lipoproteínas envolve a produção, o transporte e a remoção do colesterol e de TGs da circulação, embora a separação do metabolismo destes lipídeos seja artificial, pois ambos são transportados em lipoproteínas. O transporte lipídico descreve o transporte “direto/principal” e o “reverso” do colesterol. Três vias são as principais responsáveis pela geração e transporte de lipídeos no interior do corpo. O transporte "direto/principal" indica a chegada de colesterol ao sangue através da dieta (via exógena) e do fígado (via endógena) e o transporte de volta para o fígado, enquanto que o transporte "reverso" do colesterol (TRC) é a circulação de colesterol no sentido oposto, o efluxo a

partir dos tecidos periféricos de volta para o fígado. São vias interdependentes e distúrbios numa irão afetar a função e os produtos da outra.²⁷

3.2. DISLIPIDEMIA E DOENÇA CARDIOVASCULAR

A dislipidemia pode ser definida como uma condição na qual há níveis circulantes anormais de lipídeos ou lipoproteínas, em consequência de fatores genéticos ou ambientais. A hipercolesterolemia, em particular a lipoproteína LDL, é o principal preditor de DCV, porque as partículas de LDL contêm 70% do colesterol do sangue, estando diretamente envolvida no processo da aterogênese. Níveis elevados de colesterol são responsáveis por um processo de inflamação crônica no endotélio vascular. O LDL em excesso atua como fator quimiotático para as células inflamatórias, como macrófagos, linfócitos e neutrófilos, por isso o alvo terapêutico se dá sobre essa lipoproteína^{28;29}.

Por atualmente ser mais fácil reconhecer os sintomas das DCV, tem havido mais rapidez e um melhor acesso à assistência médica, procedimentos cardiológicos e à terapêutica farmacológica, conseqüentemente, um maior número de pessoas tem mantido/prolongado a vida. Desse modo, ocorreu um fenômeno que trocou a curva de mortalidade por DCV para morbidade por DCV. Por isso hoje em dia devemos dar mais atenção aos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento das DCV²⁷. Atuando na prevenção dos eventos cardiovasculares diminuimos consideravelmente o custo com ações terapêuticas. Os fármacos mais utilizados para hipercolesterolemia são as estatinas, tema do próximo tópico.

3.2.1. Avaliação laboratorial do perfil lipídico

De acordo com as recomendações da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias, a coleta de sangue deverá ser realizada após jejum de 12 horas para análise das concentrações de TG, como também para o cálculo do colesterol da LDL pela fórmula de Friedewald. As determinações do colesterol total (CT), apo B, apo A-I e HDL podem ser analisadas em amostras coletadas sem jejum prévio. A determinação do perfil lipídico (TABELA 1) deve ser feita em indivíduos com dieta habitual; estado metabólico e peso estáveis por pelo menos duas semanas antes da realização do exame; devem-se evitar ingestão de álcool e atividade física vigorosa nas 72 e 24 horas que antecedem a coleta.²⁵

Tabela 1. Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

Lipídeos	Valores (mg/dl)	Categoria
Colesterol Total	<200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥240	Alto
LDL-C	<100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto
HDL-C	>60	Desejável
	<40	Baixo
Triglicerídeos	<150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥500	Muito alto
Colesterol não - HDL	<130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥190	Muito alto

Fonte: Diretriz de dislipidemia, 2013

É possível também avaliar-se através de genotipagem a identificação de genes relacionados a doenças cardiovasculares, porém no momento essa prática não é recomendada de forma rotineira. No diagnóstico de algumas hiperlipidemias geneticamente determinadas, a genotipagem da apolipoproteína E (apo E) pode ser considerada. Esta última desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo das lipoproteínas. Deficiências dessa proteína causam um aumento na concentração dessas substâncias, por isso que a apo E é muito estudada em DCV³⁰.

3.3. USO DE ESTATINAS NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

Os medicamentos redutores do colesterol são classificados como estatinas (sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina) ou outros hipolipemiantes (fibratos, ácido nicotínico e derivados, resinas de troca).

De acordo com sua solubilidade, as estatinas são subdivididas em lipofílicas (Sinvastatina e Atorvastatina) e hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina). As

lipofílicas atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) mais eficientemente que as hidrofílicas.³¹

São os fármacos mais usados para tratamento das hipercolesterolemia em prevenção primária e secundária, com o propósito de diminuir os níveis de lipoproteínas plasmáticas ricas em colesterol e reduzir os riscos de DAC. Estes efeitos são resultantes da atividade inibidora das estatinas sobre a enzima HMG-CoA redutase (hidroximetilglutaril-CoA redutase), com a propriedade de bloquear a conversão do substrato HMG-CoA em ácido mevalônico, inibindo os primeiros passos da biossíntese de colesterol.⁴

Essas drogas são amplamente utilizadas para o tratamento de hiperlipidemia, além de que prevenção secundária de doenças e/ou complicações cardiovasculares. Isso porque existe uma forte correlação entre o perfil lipídico e a pressão arterial sistêmica. A relação causal entre esses dois fatores de risco ainda permanece não elucidada. Sabe-se que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da hipertensão e da dislipidemia compartilham anormalidades metabólicas comuns, que podem agir sinergicamente ou até mesmo acelerar processo de aterogênese. A hipercolesterolemia pode ter efeito primário nos vasos e tônus vascular, além de promover a disfunção endotelial, também presente de forma incipiente na hipertensão arterial.³²

Apesar da sua relativa segurança e ser bem tolerada pela maioria dos pacientes, a estatina está relacionada à ocorrência de efeitos tóxicos no fígado e nos músculos. As lesões musculares decorrentes do uso das estatinas podem ser leves ou graves, variando desde a mialgia à rabdomiólise, e podem atingir cerca de 5 a 10% dos pacientes. Os desconfortos musculares se manifestam como dores, câimbras e/ou rigidez muscular, além de redução de força muscular em idosos. O método preconizado para o diagnóstico e o acompanhamento da evolução destes desconfortos e complicações é a análise laboratorial dos níveis séricos da enzima creatina quinase (CK) e enzimas hepáticas juntamente com relatos clínicos, aspectos considerados pelo médico na conduta individual.³³

As estatinas agem não somente por seu efeito redutor da hiperlipidemia, mas também atuam com discreta redução na pressão arterial (PA), aumento de mobilização de células endoteliais progenitoras, redução do risco trombótico, melhora da função endotelial, diminuição da inflamação, maior estabilização de placas vulneráveis, ação antineoplásica e

inibição da reabsorção óssea.^{4; 25} Efeitos esses que são independentes da redução do colesterol sérico e são chamados de efeitos pleiotrópicos.

3.3.1. Estatinas e a Doença de Alzheimer

As doenças demenciais, e em especial a DA, assim como outros tipos de déficit cognitivo apresentam prevalência muito maior atualmente, uma vez que é tendência mundial o envelhecimento da população.³⁴ Logo fica claro que o envelhecimento por si só já é fator de risco para o desenvolvimento de tais moléstias.

