



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

MARIA BEATRIZ SOARES MENDES

**EFEITO ANTIARRÍTMICO DAS ESTATINAS EM DOENTES
COM MIOCARDIOPATIA DILATADA NÃO-ISQUÉMICA
PORTADORES DE CARDIOVERSOR-DESFIBRILHADOR
IMPLANTÁVEL**

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DOUTOR PEDRO MONTEIRO

DRA. ELISABETE JORGE

JANEIRO/2013

Efeito antiarrítmico das estatinas em doentes com
miocardiopatia dilatada não-isquémica portadores de
cardioversor-desfibrilhador implantável

Beatriz Mendes¹, Elisabete Jorge^{1,2}, Pedro Monteiro^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

² Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HUC-CHUC), Coimbra, Portugal

ÍNDICE

Resumo	2
Abstract.....	4
Lista de abreviaturas	6
Introdução	7
Métodos	10
Resultados.....	13
Discussão	18
Conclusões.....	21
Referências Bibliográficas.....	22
Anexo.....	26

RESUMO

Introdução e objetivos: Alguns estudos sugerem que as estatinas estão associadas a uma redução do risco de arritmias ventriculares (AV), maioritariamente em doentes com miocardiopatia de origem isquémica. É desconhecido o seu impacto em doentes com miocardiopatia dilatada não-isquémica (MCDNI). Este estudo propôs-se a determinar a influência das estatinas na incidência de eventos disrrítmicos em doentes com MCDNI, portadores de cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI).

Métodos: Realizou-se um estudo retrospectivo em 68 doentes com MCDNI, portadores de CDI. Durante o período de estudo, 45 doentes mantiveram estatinas (Grupo A) e 23 doentes não (Grupo B). Foi avaliada a associação entre a terapêutica com estatinas e as seguintes variáveis: número de episódios de taquicardia ventricular mantida (TVm) e não mantida (TVnm) e de fibrilhação ventricular (FV) e número de choques apropriados de CDI. Avaliaram-se ainda os desfechos compostos de [TVnm+TVm+FV], [TVnm+TVm] e [TVm+FV].

Resultados: Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos relativamente ao número de eventos disrrítmicos ou de choques apropriados de CDI. No grupo A, houve uma menor proporção de doentes que apresentaram episódios de TVm (22,2% vs 34,8%; OR 0,536; p=0,267), o desfecho composto de [TVnm+TVm+FV] (40,0% vs 47,8%; OR 0,727; p=0,537) e que receberam choques apropriados de CDI (20,0% vs 26,1%; OR 0,708; p=0,567), sem, no entanto, atingir a significância estatística.

Conclusões: O presente estudo não demonstrou relação entre a terapêutica com estatinas e a ocorrência de AV ou de choques apropriados de CDI numa população de doentes com MCDNI portadores de CDI.

Palavras-chave:

Inibidores da HMG-CoA Redutase; Miocardiopatia dilatada; Cardioversor-desfibrilhador implantável; Taquicardia ventricular; Fibrilhação ventricular.

ABSTRACT

Introduction and aims: Previous studies suggest that statins are associated with a reduction in the risk of ventricular arrhythmias (VA). Most of these studies focus only on patients with coronary artery disease and don't include patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM). The aim of this study is to determine the effect of statins in the incidence of arrhythmic events in patients with NIDCM and treated with an implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Methods: We conducted a retrospective study of 68 patients with NIDMC treated with an ICD. During the study period 45 patients were treated with statins (Group A) and 23 patients never received such therapy (Group B). The association of statin treatment and the following endpoints: sustained ventricular tachycardia (sVT), non-sustained ventricular tachycardia (nsVT), ventricular fibrillation (VF) and appropriate ICD shocks, and the combined endpoints [nsVT+sVT+VF], [nsVT+sVT] and [sVT+VF] was analyzed.

Results: There was no significant difference in the number of arrhythmic events or appropriate ICD shocks between the two groups. In group A there were fewer patients with episodes of sVT (22,2% vs 34,8%; OR 0,536; p=0,267) and with the combined endpoint [nsVT+sVT+VF] (40,0% vs 47,8%; OR 0,727; p=0,537) and there were fewer patients who received appropriate ICD shocks (20,0% vs 26,1%; OR 0,708; p=0,567).

Conclusions: The present study did not find an association between statin treatment and the incidence of VA or appropriate ICD shocks in a population of patients with NIDCM and an ICD implant.

Keywords:

HMG-CoA Reductase Inhibitors; Cardiomyopathy, Dilated; Implantable Cardioverter-Defibrillators; Ventricular Tachycardia; Ventricular Fibrillation.

LISTA DE ABREVIATURAS

AV	Arritmias ventriculares
CDI	Cardioversor-desfibrilhador implantável
DAC	Doença arterial coronária
FEVE	Fracção de ejeção do ventrículo esquerdo
FV	Fibrilhação ventricular
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HR	<i>hazard ratio</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
MCDNI	Miocardiópatia dilatada não-isquémica
MCI	Miocardiópatia isquémica
NYHA	New York Heart Association
RCT	Ensaio/s clínico/s randomizado/s (<i>randomized controlled trial/s</i>)
TVm	Taquicardia ventricular mantida
TVnm	Taquicardia ventricular não mantida

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) tem uma prevalência global de aproximadamente 2 a 3%, constituindo uma importante causa de morbidade. Associadamente, apresenta uma taxa de mortalidade a 5 anos entre 45 a 60%^[1-3].

