

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

*Alexandre Magno da Nóbrega Marinho<sup>1\*</sup>; Amélia Maria Luna de Souza Moura<sup>2</sup>; Jean Carlos dos Santos Monteiro<sup>2</sup>; Daniela Borges da Rocha Macêdo<sup>2</sup>; Izanny Theresa Galvão De Medeiros<sup>2</sup>.*

1. Professor Doutor em Neurologia. Unidade Acadêmica de Ciências Médicas (UAMED). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). \* Correspondência: Rua Adiel Valdivino, 102, Centenário, Campina Grande, PB, Brasil. Email: nobrega74@yahoo.com.

2. Graduados em Medicina (UAMED-CCBS-UFCG).

### RESUMO

Avaliar a relação entre uso de estatinas e declínio cognitivo (DC). Trata-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 e 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  $\chi^2$ , 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%). 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). 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.

**Descritores:** hipercolesterolemia; estatinas; declínio cognitivo.

## **ANALYSIS OF THE RELATION BETWEEN THE USE OF STATIN AND COGNITIVE DECREASE**

### **ABSTRACT**

To assess the association between the use of statins and cognitive decrease (CD). A cross-sectional analytical study was carried out in the outpatient of Alcides Carneiro University Hospital of Federal University of Campina Grande, campus of Campina Grande - PB, from July to September, 2016. The 250 patients selected answered a questionnaire, they were also assessed to whether or not using statin, and to the presence of CD through Mini Mental State Examination (MMSE). Other features related to health and cardiovascular risk were evaluated as potential risk factors for CD; depressive symptoms and sleep quality were investigated through Beck Depression Inventory (BDI) and Epworth scale, respectively. To the statistical analysis it was used the  $\chi^2$  test, considering the 5% level of significance. In order to determine the strength of association, the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI) were calculated. After hierarchical multiple logistic regression analysis, 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). In the present study, statins usage was not associated with CD. Longitudinal studies are required for a better understanding of the real nature of this association.

**Keywords:** Hypercholesterolemia; statins; cognitive decrease.

### **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.<sup>1</sup> 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 vida<sup>2</sup> nos mais diferentes aspectos, em associação é frequente a presença de sintomas depressivos.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

Dados epidemiológicos recentes têm mostrado que há uma associação de elevados níveis de Colesterol de 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<sup>5-6</sup>, ou seja, existem fortes evidências do fato de melhorar a capacidade cognitiva, além de desacelerar a progressão dos efeitos nocivos da demência.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup> Porém, alguns estudos concluíram que o uso de estatina não mostrou benefícios no risco de demência ou DA.<sup>9,11</sup>

Apesar das controvérsias dos resultados de várias pesquisas<sup>12</sup> a investigação das estatinas como potenciais novos agentes para o tratamento de outras doenças cerebrais, tais como esclerose múltipla<sup>13</sup> e depressão<sup>4,6</sup> 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.<sup>14</sup>

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo analítico observacional do tipo corte transversal. 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. A coleta dos dados foi realizada no período compreendido entre os meses de julho e setembro de 2016.

Foram incluídos pacientes de ambos os gêneros em acompanhamento nos ambulatórios clínicos do HUAC, com idade maior ou igual a 55 anos, em tratamento ou não com estatinas e que aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram excluídos aqueles com 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 ou com história de quadro demencial secundário a tumor cerebral.

Os dados foram obtidos através de questionário padronizado feita pelos próprios pesquisadores aos pacientes (Apêndice 1). Após verificação, os dados foram analisados estatisticamente através do *software IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 21. Foi utilizado o testes  $\chi^2$  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%). Utilizou-se regressão logística múltipla hierarquizada, para identificar os possíveis fatores de risco associados ao declínio cognitivo.

Em cumprimento das normas referentes à Resolução 466/12/CNS/MS, sobre pesquisas envolvendo seres humanos, o estudo foi realizado de acordo com as exigências do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUAC, protocolado sob o número CAE 54225515.3.0000.5182.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram entrevistados 250 pacientes de ambos os sexos, sendo 162 (64,2%) do sexo feminino. A média de idade foi de  $66 \pm 8$  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.

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. 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%.<sup>16</sup> 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.<sup>17</sup> Além disso, neste estudo apenas foi usado um instrumento 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).<sup>18</sup>

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 1).

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.<sup>15</sup> Porém, com relação a característica sócio-demográfica de idade/faixa etária não encontrou-se relação estatística no presente estudo. Fato que pode ser explicado pela idade de corte utilizada, a qual foi de 55 anos para participação no estudo, e também pela baixa escolaridade da população. Tal fato que causa um viés de confundimento com relação ao aumento do déficit cognitivo em idades mais avançadas.