O cérebro é o órgão mais rico em colesterol do corpo. No cérebro, o colesterol é importante componente da mielina, neurônios e membranas gliais. Quase todo colesterol do cérebro é sintetizado *in situ* e, como não atravessa a barreira (BHE) a partir da circulação periférica, seu excesso é convertido a 24-S-hidroxicolesterol. Este, facilmente atravessa a BHE e permite a liberação de colesterol a partir do cérebro. No sistema nervoso central (SNC), os lipídios são transportados por lipoproteínas que se assemelham às lipoproteínas de alta densidade (HDL), partículas que circulam no líquido, ricas em apolipoproteína E, principal proteína constitutiva do HDL cerebral.³⁰

A apoE apresenta a função de reparação de danos excessivos nos neurônios, mediante a redistribuição dos lipídios aos axônios e regeneração das células de Schwann, restabelecendo as conexões sináptico-dendríticas. O polimorfismo do gene codificante da apoE é um dos principais fatores genéticos de suscetibilidade às formas comuns de manifestação tardia de DA. Porém a simples presença da isoforma $\epsilon 4$ de apoE não é suficiente para o desenvolvimento da doença. No entanto, não restam dúvidas de que os alelos da apoE são fatores importantes que, de acordo com sua variação, têm o efeito de agonistas ou antagonistas no processo de instauração da DA.³⁰

Cabe lembrar que a camada dupla de fosfolípidos que compõe a membrana neuronal regula a fluidez, influencia o número e a afinidade dos receptores nela ligados e modula os processos de transdução de sinais. Os fosfolípidos são os principais componentes da membrana neuronal e servem como substrato para a síntese de mediadores intra e extracelulares, aumentando, assim, sua relevância para a neurotransmissão.³¹

A hipótese do colesterol, baseada principalmente em estudos *in vitro* e *in vivo*, sugere que o aumento dos níveis de colesterol altera a produção do peptídeo β -amilóide.

Alguns estudos confirmam esta relação, ressaltando o efeito positivo das estatinas ao impedir a evolução da doença nos pacientes que as utilizavam.³⁵ Estas conclusões têm sido interpretadas em conjunto, para indicar que, ao agir através de um mecanismo dependente do colesterol, as estatinas podem reduzir a produção do peptídeo β -amilóide e, conseqüentemente a diminuição do risco de desenvolver a DA.^{36 37} Alguns ensaios clínicos chegam a relatar uma redução de até 70% no risco de doenças demenciais.^{8; 38}

Estudos recentes demonstram ainda a possibilidade de existir uma relação do uso de estatinas e diminuição da velocidade de redução dos telômeros. Estes permitem a integridade dos cromossomos durante a divisão celular, e a enzima que adiciona uma repetição de DNA nestes e, desse modo, restaura a capacidade de multiplicação celular, retardando o envelhecimento dos tecidos é a telomerase.³⁹ De modo geral, os telômeros encurtam com cada divisão celular, até que ficam muito curtos e podem desencadear danos no DNA, tal fato que leva a senescência celular. No entanto, os telômeros podem permanecer geneticamente estáveis se o sistema de manutenção dos telômeros, abrangendo a telomerase estiver em pleno funcionamento. Teoricamente é como se a estatina apresentasse o efeito pleiotrópico de manter níveis elevados de telomerase circulante reduzindo a velocidade de progressão da senescência celular. Tal fato que também remete para a possibilidade de efeitos positivos para uso de estatinas em paciente com déficit cognitivo e doenças demenciais.^{40; 41}

Porém, não são todos os estudos que confirmam os efeitos benéficos das estatinas com relação aos déficits cognitivos, não demonstrando relação e/ou alteração no nível de peptídeo β -amilóide.^{42; 43} Além de não conseguir encontrar relação dos níveis plasmáticos de lipídios ou tratamento de redução destes com a melhora dos níveis de memória cognitiva, viso espacial e linguagem.^{12; 36} Inclusive alguns relatos tem mostrado que as estatinas podem estar associadas com declínio da função cognitiva.^{6; 8}

Tais controvérsias demonstram a necessidade da realização de estudos mais específicos, os quais possam contornar possíveis erros de interpretação cometidos em outras análises, além de maior conhecimento sobre os fatores de risco que possam estar associados e um maior aprofundamento sobre os mecanismos de ação das estatinas sobre outras enfermidades. E assim, confirmar ou não os benefícios potenciais das estatinas com relação às doenças demenciais.

4. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DOS DISTÚRBIOS COGNITIVOS

Algo de suma importância para avaliação de determinadas variáveis, as quais se procura estudar, é a escolha de instrumentos e/ou métodos que possam quantificá-las da melhor maneira possível, não perdendo sua eficácia em detectar o que se procura quando aplicada por diferentes avaliadores.

4.1. O MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

O MEEM, elaborado por Folstein et al (1975), é um dos testes mais empregados e mais estudados em todo o mundo. Usado isoladamente ou incorporado a instrumentos mais amplos, permite a avaliação da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais.⁴⁴ Ele consiste de cinco sessões que avaliam orientação; memória episódica, imediata e tardia; cálculo/memória de trabalho; habilidade visuo-espacial e linguagem. O teste não é controlado pelo tempo de duração e o escore máximo é de 30 pontos, sendo pontuadas as respostas corretas; a incapacidade de responder a um item é considerada como erro e não pontuada.⁴⁵ Algo importante é não deixar de considerar a escolaridade do paciente que está sendo submetido ao exame. Uma vez que pacientes com escolaridade reduzida tendem a apresentar uma menor pontuação no teste.

4.2. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

A depressão é uma das comorbidades que está bastante presente na população idosa. E para sua avaliação uma das medidas que é bastante utilizada tanto na pesquisa quanto na clínica é o Inventário de depressão de Beck. Ele que consiste basicamente de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referem-se a tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto depreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. E de acordo com a pontuação obtida com o somatório dos itens, se gradua em ausência de depressão, depressão leve, moderada ou grave.⁴⁶

4.3 ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

O sono, assim como outras necessidades básicas do organismo, se faz necessário para a manutenção da homeostase corporal. Sendo assim, necessário para que se possa manter o estado de alerta, consolidação da memória, realizar as atividades diárias e manter a capacidade cognitiva em perfeito estado. Portanto, má qualidade de sono está associada a diferentes doenças como Síndrome da Apneia Obstrutiva do sono, além de aumento de risco de doenças cardiovasculares e déficit cognitivo.⁴⁷ A escala de Epworth foi desenvolvida em 1991 por um médico australiano, Dr. John W. Murray. O seu intuito é de quantificar a propensão para adormecer durante 8 situações rotineiras. As respostas atingem valores máximos de 24 e mínimos de 0 pontos, sendo 10 o divisor da normalidade.⁴⁸

5. JUSTIFICATIVA

As doenças demenciais apresentam grande prevalência na população senil em todo o mundo. Porém, algo que chama a atenção é o fato da frequência dessas doenças virem crescendo assustadoramente na população pré-senil. Associado a isso, tem-se o fato de, nessa população, sintomas depressivos são muito frequentes, comprometendo de sobremaneira sua qualidade de vida, consistindo também em fator de risco para processos demenciais.

As demências, de modo geral, possuem início insidioso e deterioração progressiva, e com o passar do tempo irreversível, com sintomas neurológicos, deterioração corporal e outras patologias associadas. Por esse motivo, ocorrem consequências na autonomia, no desempenho social e/ou profissional do indivíduo.

Conhecer melhor essas patologias, buscando novas formas de tratamento, embora que não curativas, mas que reduzam a velocidade de progressão da doença, podendo desse modo, promover melhores condições de vida para o indivíduo acometido, aparece como algo de suma importância.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Avaliar a relação entre uso de estatinas e declínio cognitivo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Classificar os pacientes entrevistados quanto a presença ou não de declínio cognitivo;
- Avaliar a presença de características sócio-demográficas, características associadas à saúde, fatores de risco cardiovascular, sintomas depressivos e transtorno do sono e sua relação com o déficit cognitivo.

7. METODOLOGIA

7.1. DESENHO DO ESTUDO

Estudo analítico observacional do tipo corte transversal.