As estatinas constituem um grupo de fármacos antilipidémicos que actuam na via de síntese do colesterol através da inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, limitando a etapa crítica no metabolismo deste lípido e condicionando uma diminuição da concentração de colesterol LDL que se encontra claramente associada a uma diminuição dos eventos cardiovasculares, quer na população geral, quer em prevenção secundária em doentes com doença cardiovascular estabelecida^[4].

Além deste bem documentado impacto na saúde cardiovascular, vários estudos de pequena dimensão sugerem que as estatinas têm um impacto positivo em diversos desfechos clínicos numa população de doentes com IC, nomeadamente na redução da mortalidade global e das hospitalizações por IC descompensada^[5-10]. Contudo, dois grandes ensaios clínicos randomizados (RCT – *randomized controlled trials*) recentemente publicados, desenhados especificamente para avaliar a eficácia e segurança do uso de estatinas na IC (o CORONA^[11] e o GISSI-HF^[12]), não conseguiram demonstrar um impacto significativo de uma estatina (a rosuvastatina) nos desfechos clínicos primários especificados, nomeadamente na morte de causa cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal; e mortalidade e admissão hospitalar por patologia cardiovascular, respectivamente. De igual forma, uma meta-análise de dez RCT revelou que as estatinas não afectaram a mortalidade global ou cardiovascular em doentes com IC, estando, no entanto, associadas a uma diminuição das hospitalizações por IC descompensada e a um aumento da fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)^[13].

Para além da sua acção antidislipidémica, são reconhecidos outros efeitos das estatinas, que poderão ser benéficos na IC, nomeadamente: melhoria da função endotelial, diminuição do *stress* oxidativo, acção anti-inflamatória, inibição da hipertrofia miocárdica e da remodelagem do ventrículo esquerdo, modulação do eixo neurohormonal e do sistema nervoso autónomo [6,14,15]. Estes efeitos, denominados pleiotrópicos, são mediados pela inibição da via do mevalonato, responsável pela síntese do colesterol, levando à redução dos níveis dos intermediários isoprenóides e, conseqüentemente, à inibição das vias de sinalização intracelular mediadas pelas proteínas *Rho*, *Ras* e *Rac*. Estas estão envolvidas na activação de citocinas e quimiocinas inflamatórias, na formação e manutenção do citoesqueleto de actina, na proliferação e hipertrofia celular e na produção de espécies reactivas de oxigénio [6,15].

Estudos recentes sugeriram que estes efeitos pleiotrópicos poderiam conferir propriedades antiarrítmicas às estatinas [16-18]. Uma meta-análise recente de dez RCT sugere que as estatinas podem estar associadas a uma diminuição do risco de morte súbita de origem cardíaca [19]. Adicionalmente, outros estudos que avaliaram a relação entre o uso de estatinas e a incidência de arritmias ventriculares (AV) em doentes portadores de cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI) demonstraram que o tratamento com antidislipidémicos (estatinas ou fibratos) estava associado a uma redução na recorrência de AV [20]. Mitchell et al. [21] e Chiu et al. [22] obtiveram resultados idênticos com antidislipidémicos (estatinas, fibratos ou resinas) e estatinas, respectivamente. Numa subanálise do estudo MADIT-II, que envolveu doentes com disfunção ventricular esquerda pós-enfarte, o uso de estatinas esteve associado a uma redução do risco de morte de origem cardíaca ou AV [23]. Numa subanálise do estudo DEFINITE, realizado em doentes com miocardiopatia dilatada não-isquémica (MCDNI), o tratamento com estatinas esteve associado a uma redução não significativa do risco de morte súbita de origem arrítmica [24]. Pelo contrário, Riahi et al. [25] não encontrou

uma diferença significativa na incidência de AV entre os grupos tratados ou não tratados com estatinas.

Perante a aparente contradição dos dados, permanece tema de debate se o efeito das estatinas sobre as arritmias é mediado por um efeito antiarrítmico directo ou se está na dependência de um efeito anti-isquémico [26].

A maioria dos ensaios clínicos sobre IC sugere que a morte súbita é a principal causa de morte nesta patologia, sendo responsável por 50% dos óbitos [2,27]. Estudos com CDI indicam que até 50% das mortes súbitas na IC secundária a miocardiopatia isquémica (MCI) podem ser atribuíveis primariamente a uma arritmia, não havendo dados consistentes relativos a outras etiologias de IC [2,27]. As AV são as arritmias mais associadas a morte súbita na IC [2].

Deste modo, a demonstração de um efeito antiarrítmico das estatinas poderá vir a justificar a sua introdução na terapêutica da IC não-isquémica.

Foi objectivo deste trabalho a avaliação da influência da terapêutica com estatinas na incidência de eventos disrrítmicos em doentes com MCDNI e portadores de CDI.