A análise da variável gênero mostra predomínio de casos de déficit cognitivo associada ao sexo feminino. Estudos anteriores corroboram essa tendência. 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.<sup>19</sup>

O uso de estatina foi relatado por 112 dos entrevistados (44,8%) e destes 71% apresentavam déficit cognitivo, enquanto que esta porcentagem foi de 60% para aqueles que não utilizavam estatina. Porém, avaliando-se o uso de estatinas e o tempo de uso com a presença de déficit cognitivo não foi observado nenhuma associação (Tabela 2).

**Tabela 1. Características sócio-demográficas e relação com déficit cognitivo.**

Variáveis Sócio-demográficas	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC 95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
<b>Gênero n(%)</b>					
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
<b>Idade n(%)</b>					
≤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)
<b>Escolaridade (anos) n(%)</b>					
0 a 7 anos	45 (28)	113(71,5)	0,009	2,1(1,23-3,6)	1,3(1,06-162)
8 ou mais	42 (45,7)	50 (54,3)		1	1
Teste $\chi^2$					

**Tabela 2. Uso de estatinas e relação com déficit cognitivo.**

Estatinas	Déficit Cognitivo		Valor de P	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
<b>Uso de Estatinas</b>					
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)
<b>Tempo de uso de estatinas (anos)</b>					
< 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 $\chi^2$					

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)<sup>14</sup> 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.<sup>20</sup> 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 cognitivo<sup>11</sup>, porém ainda não possui provas

significativas e é algo que não pode ser respondido pelas características do presente trabalho, por ser um estudo transversal.

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

Dentre as características associadas à saúde não encontramos 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.<sup>21</sup> Não teve finalidade este estudo de fazer avaliação genética dos participantes.

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.<sup>22</sup> Tal fato que foi encontrado no presente estudo, no qual a depressão se apresentou-se como fator de risco para déficit cognitivo e com uma porcentagem de 26%, 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.<sup>23</sup> Porém, não foi encontrada nenhuma relação.

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 risco relativo de 0,68 para déficit cognitivo, apresentando-se como fator de proteção (OR=0,36; IC95%=0,21-0,64) (Tabela 5).

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.

Percebemos que o tema ainda necessita de mais pesquisas.<sup>24</sup> 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.<sup>25</sup> Todavia essa análise deve ser mais cuidadosa devido a relação risco benefício.

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 do presente estudo no 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.<sup>26</sup>

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.<sup>27-28</sup>

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 fator protetor para deficit cognitivo. O R<sup>2</sup> Nagelkerke indicou que o modelo foi responsável por 21,1% da variância total.

**Tabela 3. Características associadas à saúde e relação com déficit cognitivo.**

Variáveis	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
<b>História Familiar de AVC</b>					
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)
<b>História Familiar de demência</b>					
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)
<b>História Familiar de epilepsia</b>					
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)
<b>Antecedente pessoal de convulsão</b>					
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)
<b>Enxaqueca</b>					
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)
<b>Uso de Antihipertensivo</b>					
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)
<b>Uso de antidepressivo/sedativo</b>					
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)
<b>Alcoolismo</b>					
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 $\chi^2$					

**Tabela 4. Escalas de sonolência e depressão e relação com déficit cognitivo.**

Escalas	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
<b>Epworth</b>					
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)
<b>Beck</b>					
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  $\chi^2$

**Tabela 5. Fatores de risco cardiovascular e relação com déficit cognitivo.**

Variáveis	Déficit Cognitivo		Valor de p	OR(IC95%)	RR(IC95%)
	Não	Sim			
<b>Colesterol Total</b>					
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
<b>HDL</b>					
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
<b>IMC</b>					
<25	31 (31,0%)	69 (69,0%)		1	1
$\geq 25$	56 (37,3%)	94 (62,7%)	0,303	0,75(0,49-1,29)	0,90(0,75-1,08)
<b>PAS (mmHg)</b>					
< 140	60 (38,0%)	98 (62,0%)		1	1
$\geq 140$	27 (29,3%)	65 (70,7%)	0,167	1,47(0,849-2,56)	1,13(0,95-1,36)
<b>Tabagismo</b>					
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)
<b>Diabetes Mellitus</b>					
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)
<b>Exercício físico regular</b>					
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  $\chi^2$

**Tabela 6. Tabela de análise de regressão logística múltipla**

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

Teste  $\chi^2$

## 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 mais estudos longitudinais para o entendimento da real natureza da associação entre o uso de estatinas e declínio cognitivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.
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. SERENIKI, A.; VITAL, M. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*, v. 30, n. 1 supl 0, 2008.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
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. 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.
26. 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.
27. 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.
28. CAMARANO, A. A. Envelhecimento da população brasileira: problema para quem. *Salvador: Bahia Análise e Dados*, v. 10, n. 4, p. 36-48, 2001.

Recebido: dezembro / 2016

Aceito: fevereiro / 2017