7.2. LOCAL DE ESTUDO

Realizado nos ambulatórios clínicos do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), campus de Campina Grande, na Paraíba. Tais ambulatórios são referência para o atendimento de pacientes da rede do Sistema Único de Saúde (SUS) na macrorregião liderada por Campina Grande.

7.3. PERÍODO DE ESTUDO

A coleta dos dados foi realizada no período compreendido entre os meses de julho e setembro de 2016.

7.4. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes em acompanhamento nos ambulatórios clínicos do HUAC, com idade maior ou igual a 55 anos.

7.5. AMOSTRA

Foram selecionados os pacientes que aceitaram participar do estudo. Todos foram submetidos à aplicação do questionário e avaliados de acordo com a utilização ou não de estatinas e através de escalas e testes específicos: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Inventário de Depressão de Beck (IDB) e Escala de Sono de Epworth.

7.5.1 Cálculo / Seleção da amostra

A definição do tamanho da amostra foi realizada a partir do *software* OpenEpi, versão 3. O cálculo do tamanho da amostra para amostragem aleatória simples considerando como parâmetros um valor da distribuição normal padrão $Z = 1,96$

correspondendo ao nível de confiança desejado de 95%, uma prevalência esperada de 5% e um limite de confiança absoluto de 5%, resultou em tamanho da amostra de 384 pessoas.

7.6 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

7.6.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com mais de 55 anos em tratamento ou não com estatinas.
- Aqueles que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), (APÊNDICE 1), conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

7.6.2 Critérios de Exclusão

- Estado demencial avançado que não permitia responder aos questionamentos;
- Incapacidade de fornecer o consentimento informado;
- Paciente que pela anamnese era sugestivo de demência por causas tóxico-metabólicas;
- Paciente com história de quadro demenciais secundário por história de tumor cerebral.

7.7 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

7.7.1 Variável primária

Déficit Cognitivo - variável categórica dicotômica (sim/não). Avaliada a partir de questionário específico para identificação de sua presença, o MEEM ajustado com a escolaridade.

7.7.2 Variáveis secundárias

Uso de estatinas. Variável categórica dicotômica (sim/não).

Depressão - variável categórica dicotômica, avaliada pelo IDB, um conjunto de 21 perguntas com intuito de caracterizar a presença depressão a partir de um ponto de corte de 10 pontos.

Nível sanguíneo de colesterol total - variável categórica dicotômica, avaliada pelo ponto de corte de 200mg/dl no nível sérico para avaliar hipercolesterolemia e obtida a partir de exames recentes trazidos pelos pacientes.

Escala de sono de Epworth- variável categórica dicotômica. Avalia a presença ou não de sonolência excessiva.

7.7.3 Dados complementares

Idade: variável quantitativa discreta expressa em anos completos conforme documento de identificação; gênero: variável qualitativa dicotômica (masculino/feminino); profissão: variável qualitativa nominal; anos de estudo: variável quantitativa discreta; história familiar para epilepsia, convulsão, acidente vascular cerebral (AVC), demência e enxaqueca: variáveis qualitativas dicotômicas (sim/não); uso de antihipertensivos, sedativos e antidepressivos: variáveis qualitativas dicotômicas (sim/não); prática de exercícios físicos regulares, tabagismo e etilismo: variáveis qualitativas dicotômicas (sim/não); HDL, Índice de Massa Corpórea (IMC) e pressão arterial sistólica: variáveis quantitativas contínuas.

7.7.4 Desfechos primários

- Déficit cognitivo reduzido nos utilizadores de estatina;
- Associação da depressão com o aumento do déficit cognitivo;
- Associação dos níveis de colesterol com o aumento do déficit cognitivo.

7.7.5 Desfechos secundários

- Redução do déficit cognitivo nos pacientes que praticam exercícios físicos regulares,

7.8. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO

Foi excluído do estudo aquele paciente que se recusou a permanecer no mesmo, ainda que tenha inicialmente concordado e assinado o TCLE.

7.9. COLETA DE DADOS

7.9.1. Instrumento de coleta de dados

Os dados foram obtidos através de questionário padronizado feita pelos próprios pesquisadores aos pacientes (APÊNDICE 2). Coube aos pesquisadores avaliar a veracidade das informações coletadas e o preenchimento adequado desses questionários.

7.9.2 Processamento e análise dos dados

Os questionários foram aplicados e preenchidos pelos pesquisadores. Para facilitar a organização dos dados, a partir de cada questionário foi formulado com um registro composto por 9 dígitos de letras e algarismos arábicos com o seguinte padrão: os 3 primeiros dígitos serão letras (A/B/C) representando cada pesquisador previamente selecionado; os 4 dígitos seguintes são números arábicos correspondendo ao dia e mês da coleta, respectivamente; e os últimos 2 dígitos são também números indicando a ordem da aplicação dos questionários.

Os questionários ficarão devidamente armazenados em pastas de arquivos específicas, tanto antes quanto depois da análise, sob responsabilidade dos pesquisadores. Além disso, serão criadas cópias para serem compartilhadas em um serviço de armazenamento de arquivos virtuais, disponíveis apenas para os membros da pesquisa.

Após a verificação da legibilidade, da integralidade e da qualidade das informações obtidas, os dados foram analisados estatisticamente através do *software IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 21. Foi utilizado o teste χ^2 de associação, considerando-se o nível de significância de 5%. Para determinação da força da associação, calculou-se a *Odds Ratio* (OR), o Risco Relativo (RR) e os seus intervalos de confiança a 95% (IC95%). A partir de então, diante do desfecho primário proposto utilizou-se a regressão logística, para identificar os possíveis fatores de risco associados ao declínio cognitivo.

7.10. ASPECTOS ÉTICOS

Foram obedecidas as orientações inerentes ao protocolo de pesquisa contido na resolução nº 466/12 CNS. O número de Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

(CAAE) foi 54225515.3.0000.5182. Cada participante era informado sobre o intuito da pesquisa, como ela seria realizada, qual a participação direta e indireta do paciente nesse contexto e quais as possíveis implicações envolvidas – riscos e benefícios. Após esse procedimento o paciente era solicitado a ler e assinar o TCLE em duas vias, sendo que uma via ficaria com o pesquisador e a outra garantida a entrega ao paciente. Cabia ao pesquisador esclarecer a não obrigatoriedade dos pacientes a participar ou a responder qualquer pergunta e assegurar a confidencialidade das informações, ressaltando que os mesmos teriam sua identidade protegida e não identificada.

São riscos pertinentes ao desenvolvimento deste estudo a possibilidade de sofrimento psicoemocional, constrangimento e estresse emocional advindos da intimidação que possa ser causada pelo questionário.

São aspectos benéficos a possibilidade de identificação dos prováveis fatores de risco associados ao declínio cognitivo em pacientes que utilizam estatinas e a possibilidade de obter novas informações que contribuam de forma positiva para a intervenção precoce em muitos pacientes. Podendo assim, garantir melhor qualidade de vida a muitos pacientes.

7.10.1 Conflito de Interesses

Declara-se que nenhum dos participantes da pesquisa possui conflito de interesses.

8. RESULTADOS

Foram entrevistados 250 pacientes de ambos os sexos, sendo 162 (64,2%) do sexo feminino. A média de idade foi de 66 ± 8 anos, sendo a mínima de 55 e a máxima de 91 anos.

Entre as características sócio-demográficas constatou-se uma predominância de faixa etária entre 65 e 79 anos, com 134 indivíduos (53,6%). Declararam a cor de pele como branca um total de 129 indivíduos (51,6%). Um baixo nível de escolaridade é visível com uma proporção de 64% da amostra com menos de oito anos de estudo.