MÉTODOS

Foram avaliados de forma retrospectiva 287 doentes com MCDNI, seguidos em consulta no serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, submetidos a implantação sucessiva de CDI entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2010, ou que, tendo implantado CDI nesse período, o substituíram até Dezembro de 2011. Os doentes foram divididos em dois grupos: grupo A, se tivessem iniciado terapêutica com estatinas antes da implantação do CDI e a tivessem mantido durante o período de estudo, e grupo B, se nunca tivessem feito essa terapêutica durante o período de estudo. Foram excluídos 183 doentes por: não ter sido possível recolher informação relativa à terapêutica efectuada ao longo de todo o período de estudo ou por esta ser duvidosa; a terapêutica com estatinas ter sido iniciada ou suspensa depois do início do estudo; terem realizado transplante cardíaco; terem falecido durante o período de estudo. Foram seleccionados 104 doentes para análise do CDI, dos quais 26 não responderam. Foram excluídos 10 doentes, por os dados recolhidos durante a análise do CDI não corresponderem aos dos processos clínicos. Foram incluídos 68 doentes no estudo final, 45 no grupo A e 23 no grupo B (Figura 1). Foram recolhidos dados demográficos, a FEVE e a classe funcional de acordo com o sistema de classificação da NYHA (*New York Heart Association*) à data de implantação do CDI. Dado o facto de em muitos registos clínicos não estar identificada de forma clara a classe funcional dividida em quatro escalões, mas sim em escalões intermediários (II/III e III/IV), optou-se por manter a classificação que constava nos registos clínicos. Foi feita uma leitura dos CDI, tendo sido determinado o número de: episódios de taquicardia ventricular mantida (TVm) e não mantida (TVnm), episódios de fibrilhação ventricular (FV) e de choques apropriados, desde a data de implantação. Foram ainda determinados, para cada doente, os desfechos compostos de: número de episódios de TVnm, TVm e FV ([TVnm+TVm+FV]); número de episódios de TVnm e TVm ([TVnm+TVm]); e número de episódios de TVm e FV ([TVm+FV]).

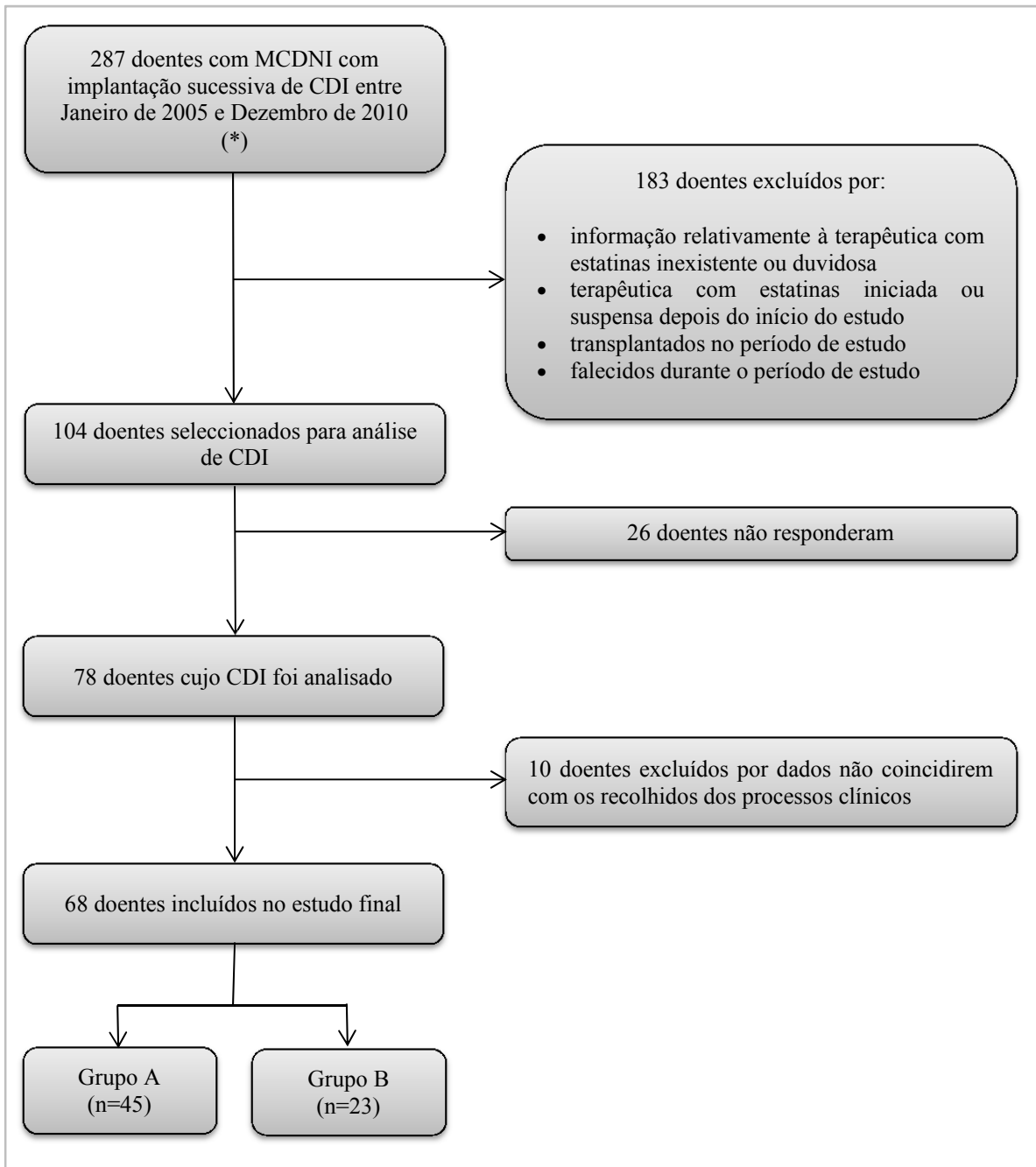


Figura 1 – Diagrama de selecção da amostra. (*) – ver detalhes no texto.

Um limite temporal de 30 segundos foi usado para distinguir a TVm da TVnm ^[28].

Análise estatística

Efectuou-se uma análise descritiva das características basais dos doentes, apresentando-se as variáveis contínuas como média e desvio-padrão, mínimo e máximo, e as variáveis qualitativas como frequências absoluta e relativa.

Recorreu-se ao teste t de Student para amostras independentes para avaliar a associação entre o número de episódios de TVnm, TVm, FV, [TVnm+TVm+FV], [TVnm+TVm], [TVm+FV] e número de choques apropriados, e a terapêutica com estatinas.

Aplicou-se o teste do qui-quadrado para avaliar a associação entre a utilização de estatinas e a existência de: episódios de TVm; composto de episódios de TVnm, TVm ou FV ([TVnm+TVm+FV]); e de choques apropriados.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Utilizou-se o programa SPSS 13.0 (Chicago, Illinois, USA).

RESULTADOS

As características demográficas e clínicas dos doentes estudados estão descritas na Tabela 1. Os doentes tratados com estatinas (Grupo A) eram significativamente mais idosos.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos doentes incluídos no estudo

	N	Total	N	Grupo A (n=45)	N	Grupo B (n=23)	p
Idade	68	57,8 ± 12,1 [16-80]	45	60,4 ± 9,9 [37-80]	23	52,6 ± 14,4 [16-75]	0,010
Género ♀	68	18 (26,5%)	45	13 (28,9%)	23	5 (21,7%)	0,527
FEVE (%)	66	25 ± 6 [10-42]	44	25 ± 6 [10-42]	22	23 ± 6 [15-36]	0,200
NYHA	67		45		22		
Classe I		2 (2,9%)		1 (2,2%)		1 (4,3%)	
Classe II		14 (20,6%)		7 (15,6%)		7 (30,4%)	
Classe II-III		7 (10,3%)		7 (15,6%)		0	
Classe III		36 (52,9%)		23 (51,1%)		13 (56,5%)	
Classe III-IV		7 (10,3%)		7 (15,6%)		0	
Classe IV		1 (1,5%)		0		1 (4,3%)	
Tempo de seguimento (dias)	68	892 ± 504 [35-2022]	45	778 ± 482 [35-1678]	23	1115 ± 479 [54-2022]	0,008

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão [mínimo-máximo] nas variáveis contínuas e como frequências absoluta e relativa nas variáveis qualitativas. FEVE: fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association.

De acordo com a Tabela 2, a maioria dos doentes não apresentou qualquer evento arritmico nem recebeu nenhum choque apropriado de CDI durante o período de seguimento,

concentrando-se estes eventos numa pequena faixa de doentes. Na Figura 2 é apresentado o histograma da variável [TVm+FV].

Tabela 2 – Mínimo, máximo e percentis 25, 50 e 75 das variáveis em estudo

Episódios	TVnm	TVm	FV	[TVnm+ TVm+FV]	[TVnm+ TVm]	[TVm+FV]	Choques apropriados
Mínimo	0	0	0	0	0	0	0
Máximo	657	42	21	663	663	43	25
P25	0	0	0	0	0	0	0
P50	0	0	0	0	0	0	0
P75	5	1	0	8	8	1	0

FV: fibrilhação ventricular; P25/P50/P75: percentil 25/50/75; TVm: taquicardia ventricular mantida; TVnm: taquicardia ventricular não mantida.