Com relação à atividade profissional foram observados 79 (31,6%) agricultores, 64 (25,6%) em atividades domésticas, 17 (6,8%) vendedores, 12 (4,8%) professores, 10 (4%) auxiliares de serviços gerais, 6 motoristas (2,4%) e o restante de 62 (24,8%) distribuídos em outras profissões.

Observou-se, que da amostra, 163 dos entrevistados apresentaram pontuação no MEEM abaixo da normalidade, quando ajustado ao nível de escolaridade, correspondendo a uma prevalência de 65,2 % para déficit cognitivo na amostra.

A análise da associação entre déficit cognitivo e as variáveis sócio-demográficas, demonstrou um risco aumentado para as seguintes variáveis: gênero feminino (OR=1,8; IC95%=1,1-3,24) e escolaridade menor que 8 anos (OR=2,1; IC95%=1,23-3,6). Não houve associação entre déficit cognitivo e a idade (Tabela 2).

Tabela 2. Características sócio-demográficas e relação com déficit cognitivo.

Variáveis Sócio-demográficas	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC 95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
Gênero n(%)					
Feminino	48(29)	114 (70,4)	0,020	1,8(1,1-3,24)	1,2(1,02-1,56)
Masculino	39 (44)	49 (55,7)		1	1
Idade n(%)					
≤75	78 (37)	133 (63)		1	1
>75	9 (23,1)	30 (76,9)	0,13	1,95(0,88-4,3)	1,2(0,99-1,49)
Escolaridade (anos) n(%)					
0 a 7 anos	45 (28)	113(71,5)	0,009	2,1(1,23-3,6)	1,3(1,06-1,62)
8 ou mais	42 (45,7)	50 (54,3)		1	1

Teste χ^2

O uso de estatina foi relatado por 112 dos entrevistados (44,8%) e destes 71% apresentavam déficit cognitivo. Avaliando-se o uso de estatinas e o tempo de uso com a presença de déficit cognitivo não foi observado nenhuma associação com significado estatístico. (Tabela 3).

Tabela 3. Uso de estatinas e relação com déficit cognitivo.

Estatinas	Déficit Cognitivo		Valor de P	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
Uso de Estatinas					
Não	55 (63,2%)	83 (50,9%)		1	1
Sim	32 (36,8%)	80 (49,1%)	0,06	1,65(0,97-2,82)	1,18(0,99-1,42)
Tempo de uso de estatinas (anos)					
< 2	60 (38,0%)	98 (62,0%)		1	1
≥ 2	27 (29,3%)	65 (70,7%)	0,16	1,4(0,84-2,55)	1,1(0,95-1,36)

Teste χ^2

Quando analisadas as características associadas à saúde (Tabela 4) e os testes de Epworth e Beck (Tabela 5), observa-se que depressão apresentou como fator de risco para o déficit cognitivo (OR=1,9; IC95%=1,0-3,6).

Avaliando as variáveis relacionadas aos fatores de risco de cardiovascular, observou-se que apenas a variável exercício físico esteve relacionada a declínio cognitivo, demonstrando que a prática regular de exercícios teve um RR = 0,68 para déficit cognitivo, apresentando-se como fator de proteção (OR=0,36; IC95%=0,21-0,64) (Tabela 6).

Após a análise de regressão logística múltipla hierarquizada, persistiram significativamente associadas ao déficit cognitivo no modelo final as seguintes variáveis: gênero (OR=2,455; IC95%=1,245-4,840), escolaridade (anos) (OR=1,933; IC95%=1,040-3,593), exercício físico regular (OR=2,221; IC95%=1,174-4,202). Sendo as variáveis gênero feminino e escolaridade menor que 8 anos relacionadas a um risco aumentado e exercício físico como fator protetor para deficit cognitivo. O R^2 Nagelkerke indicou que o modelo foi responsável por 21,1% da variância total.

Tabela 4. Características associadas à saúde e relação com déficit cognitivo.

Variáveis	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
História Familiar de AVC					
Não	41 (47,1%)	84 (51,5%)		1	1
Sim	46 (52,9%)	79 (48,5%)	0,50	0,83(0,49-1,41)	0,94(0,78-1,12)
História Familiar de demência					
Não	57 (33,9%)	111 (66,1%)		1	1
Sim	30 (36,6%)	52 (63,4%)	0,67	0,89(0,51-1,54)	0,95(0,78-1,11)
História Familiar de epilepsia					
Não	74 (85,1%)	139 (85,3%)		1	1
Sim	13 (14,9%)	24 (14,7%)	0,96	0,98(0,47-2,04)	0,99(0,76-1,28)
Antecedente pessoal de convulsão					
Não	80 (92,0%)	152 (93,3%)		1	1
Sim	7 (8,0%)	11 (6,7%)	0,70	0,82(0,3-2,21)	0,93(0,63-1,36)
Enxaqueca					
Não	52 (59,8%)	107 (65,6%)		1	1
Sim	35 (40,2%)	56 (34,4%)	0,35	0,77(0,45-1,33)	0,91(0,75-1,11)
Uso de Antihiper-tensivo					
Não	42 (48,3%)	58 (35,6%)		1	1
Sim	45 (51,7%)	105 (64,4%)	0,051	1,68(0,99-2,86)	1,20(0,99-1,46)

 Teste χ^2

Variáveis	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Sim	Não			
Uso de antidepressivo/sedativo					
Não	73 (83,9%)	129 (79,1%)		1	1
Sim	14 (16,1%)	34 (20,9%)	0,362	1,37(0,69-2,72)	1,10(0,89-1,36)
Alcoolismo					
Não	81 (35,1%)	150 (64,9%)		1	1
Sim	6 (31,6%)	13(68,4%)	0,759	1,17(0,42-3,19)	1,05(0,76-1,45)
Teste χ^2					

Tabela 5. Escalas de sonolência e depressão e relação com déficit cognitivo.

Escalas	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
Epworth					
Nenhuma	80 (35,1%)	148(64,9%)		1	1
Sonolência excessiva	7 (31,8%)	15 (68,2%)	0,758	1,15(0,45-2,95)	1,05(0,77-1,41)
Beck					
Sem depressão	71 (38,4%)	114 (61,6%)		1	1
Depressão	16 (24,6%)	49 (75,4%)	0,045	1,9(1-3,60)	1,22(1,02-1,46)
Teste χ^2					

Tabela 6. Fatores de risco cardiovascular e relação com déficit cognitivo.

Variáveis	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
Colesterol					
Total					
Não desejável	51(34,9%)	95(65,1%)	0,95	0,98(0,59-1,67)	0,99(0,82-1,72)
Desejável	36 (34,6%)	68(65,4%)		1	1
HDL					
Não desejável	79(33,5%)	157(66,5%)	0,071	2,64(0,88-7,90)	1,55(0,89-2,86)
Desejável	8(57,1%)	6 (42,9%)		1	1
IMC					
<25	31 (31,0%)	69 (69,0%)		1	1
≥25	56 (37,3%)	94 (62,7%)	0,303	0,75(0,49-1,29)	0,90(0,75-1,08)
PAS (mmHg)					
< 140	60 (38,0%)	98 (62,0%)		1	1
≥ 140	27 (29,3%)	65 (70,7%)	0,167	1,47(0,849-2,56)	1,13(0,95-1,36)
Tabagismo					
Não	78 (89,7%)	133 (63,0%)	1,955	1	1
Sim	9 (23,1%)	30 (18,4%)	0,094	1,95(0,88-4,33)	1,22(0,99-1,49)
Diabetes Mellitus					
Não	61 (36,1%)	108 (63,9%)		1	1
Sim	26 (32,1%)	55 (67,9%)	0,535	1,19(0,68-2,09)	1,06(0,88-1,28)
Exercício físico regular					
Não	47 (54,0%)	124 (76,1%)		1	1
Sim	40 (46,0%)	39 (23,9%)	0,000	0,36(0,21-0,64)	0,68(0,53-0,86)