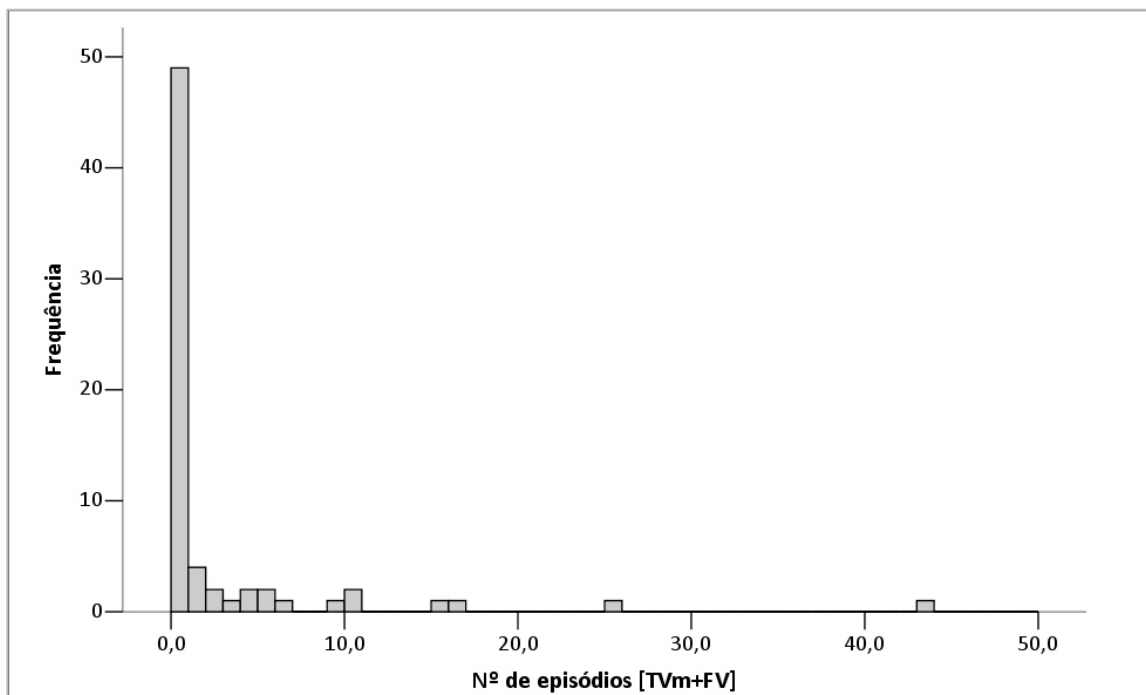


Figura 2 – Histograma da variável [TVm+FV]. FV: fibrilhação ventricular; TVm: taquicardia ventricular mantida.

Os doentes tratados com estatinas apresentaram numericamente menos episódios de taquicardia ventricular mantida (Tabela 3 e Figura 3). Contudo, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,174$). Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que diz respeito ao número de episódios dos restantes eventos arrítmicos registados ou ao número de choques apropriados de CDI.

Tabela 3 – Média de eventos arrítmicos e de choques apropriados, de acordo com o uso de estatinas

	Grupo A (n=45)	Grupo B (n=23)	p
TVm	1,0 ± 2,3	3,7 ± 9,3	0,174
TVnm	23,9 ± 103,2	13,2 ± 31,5	0,630
FV	0,7 ± 3,2	0,1 ± 0,5	0,425
[TVnm+TVm+FV]	25,6 ± 105,3	17,1 ± 36,5	0,710
[TVnm+TVm]	24,9 ± 104,3	17,0 ± 36,4	0,725
[TVm+FV]	1,6 ± 4,6	3,9 ± 9,5	0,298
Choques apropriados	1,5 ± 5,2	1,4 ± 4,1	0,952

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão. FV: fibrilhação ventricular; TVm: taquicardia ventricular mantida; TVnm: taquicardia ventricular não mantida.

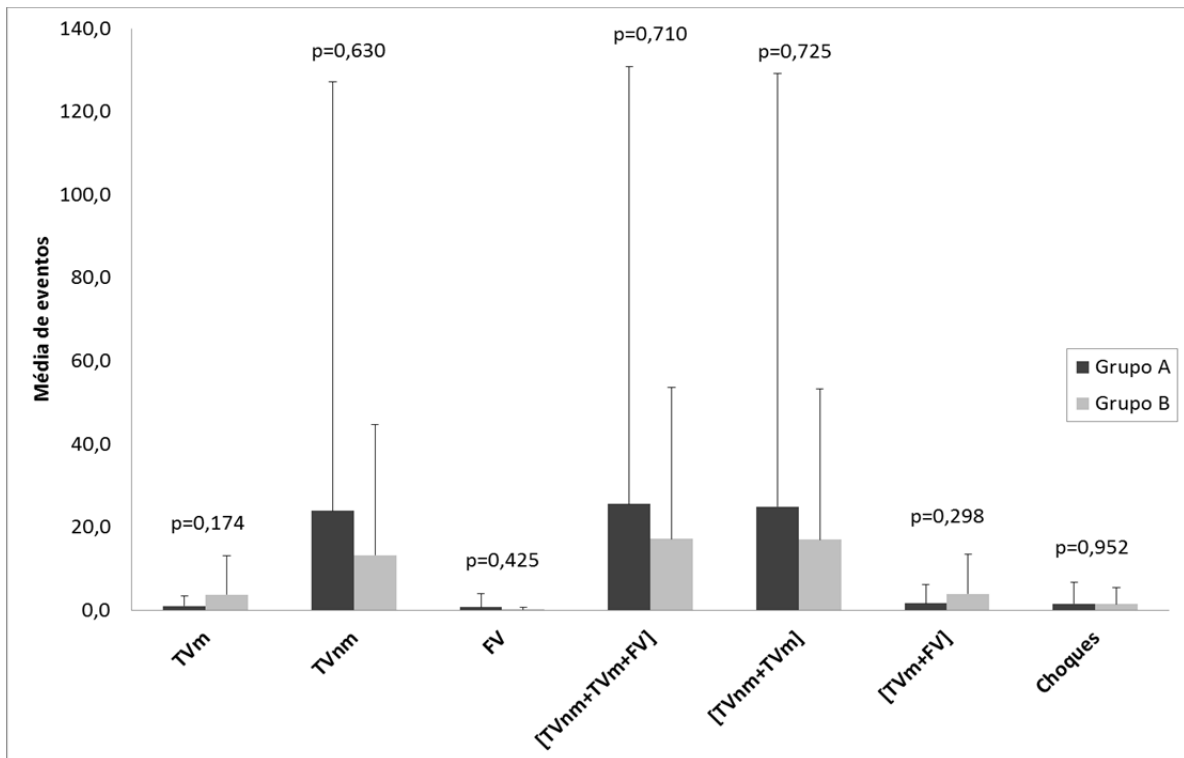


Figura 3 – Média de eventos arrítmicos e de choques apropriados, de acordo com o uso de estatinas. Os resultados são apresentados como média + desvio-padrão. Choques: choques apropriados; FV: fibrilhação ventricular; TVm: taquicardia ventricular mantida; TVnm: taquicardia ventricular não mantida.

Verificou-se que, no grupo de doentes tratados com estatinas (Grupo A), houve menos doentes (22,2% versus 34,8%) que apresentaram episódios de TVm (OR 0,536; IC 95% 0,177-1,624; $p=0,267$) e, também, menos doentes (40% versus 47,8%) que apresentaram o desfecho composto [TVnm+TVm+FV] (OR 0,727; IC 95% 0,254-2,002; $p=0,537$). Da mesma forma, observou-se que, no grupo A, houve um menor número de doentes (20,0% versus 26,1%) que receberam choques apropriados de CDI (OR 0,708; IC 95% 0,217-2,312; $p=0,567$) (Tabela 4 e Figura 4).

Tabela 4 – Ocorrências de eventos arrítmicos e de choques apropriados, de acordo com o uso de estatinas

	Grupo A (n=45)	Grupo B (n=23)	OR (IC 95%)	p
TVm	10 (22,2%)	8 (34,8%)	0,536 (0,177-1,624)	0,267
[TVnm+TVm+FV]	18 (40,0%)	11 (47,8%)	0,727 (0,254-2,002)	0,537
Choques apropriados	9 (20,0%)	6 (26,1%)	0,708 (0,217-2,312)	0,567

Os dados são apresentados como nº de doentes com ≥ 1 eventos. FV: fibrilhação ventricular; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; TVm: taquicardia ventricular mantida; TVnm: taquicardia ventricular não mantida.

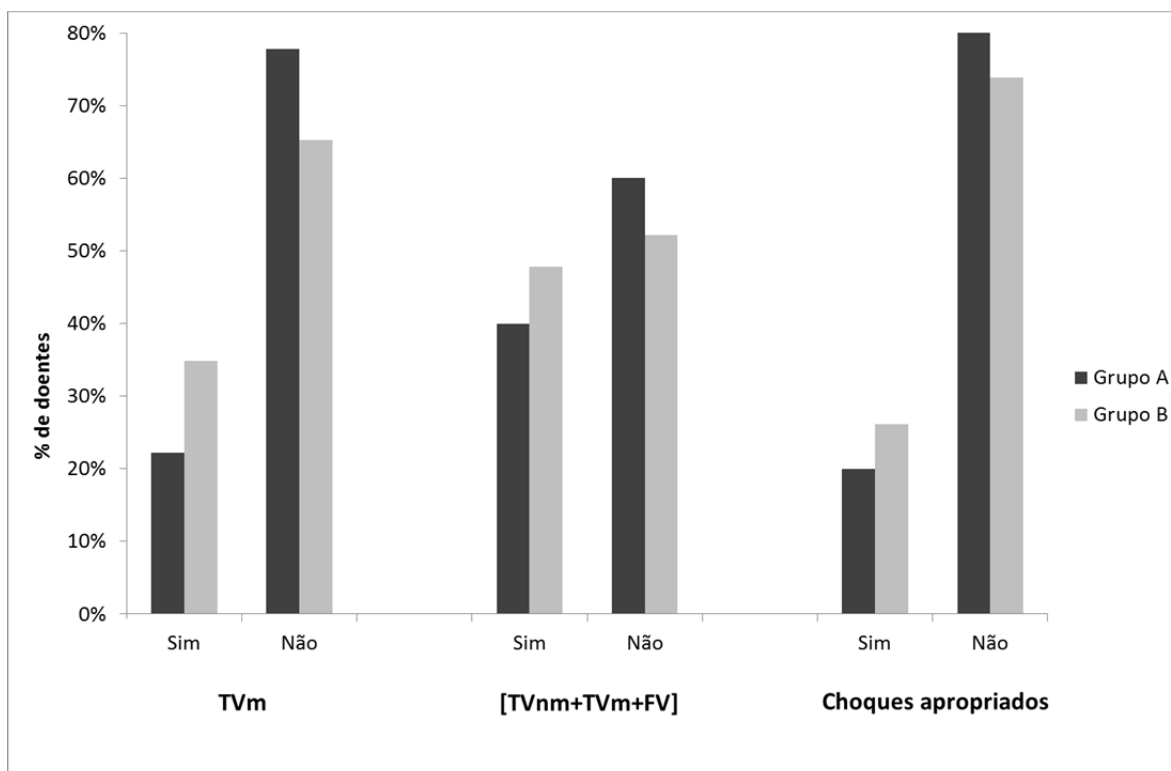


Figura 4 – Ocorrência de eventos arrítmicos e de choques apropriados, de acordo com o uso de estatinas. FV: fibrilhação ventricular; TVm: taquicardia ventricular mantida; TVnm: taquicardia ventricular não mantida.