 Teste χ^2

Tabela 7. Tabela de análise de regressão logística múltipla

Variáveis	B	Wald	P	Exp (B)	IC 95%
Gênero	,898	6,722	0,010	2,455	1,245-4,840
Escolaridade (anos)	,659	4,349	0,037	1,933	1,040-3,593
Exercício físico regular	,798	6,017	0,014	2,221	1,174-4,202

 Teste χ^2

9. DISCUSSÃO

A prevalência de déficit cognitivo, encontrada pelo MEEM ajustado à escolaridade, foi de 65,2%. Número bastante elevado quando se compara com a prevalência nacional de 7,1% ou então em outros continentes como Europa 9,4% e América do Norte 6,4%.⁴⁹ Tal fato que pode ser explicado pelo baixo nível de escolaridade da população estudada, na qual 64% possui menos de 4 anos de estudo, o que leva a pontuações mais baixas no MEEM, como demonstrado por Bertolucci et al.⁵⁰ Além disso, apenas foi usado um instrumento para avaliação porém, Nitrini et. al. sugere a utilização de algum outro para confirmação de perda cognitiva em indivíduos com escores abaixo de: analfabetos (20); 1-4 anos de estudo (25), 4- 8 anos (26,5), 9 -11 anos (28).⁵¹

A análise da variável gênero mostra predomínio de casos de déficit cognitivo associada ao sexo feminino. Estudos anteriores corroboram essa tendência. E uma explicação está relacionada a maior expectativa de vida e escolaridade mais baixa, porém a hipótese mais consistente é de que o declínio nos níveis hormonais após a menopausa possa contribuir para o risco aumentado de déficit cognitivo entre as mulheres.⁵²

O déficit cognitivo é umas das manifestações mais precoces de doenças demenciais. E quando se refere a Doença de Alzheimer, observa-se que esta afeta aproximadamente 10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima de 80 anos. O que torna perceptível sua relação de prevalência crescente com a idade.⁵³ Porém, com relação a característica sócio-demográfica de idade/faixa etária não foi encontrada relação estatística. Fato que pode ser explicado pela idade de corte utilizada, a qual foi de 55 anos para participação no estudo, diferentemente da maioria dos outros estudos os quais utilizam amostras com idades mais elevadas.

Não foi encontrada associação entre o uso de estatinas e declínio cognitivo no presente estudo. Revisão sistemática recente da Cochrane, baseada em dois largos ensaios clínicos randomizados: *The Heart Protection Study (HPS)* e o *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*¹⁴ também não evidenciaram associação entre o uso de estatinas e prevenção de demência. Porém há uma crítica de que esses estudos inicialmente não tinham a finalidade dessa avaliação, dessa forma a amostra não foi selecionada e participaram pessoas com doença cerebrovascular avançada e até mesmo com DA. Estudos observacionais prévios mostram resultados divididos. Diferente dos nossos

achados, um estudo canadense e o estudo Rotterdam encontraram associação entre o uso de medicações hipolipemiantes e um baixo risco de demência.⁵⁴ Algo que se tem colocado muito em questão é a possibilidade de ser necessário muitos anos de uso de estatina ou então um início de muitos anos antes do aparecimento de qualquer déficit cognitivo¹¹, porém ainda não possui provas significativas e é algo que não pode ser respondido por um estudo transversal como este.

Dentre as características associadas à saúde não foi encontrado relação estatística com déficit cognitivo, porém vale ressaltar que a maioria dos entrevistados com história familiar positiva para demência, usuários de anti-hipertensivos e alcoolistas apresentaram déficit cognitivo. Essa área de fatores de risco genéticos é atualmente um caminho. Pesquisadores concordam que a APOE4 é um gene de suscetibilidade para o declínio cognitivo e para a DA mas que, embora importante, não é necessário nem suficiente para causar tais problemas.⁵⁵ Não sendo finalidade, não foi feita avaliação genética dos participantes.

Estudos encontraram associação entre hipertensão e piora da função cognitiva, explicando que a hipertensão arterial pode prejudicar a perfusão cerebral e provocar morte celular e atrofia cerebral. Mas outros encontraram a hipertensão associada à melhor função cognitiva pelo fato de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral. É perceptível que o tema ainda necessita de mais pesquisas.²⁴ Relação semelhante foi encontrada com a ingestão moderada de álcool, que pelo fato de também aumentar o fluxo sanguíneo cerebral parece ter efeito protetor no tocante ao déficit cognitivo.⁵⁶ Todavia essa análise deve ser mais cuidadosa devido a relação risco benefício.

Uma das causas mais importante para sofrimento emocional e piora da qualidade de vida em idosos é a depressão. Uma vez que, devido à redução de perspectivas sociais; declínio da saúde; perdas frequentes; alterações biológicas, vasculares, estruturais e funcionais, essa população é mais propensa à depressão. E esta, nos idosos, ocorre, com frequência, acompanhada por déficits cognitivos, o que faz supor que há uma forte associação entre estas condições.⁵⁷ A variável depressão apresentou-se como fator de risco para déficit cognitivo, apesar de não permanecer com significância estatística após a regressão logística. O sono é de suma importância para as funções cognitivas, e sabendo

que nos idosos existe uma tendência a um maior número de interrupções e a uma discreta diminuição da profundidade do sono.⁵⁸ Porém, não foi encontrada nenhuma relação.

Com relação as variáveis relacionada a risco cardiovascular apenas a prática de exercício físico apresentou relação estatística, revelando-se como fator protetivo. Há um número grande de idosos sedentários no país, o que é corroborado com os achados da amostra, na qual 68,4 % dos entrevistados não praticavam exercícios físicos regularmente. Tal fato que revela a necessidade de se investir de maneira efetiva em programas, destacando-se a importância das atividades físicas, pois estas, mesmo se iniciadas após os 65 anos, trazem benefícios, tais como: maior longevidade; melhora da capacidade fisiológica de portadores de doenças crônicas; redução do número de medicamentos prescritos; prevenção do declínio cognitivo; manutenção do status funcional mais elevado; redução da frequência de quedas e incidência de fraturas; benefícios psicológicos, como a melhora da autoestima.⁵⁹

Algo que merece ser comentado é que na amostra em estudo, 60% apresentavam sobrepeso, 58,4% hipercolesterolemia e 94% níveis de HDL não ideal. O que é preocupante, pois estudos mostram que as doenças cardiovasculares aparecem nas primeiras posições com relação a causa de morte entre os idosos brasileiros. A mortalidade por essa causa pode ser devida, pelo menos em parte, à presença de fatores de riscos modificáveis como, obesidade, dislipidemia e controle inadequado da hipertensão e do diabetes.^{60; 61}

10. CONCLUSÃO

Verificou-se que o gênero feminino, baixa escolaridade (menor que 8 anos de estudo) e depressão se mostraram como fatores de risco para declínio cognitivo, enquanto que a prática de exercício físico se mostrou como fator de proteção. Porém, após regressão logística múltipla hierarquizada, depressão não permaneceu associada.

O uso de estatinas não mostrou associação com declínio cognitivo, não fornecendo suporte para a hipótese do seu efeito protetivo.