DISCUSSÃO

O presente estudo não demonstrou relação entre o tratamento com estatinas e a ocorrência de arritmias ventriculares (TVnm, TVm e FV) ou de choques apropriados de CDI numa população de doentes com MCDNI portadores de CDI.

Estes resultados podem reflectir um poder limitado para detectar a diferença devido à reduzida dimensão da amostra ($n=68$) e curta duração do seguimento (tempo de seguimento médio de 892 ± 504 dias). De igual modo, verificou-se que a maioria dos eventos arrítmicos se concentrou num reduzido número de doentes, tal como indicado na Tabela 2. Por outro lado, verificou-se que os doentes tratados com estatinas eram, em média, mais idosos que os doentes não tratados com estatinas (Tabela 1). Sabendo-se que, na IC, a idade é um indicador de pior prognóstico, poder-se-á pensar que um eventual efeito das estatinas sobre as AV foi camuflado pelo facto dos doentes tratados com este fármaco serem mais idosos.

Estes resultados contrastam com alguns estudos previamente publicados sobre o efeito das estatinas sobre as AV em doentes portadores de CDI. De Sutter et al. conduziu um estudo prospectivo em 78 doentes com DAC (doença arterial coronária) a quem foram implantados CDI como prevenção secundária para AV, tendo observado que o grupo tratado com antilipídicos apresentou uma menor incidência de recorrências de VA (6/27 ou 22% vs. 29/51 ou 57%; $p < 0,05$)^[20]. Numa subanálise do estudo AVID, Mitchell et al. estudou uma população de doentes com DAC portadores de CDI para prevenção secundária de AV, tendo verificado que o uso de antilipídicos se associava a uma redução de 40% do risco relativo de recorrência de AV^[21]. Chiu et al. obteve resultados semelhantes numa população de 281 doentes com DAC portadores de CDI, em que o tratamento com estatinas se associou a uma redução significativa do risco de AV [o *hazard ratio* (HR) para primeira intervenção de CDI para AV foi de 0,60; $p=0,01$]^[22]. Numa subanálise do estudo MADIT-II, Vyas et al. observou, igualmente, uma redução do risco de AV associada ao uso de estatinas (HR de

0,72; $p < 0,05$) [23]. No entanto, há que realçar que estes estudos incluíram exclusivamente doentes com MCI em prevenção secundária. Pelo contrário, Riahi et al., numa população de 86 doentes com DAC portadores de CDI, não verificou qualquer relação entre o tratamento com estatinas e a ocorrência de AV [25]. Coleman et al. também reportou que o uso de estatinas não se associou a uma redução do risco de AV (HR ajustado de 0,85, $p=0,14$), num estudo efectuado numa população mista de doentes com cardiomiopatia isquémica e não-isquémica, portadores de CDI para prevenção primária ou secundária [29]. No estudo realizado por Goldberger et al., que se debruçou exclusivamente sobre MCDNI, verificou-se que as estatinas não se associaram a uma redução significativa dos choques apropriados de CDI, apesar de se ter observado um menor número de mortes súbitas de origem arritmica [24].

Os resultados do nosso estudo indicam que os eventuais benefícios das estatinas na redução das AV em doentes portadores de MCI não se estendem aos doentes portadores de MCDNI, sugerindo que o mecanismo subjacente a esses benefícios será anti-isquémico e não primariamente antiarritmico, o que está de acordo com os trabalhos de Beri et al. [26] e Contractor et al. [30].

Mais recentemente, uma meta-análise de Rahimi et al. estudou o efeito das estatinas nas AV, paragem cardíaca e morte súbita cardíaca, concluindo que as estatinas não reduzem significativamente o risco de AV ou paragem cardíaca, apesar de se associarem a uma redução de 10% no risco de morte súbita cardíaca. Esta pode ser secundária a uma AV ou, por outro lado, ser causada por um evento coronário agudo complicado por arritmia. Uma vez que as estatinas reduzem o risco de eventos coronários agudos, poder-se-ia esperar uma redução no risco de morte súbita cardíaca atribuível apenas à sua acção antilipidémica. Contudo, a magnitude da redução desse risco é desconhecida, pelo que não se pode excluir a existência de um efeito antiarritmico directo das estatinas. No entanto, como observaram que a redução no risco de morte súbita cardíaca foi apenas metade da redução no risco de morte cardíaca não

súbita (maioritariamente atribuível a aterosclerose) e que não houve efeito sobre as AV, concluíram que a evidência actual não apoia a existência de qualquer benefício antiarrítmico directo clinicamente relevante das estatinas ^[31].