Devido à discordância encontrada na literatura sobre o tema, torna-se imprescindível a realização de estudos do tipo longitudinal para o entendimento da real natureza da associação entre o uso de estatinas e declínio cognitivo.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

- ¹ CAETANO, J. A. et al. Descrição dos fatores de risco para alterações cardiovasculares em um grupo de idosos. **Texto Contexto Enferm**, v. 17, n. 2, p. 327-35, 2008.
- ² STELLA, F. et al. Depressão no idoso: diagnóstico, tratamento e benefícios da atividade física. **Motriz**, v. 8, n. 3, p. 91-98, 2002.
- ³ VITORELI, E.; PESSINI, S.; SILVA, M. J. P. D. A auto-estima de idosos e as doenças crônico-degenerativas. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 2, n. 1, 2006. ISSN 2317-6695.
- ⁴ CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 425, 2007. ISSN 0100-4042.
- ⁵ HAJJAR, I. et al. The impact of the use of statins on the prevalence of dementia and the progression of cognitive impairment. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 57, n. 7, p. M414-M418, 2002. ISSN 1079-5006.
- ⁶ CHATTERJEE, S. et al. Statins and cognitive function: an updated review. **Current cardiology reports**, v. 17, n. 2, p. 1-8, 2015. ISSN 1523-3782.
- ⁷ SOLOMON, A. et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. **Neurobiology of aging**, v. 30, n. 6, p. 1006-1009, 2009. ISSN 0197-4580.
- ⁸ JICK, H. et al. Statins and the risk of dementia. **The Lancet**, v. 356, n. 9242, p. 1627-1631, 2000. ISSN 0140-6736.
- ⁹ SONG, Y. et al. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Geriatrics & gerontology international**, v. 13, n. 4, p. 817-824, 2013. ISSN 1447-0594.
- ¹⁰ SWIGER, K. J. et al. **Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short-and long-term cognitive effects**. Mayo Clinic Proceedings: Elsevier, 2013. 1213-1221 p.

¹ De acordo com o Estilo Vancouver.

- 11 ZANDI, P. P. et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease?: The Cache County Study. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 2, p. 217-224, 2005. ISSN 0003-990X.
- 12 ZHOU, B.; TERAMUKAI, S.; FUKUSHIMA, M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 23, n. 3, p. 194-201, 2007. ISSN 1421-9824.
- 13 DE FREITAS, M. V. et al. Influence of the use of statin on the stability of erythrocyte membranes in multiple sclerosis. **Journal of Membrane Biology**, v. 233, n. 1-3, p. 127-134, 2010. ISSN 0022-2631.
- 14 POWER, M. C. et al. Statins, cognition, and dementia [mdash] systematic review and methodological commentary. **Nature Reviews Neurology**, v. 11, n. 4, p. 220-229, 2015. ISSN 1759-4758.
- 15 **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Sinopse do Senso Demográfico de 2010. Rio de Janeiro, 2011. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. 2011.**
- 16 CLEUSA, P. F. Population ageing in Latin America: dementia and related disorders Envelhecimento populacional na América Latina: demência e transtornos relacionados. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, p. 371-372, 2012. ISSN 1516-4446.
- 17 RUIZ RAMOS, M. Análisis de las principales variables determinantes de la evolución de la mortalidad por demencias en Andalucía. **Revista Española de Salud Pública**, v. 86, p. 219-228, 2012. ISSN 1135-5727. Disponível em: <
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012003300002&nrm=iso>.
- 18 NAKAMURA, A. E. et al. Dementia underdiagnosis in Brazil. **The Lancet**, v. 385, n. 9966, p. 418-419, 2015. ISSN 0140-6736.
- 19 MACEDO MONTAÑO MARIA BEATRIZ, M.; RAMOS LUIZ, R. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 6, p. 912-917, 2005. ISSN 0034-8910.
- 20 GABRIEL DE DEUS, V. et al. A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 2, n. 4, p. 218-223, 2014. ISSN 2317-3084.

- 21 PAIVA, D. D. S. **Cognição e Envelhecimento: Estudo de Adaptação Transcultural e Validação do Six Item Cognitive Impairment Test (6CIT)**. APÓSTOLO, J. L. A.: Escola Superior de Enfermagem de Coimbra 2014.
- 22 ALVES, L.; SIMÕES, M. R.; MARTINS, C. Metodologias de estimação da Inteligência Pré-Mórbida na identificação do declínio cognitivo. **Avaliação Psicológica: Interamerican Journal of Psychological Assessment**, v. 13, n. 1, p. 37-46, 2014. ISSN 1677-0471.
- 23 SILVA, A. R. **Doenças crônicas não transmissíveis e sinais e sintomas de depressão e de declínio cognitivo em idosos na atenção primária à saúde**. SILVA FILHO, I. G. D.: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul ; Porto Alegre 2015.
- 24 PRISCILA MARTINS, F.; PATRICIA LEILA DOS, S. Fatores de risco e proteção associados ao declínio cognitivo no envelhecimento – revisão sistemática de literatura - doi: 10.5020/18061230.2012.p364. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 25, n. 3, p. 364-373, 2012. ISSN 1806-1222.
- 25 XAVIER, H. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013. ISSN 0066-782X.
- 26 FERNANDES, L. L. D. S. Determinação dos intervalos de referência para lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas no estado do Rio Grande do Norte. 2009. 100f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Mestrado. Universidade federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2009.
- 27 MELO, F. A. M. **Disfuncionalidade da lipoproteína de alta densidade e risco cardiometabólico–relação com outros biomarcadores**. 2014. Universidade de Coimbra
- 28 OLIVEIRA, S. G. D. Perfil lipídico, indicadores antropométricos de risco cardiovascular e razão TG/HDL-C de pacientes diabéticos com e sem uso de drogas hipolipemiantes. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 6, n. 36, 2012. ISSN 1981-9927.
- 29 BERVIAN, J. **Perfil lipídico de pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento de ST**. BODANESE, L. C.: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul ; Porto Alegre 2012.
- 30 OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, p. 26-33, 2004. ISSN 0101-6083. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100005&nrm=iso >.

- 31 SILVA, A. F. D.; GIRARDI, J. M.; RAPOSO, N. R. B. Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão. **HU rev**, v. 36, n. 3, 2010. ISSN 0103-3123.
- 32 MARTE, A. P.; SANTOS, R. D. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 252-257, 2007.
- 33 BONFIM, M. R. et al. Caracterização do tratamento medicamentoso com estatinas em unidade básica de saúde. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 46, n. 1, p. 47-55, 2013. ISSN 2176-7262.
- 34 REGI, D. P.; MIGUEL, A.; CASTRO, A. O Idoso Demenciado e seu Impacto na Saúde Pública: estamos preparados. **Metrocamp Pesquisa**, v. 1, n. 1, p. 18-36, 2007.
- 35 WOLOZIN, B. et al. Re-assessing the relationship between cholesterol, statins and Alzheimer's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 114, n. s185, p. 63-70, 2006. ISSN 1600-0404.
- 36 REITZ, C. et al. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. **Neurology**, v. 64, n. 8, p. 1378-1383, 2005. ISSN 0028-3878.
- 37 FRIEDHOFF, L. T. et al. Treatment with controlled-release lovastatin decreases serum concentrations of human β -amyloid ($A\beta$) peptide. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 4, n. 2, p. 127-130, 2001. ISSN 1461-1457.
- 38 WOLOZIN, B. et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. **Archives of neurology**, v. 57, n. 10, p. 1439-1443, 2000. ISSN 0003-9942.
- 39 AVERSI-FERREIRA, T. A.; RODRIGUES, H. G.; PAIVA, L. R. Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 5, n. 2, 2009. ISSN 2317-6695.
- 40 BOCCARDI, V. et al. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. **The FASEB Journal**, v. 27, n. 9, p. 3879-3885, 2013. ISSN 0892-6638.
- 41 SPARKS, D. L. et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. **Archives of Neurology**, v. 62, n. 5, p. 753-757, 2005. ISSN 0003-9942.

- 42 FASSBENDER, K. et al. Effects of statins on human cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. **Neurology**, v. 59, n. 8, p. 1257-1258, 2002. ISSN 0028-3878.
- 43 HÖGLUND, K. et al. Plasma levels of β -amyloid (1-40), β -amyloid (1-42), and total β -amyloid remain unaffected in adult patients with hypercholesterolemia after treatment with statins. **Archives of neurology**, v. 61, n. 3, p. 333-337, 2004. ISSN 0003-9942.
- 44 LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712-719, 2006. ISSN 0034-8910.
- 45 LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P.; RIBEIRO, P. C. C. Confiabilidade teste-reteste do Mini-Exame do Estado Mental em uma população idosa assistida em uma unidade ambulatorial de saúde. **Rev Bras Geriatr Gerontol**, v. 11, n. 1, p. 7-16, 2008.
- 46 GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev Psiq Clin**, v. 25, n. 5, p. 245-50, 1998.
- 47 BOARI, L. et al. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 70, n. 6, p. 752-6, 2004.
- 48 JOHNS, M. W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. **Chest**, v. 103, n. 1, p. 30-36, 1993. ISSN 0012-3692.
- 49 LOPES, M. A.; BOTTINO, C. M. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo: análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. **Arq neuropsiquiatr**, v. 60, n. 1, p. 61-9, 2002.
- 50 BERTOLUCCI, P. H. et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq. Neuropsiquiatr**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994. ISSN 0004-282X.
- 51 NITRINI, R. et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional. **Arq neuropsiquiatr**, v. 63, n. 3-A, p. 720-727, 2005.
- 52 MILLER, K. J. et al. Mood symptoms and cognitive performance in women estrogen users and nonusers and men. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50, n. 11, p. 1826-1830, 2002. ISSN 1532-5415.

- 53 SERENIKI, A.; VITAL, M. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul**, v. 30, n. 1 supl 0, 2008.
- 54 BETTERMANN, K. et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. **Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases**, v. 21, n. 6, p. 436-444, 2012. ISSN 1052-3057.
- 55 OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 26-33, 2004. ISSN 0101-6083.
- 56 ANTTILA, T. et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. **Bmj**, v. 329, n. 7465, p. 539, 2004. ISSN 0959-8138.
- 57 ÁVILA, R.; DE CAMPOS BOTTINO, C. M. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva Cognitive changes update among elderly with depressive syndrome. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 28, n. 4, p. 316-20, 2006.
- 58 XAVIER, F. M. et al. Episódio depressivo maior, prevalência e impacto sobre qualidade de vida, sono e cognição em octogenários. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 2, p. 62-70, 2001. ISSN 1516-4446.
- 59 CHAIMOWICZ, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. **Rev saúde pública**, v. 31, n. 2, p. 184-200, 1997.
- 60 MALTA, D. C. et al. A construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do Sistema Único de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, n. 3, p. 47-65, 2006. ISSN 1679-4974.
- 61 CAMARANO, A. A. Envelhecimento da população brasileira: problema para quem. **Salvador: Bahia Análise e Dados**, v. 10, n. 4, p. 36-48, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(De acordo com os critérios da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde)

Caro(a) senhor(a), você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa:

“ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE O USO DE ESTATINAS E DECLÍNIO COGNITIVO”

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS

O principal motivador que nos leva a estudar essa temática é o fato do envelhecimento populacional estar sendo acompanhado de um aumento de doenças crônicas degenerativas, destacando-se as cardiovasculares, as demenciais como a doença de Alzheimer (DA) e ainda sintomas depressivos. É importante sabermos que um dos mais importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares é a elevada concentração de colesterol no sangue, cujo tratamento farmacológico atual preconizado se faz através da utilização de medicamentos denominados estatinas. Esse aumento no nível de colesterol também é fator de risco para a DA, desse modo, a utilização das estatinas, teoricamente, seria benéfica, uma vez que auxilia na redução da hipercolesterolemia. As estatinas colaboram com a diminuição de uma proteína chamada beta amiloide, considerada neurológica e justamente uma das causas da DA.

As demências de um modo geral possuem início insidioso e causam deterioração progressiva, que com o passar do tempo torna-se irreversível, causando sintomas neurológicos, deterioração corporal e comprometimento da autonomia do indivíduo. Diante do exposto, nosso objetivo é avaliar os fatores de risco para declínio cognitivo em pacientes que fazem tratamento com estatinas. Os pacientes selecionados serão submetidos à aplicação do questionário, avaliados de acordo com a utilização ou não de estatinas e quanto à presença de déficit cognitivo através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM); avaliação de sintomas depressivos através do Inventário de Depressão de Beck (IDB); qualidade do sono através da escala de Epworth e avaliação quanto aos fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO

O(A) senhor(a) será esclarecido(a) sobre a pesquisa sobre o que desejar. O(A) senhor(a) é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificada em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma via deste consentimento informado será arquivada no seu prontuário, assim como uma lhe **será garantida a entrega.**

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

PROCEDIMENTOS DETALHADOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA

A sua participação consistirá em responder perguntas de um roteiro de questionário aos pesquisadores do projeto. O tempo de duração da entrevista é em torno de trinta minutos. Posteriormente os dados obtidos serão transcritos e armazenados em arquivos digitais, acessados somente pelos pesquisadores do presente estudo.

Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/12.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS

A participação no estudo não acarretará custos para o(a) senhor(a). E o(a) senhor(a) poderá receber ressarcimento ou indenização, segundo as normas legais, para qualquer situação que se sinta lesado.

SOBRE DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA

Os resultados serão divulgados em artigos científicos e na dissertação de conclusão do curso.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE

Eu, _____ paciente matriculada com o registro, declaro que fui informada dos objetivos e finalidade da pesquisa "**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE O USO DE ESTATINAS E DECLÍNIO COGNITIVO**" de maneira detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e alterar a minha decisão, sem que isso venha a prejudicar meu atendimento no HUAC. O(A) pesquisador(a) _____ certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo pesquisador responsável. Em caso de dúvidas poderei chamar o pesquisador Dr. _____ no telefone (____) _____ ou contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro-CEP/HUAC- localizado na Rua Dr. Carlos Chagas, s/ nº, edifício do Hospital Universitário Alcides Carneiro, Bairro São José em Campina Grande, número (83) 2101-5545; ao Conselho Regional de Medicina da Paraíba e à Delegacia Regional de Campina Grande. Declaro ainda que concordei em seguir todas as orientações do pesquisador, concordei em participar desse estudo, recebi uma cópia deste TCLE e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Amélia Maria Luna de Souza

Tel: (83) 98861-6148

E-mail: ameliamed64@gmail.com

Jean Carlos dos Santos Monteiro

Tel: (83) 9622-1310

E-mail: jeanmed64@gmail.com

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

Tel: (83) 99132-3566

E-mail: nobrega74@yahoo.com.br

Campina Grande-PB, _____

APÊNDICE 2 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO - ESTUDO: ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE O USO DE ESTATINAS E DECLÍNIO COGNITIVO