Limitações do estudo

As principais limitações deste estudo são a sua natureza observacional, a não aleatorização dos grupos e a dimensão da amostra. Apesar de o tempo médio de seguimento clínico ser de 30 meses, poderá ser vantajoso alargar ainda mais o período de seguimento. Verificou-se ainda que os doentes tratados com estatinas eram, em média, mais idosos do que os não tratados com estatinas, o que pode ter tido impacto na ocorrência dos eventos arrítmicos estudados. Para além da idade, outras variáveis que não foi possível registar poderiam ter impacto nos resultados, nomeadamente, a terapêutica com antiarrítmicos ou com beta-bloqueantes, bem como o tipo e dose de estatina.

Assim, os resultados do presente estudo deverão ser confirmados num ensaio clínico aleatorizado.

CONCLUSÕES

O presente estudo não demonstrou relação entre utilização de estatinas e a ocorrência de AV ou de choques apropriados de CDI numa população de doentes com MCDNI portadores de CDI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(1):30–41.
2. Machado M, Falcão LM, Ravara L. Sudden death prevention in heart failure. *Rev Port Cardiol* 2006;25(7-8):727–62.
3. Fonarow GC. Randomized clinical outcome trials of statins in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4(2):225–9.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670–81.
5. Raina A, Pickering T, Shimbo D. Statin use in heart failure: a cause for concern? *Am Heart J* 2006;152(1):39–49.
6. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(4):415–26.
7. Lyons KS, McVeigh GE, Harbinson MT. Statins in heart failure-where do we stand? *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25(1):99–104.
8. Sadek MM, Haddad T, Haddad H. The role of statins in chronic heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2009;24(2):167–71.
9. Martin JH, Krum H. Statins and clinical outcomes in heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2007;113(3):119–27.

10. Khush KK, Waters DD. Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure: mechanisms and clinical trials. *J Card Fail* 2006;12(8):664–74.
11. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2248–61.
12. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231–9.
13. Lipinski MJ, Cauthe CA, Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Vrtovec B, Khan BV, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009;104(12):1708–16.
14. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadi E, Siasos G, Latsios G, Stefanadis C. Statins in heart failure. Beyond the lipid lowering effect. *Int J Cardiol* 2007;115(2):144–50.
15. Laufs U, Custodis F, Böhm M. HMG-CoA reductase inhibitors in chronic heart failure: potential mechanisms of benefit and risk. *Drugs* 2006;66(2):145–54.
16. Abuissa H, O’Keefe JH, Bybee K a. Statins as anti-arrhythmics: a systematic review part II: effects on risk of ventricular arrhythmias. *Clin Cardiol* 2009;32(10):549–52.
17. Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovasc Res* 2007;75(1):10–20.
18. Sandesara CM, Roodneshin H, Sbaity S, Olshansky B. Antiarrhythmic effects of statins in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4(2):187–200.

19. Levantesi G, Scarano M, Marfisi R, Borrelli G, Rutjes AWS, Silletta MG, et al. Meta-analysis of effect of statin treatment on risk of sudden death. *Am J Cardiol* 2007;100(11):1644–50.
20. De Sutter J, Tavernier R, De Buyzere M, Jordaens L, De Backer G. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):766–72.
21. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, Kehl V, Hallstrom AP. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(1):81–7.
22. Chiu JH, Abdelhadi RH, Chung MK, Gurm HS, Marrouche NF, Saliba WI, et al. Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2005;95(4):490–1.
23. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, Olshansky B, McNitt SA, Hall WJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(4):769–73.
24. Goldberger JJ, Subacius H, Schaechter A, Howard A, Berger R, Shalaby A, et al. Effects of statin therapy on arrhythmic events and survival in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(6):1228–33.
25. Riahi S, Schmidt EB, Christensen JH, Heath F, Pedersen AK, Nielsen JC, et al. Statins, ventricular arrhythmias and heart rate variability in patients with implantable cardioverter defibrillators and coronary heart disease. *Cardiology* 2005;104(4):210–4.

26. Beri A, Contractor T, Khasnis A, Thakur R. Statins and the reduction of sudden cardiac death: antiarrhythmic or anti-ischemic effect? *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10(3):155–64.
27. Cleland JGF, Chattopadhyay S, Khand A, Houghton T, Kaye GC. Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002;7(3):229–42.
28. Marchlinski F. Chapter 223: The Tachyarrhythmias. In: Longo, Dan; Fauci, Anthony; Kasper, Dennis; Hauser, Stephen; Jameson, J. Larry; Loscalzo J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill; 2011. p. 1878–900.
29. Coleman CI, Kluger J, Bhavnani S, Clyne C, Yarlagadda R, Guertin D, et al. Association between statin use and mortality in patients with implantable cardioverter-defibrillators and left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2008;5(4):507–10.
30. Contractor T, Beri A, Gardiner J, Ardhanari S, Thakur R. Statins Reduce Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Shocks in Ischemic Cardiomyopathy With no Benefit in Nonischemic Cardiomyopathy. *Am J Ther* 2011;000.
31. Rahimi K, Majoni W, Merhi A, Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33(13):1571–81.

ANEXO

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002; 102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wwawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular; nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- Não podem exceder as 800 palavras.
- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
 - O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras
- Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

4. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.
- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras
- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.
- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.
- Contêm um número máximo de quatro figuras.

5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	X	X
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test