1. DATA: ___/___/___ 2. SERVIÇO: _____

3. MÉDICO RESPONSÁVEL: Dr. Alexandre Magno da Nóbrega Marinho

4. NOME (PACIENTE): _____

5. DN: ___/___/___ 6. Idade (anos): ____ 7. PROFISSÃO: _____

DADOS CLÍNICOS:

8. Sexo: () Masculino () Feminino 9. IMC: _____ 10. Escolaridade (anos): _____ 11. História Familiar positiva para AVC: () Sim () Não; Demência: () Sim () Não

Epilepsia: () Sim () Não

12. História de Convulsão: () Sim () Não; Enxaqueca: () Sim () Não

13. Prática de exercício físico: () Sim () Não

14. História atual de Etilismo: () Sim () Não

15. Uso de Estatina: () Sim. Tempo de uso (anos): _____ () Não

16. Uso de drogas anti-hipertensivas: () Sim () Não.

17. Uso de drogas sedativas/ antidepressivas: () Sim () Não.

20. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR:

1. Raça: () Branca () Afro-Americano () Outros

2. Colesterol Total: _____ (mg/dl) 3. Colesterol HDL: _____ (mg/dl)

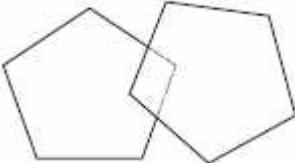
4. PAS: _____ (mmHg)

5. Diabetes? () Sim () Não 6. Tabagismo? () Sim () Não

21. ESCALA DE DEPRESSÃO DE BECK

1. () 0 () 1 () 2 () 3	8. () 0 () 1 () 2 () 3	15. () 0 () 1 () 2 () 3
2. () 0 () 1 () 2 () 3	9. () 0 () 1 () 2 () 3	16. () 0 () 1 () 2 () 3
3. () 0 () 1 () 2 () 3	10. () 0 () 1 () 2 () 3	17. () 0 () 1 () 2 () 3
4. () 0 () 1 () 2 () 3	11. () 0 () 1 () 2 () 3	18. () 0 () 1 () 2 () 3
5. () 0 () 1 () 2 () 3	12. () 0 () 1 () 2 () 3	19. () 0 () 1 () 2 () 3
6. () 0 () 1 () 2 () 3	13. () 0 () 1 () 2 () 3	20. () 0 () 1 () 2 () 3
7. () 0 () 1 () 2 () 3	14. () 0 () 1 () 2 () 3	21. () 0 () 1 () 2 () 3

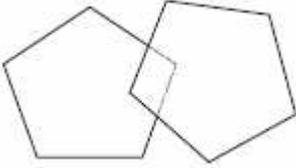
22. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

AVALIAÇÃO	NOTA	VALOR MÁXIMO
ORIENTAÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL		10
MEMÓRIA IMEDIATA (REGISTRO)		3
ATENÇÃO E CÁLCULO		5
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (LEMBRANÇAS)		3
LINGUAGEM		8
CAPACIDADE CONSTRUTIVA VISUAL 		1
TOTAL		

23. Escala de Epworth

Situações	Chance de cochilar – 0 a 3*
Sentado e lendo.	
Vendo televisão.	
Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro ou igreja.	
Como passageiro de carro, ônibus ou metrô (andando por uma hora sem parar).	
Deitado para descansar a tarde.	
Sentado e conversando com alguém.	
Sentado após uma refeição sem álcool.	
No carro parado por alguns minutos no durante trânsito.	
TOTAL**	

APÊNDICE 3 - MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

AVALIAÇÃO	NOTA	VALOR
ORIENTAÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL		
. Que dia é hoje? Em que mês estamos? Em que ano estamos? Em que dia da semana estamos? Qual a hora aproximada? (1 ponto para cada resposta correta).		5
. Em que local nós estamos? (Ex: consultório, enfermaria, andar). Qual é o nome deste lugar? (Ex: hospital). Em que cidade estamos? Em que estado estamos? Em que país estamos? (1 ponto para cada resposta correta).		5
MEMÓRIA IMEDIATA (REGISTRO)		
Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. (1 ponto para cada resposta correta). Use palavras não relacionadas: Vaso, carro, tijolo.		3
ATENÇÃO E CÁLCULO		
5 séries de subtrações de 7 (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). (1 ponto para cada resposta correta). Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente.		5
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (LEMBRANÇAS)		
Pergunte quais as três palavras que o sujeito acabara de repetir (1 ponto para cada palavra correta).		3
LINGUAGEM		
Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta (1 ponto para cada objeto).		2
Faça o paciente. Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá.		1
Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios: "Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa.		3
Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECHÉ OS OLHOS.		1
Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido).		1
Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero.		1
		
TOTAL		

APÊNDICE 4 - INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (IDB)

1	<p>0 Não me sinto triste</p> <p>1 Eu me sinto triste</p> <p>2 Estou sempre triste e não consigo sair disto</p> <p>3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar</p>	7	<p>0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo</p> <p>1 Estou decepcionado comigo mesmo</p> <p>2 Estou enojado de mim</p> <p>3 Eu me odeio</p>
2	<p>0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro</p> <p>1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro</p> <p>2 Acho que nada tenho a esperar</p> <p>3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar</p>	8	<p>0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros</p> <p>1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros</p> <p>2 Eu me culpo sempre por minhas falhas</p> <p>3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece</p>
3	<p>0 Não me sinto um fracasso</p> <p>1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum</p> <p>2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos</p> <p>3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso</p>	9	<p>0 Não tenho quaisquer ideias de me matar</p> <p>1 Tenho ideias de me matar, mas não as executaria</p> <p>2 Gostaria de me matar</p> <p>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade</p>
4	<p>0 Tenho tanto prazer em tudo como antes</p> <p>1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes</p> <p>2 Não encontro um prazer real em mais nada</p> <p>3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo</p>	10	<p>0 Não choro mais que o habitual</p> <p>1 Choro mais agora do que costumava</p> <p>2 Agora, choro o tempo todo</p> <p>3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queria</p>
5	<p>0 Não me sinto especialmente culpado</p> <p>1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo</p> <p>2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo</p> <p>3 Eu me sinto sempre culpado</p>	11	<p>0 Não sou mais irritado agora do que já fui</p> <p>1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava</p> <p>2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo</p> <p>3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar</p>
6	<p>0 Não acho que esteja sendo punido</p> <p>1 Acho que posso ser punido</p> <p>2 Creio que vou ser punido</p> <p>3 Acho que estou sendo punido</p>	12	<p>0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar</p> <p>2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas</p> <p>3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas</p>
13	<p>0 Tomo decisões tão bem quanto antes</p> <p>1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava</p> <p>2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes</p> <p>3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões</p>	18	<p>0 O meu apetite não está pior do que o habitual</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite</p>
14	<p>0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo</p> <p>3 Acredito que pareço feio</p>	19	<p>0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p>

<p>15</p>	<p>0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho</p>	<p>20</p>	<p>0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa</p>
<p>16</p>	<p>0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir</p>	<p>21</p>	<p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
<p>17</p>	<p>0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa</p>		



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

OK

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 11:10 horas do dia 07/11/2016 nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Análise entre o uso de estatinas e declínio cognitivo:
um estudo transversal

de autoria do(s) aluno(s):

Amélia Maria Leme de Souza Moura
Jean Carlos dos Santos Monteiro

sendo orientados por:

Dr Alexandre Magno da Nobrega Maranhão

E Co orientador:

—

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Celia Sueli de Souza Eufrazine
Saulo Rios Mariz

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Jean Carlos S Monteiro

passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 07/11/16.

Orientador

Maranhão

Titular 1

S. Eufrazine

Titular 2

Celia S. Eufrazine

Suplente

—