



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**

ANA RITA NUNES INÁCIO

***A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO MOLECULAR NA
SÍNDROME DE QT LONGO***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GENÉTICA MÉDICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. MARIA MARGARIDA MARQUES NEVES VENÂNCIO**

MARÇO 2014



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO MOLECULAR NA SÍNDROME DE QT LONGO

Ana Rita Nunes Inácio^{1*}

Maria Margarida Marques Neves Venâncio^{1,2}

Isabel Cristina Torres Santos³

Jorge Manuel Tavares Lopes Andrade Saraiva^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

* Email: anarita.ni@gmail.com

A importância do estudo molecular na Síndrome de QT Longo

The importance of the molecular analysis in the Long QT syndrome

Ana Rita Inácio^{1*}, Margarida Venâncio^{1,2}, Isabel Santos³, Jorge M. Saraiva^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Genética Médica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³Serviço de Cardiologia Pediátrica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

*Endereço: Rua das Flores, n.º 6, Lagoinha, 2950-072 Palmela, Portugal

* Email: anarita.ni@gmail.com

Resumo

Introdução: A síndrome de QT longo é uma doença cardíaca, na maioria dos casos com uma hereditariedade autossômica dominante, caracterizada por prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma e por um risco acrescido de síncope e de morte súbita. Até ao momento foram já identificados treze genes associados a esta patologia, tendo o seu estudo molecular uma rentabilidade de 75 a 80%.

Métodos: Caracterização clínica e molecular de quinze casos com diagnóstico de síndrome de QT longo referenciados ao Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra para aconselhamento genético. Foi igualmente realizado o aconselhamento genético a 28 familiares em risco.

Resultados: Foram identificadas mutações em 11 casos: uma mutação no gene *KCNQ1* (6,67%); seis mutações no gene *KCNH2* (40%); uma mutação no gene *SCN5A* (6,67%); e uma mutação no gene *KCNE2* (6,67%). Em dois casos foram detectadas mutações em mais do que um gene (13,33%). Ocorreram mutações *de novo* em quatro casos (44,44%). Seis dos 12 familiares estudados, excluindo os progenitores, eram portadores das mutações previamente identificadas nos casos *index*.

Discussão e Conclusões: Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura, exceptuando a menor percentagem de casos atribuídos ao gene *KCNQ1* e a maior frequência de mutações *de novo*. Demonstrou-se a importância do estudo molecular nesta doença, quer para o seu diagnóstico, prognóstico e terapêutica, quer para o aconselhamento genético dos doentes e seus familiares.

Palavras-chave: síndrome do QT longo; aconselhamento genético; gene *KCNQ1*; gene *KCNH2*; gene *SCN5A*; gene *KCNE1*; gene *KCNE2*

Abstract

Introduction: The long QT syndrome is a cardiac disease with an autosomal dominant inheritance in most cases. It is characterized by a prolongation of the QT interval on the electrocardiogram and by the occurrence of syncope and sudden death. Thirteen genes have been identified in this pathology and the molecular analysis has a yield of 75-80%.

Methods: Clinical and molecular characterization of fifteen cases with the diagnosis of long QT syndrome that have been referred to Medical Genetics Department of the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra for genetic counseling. Genetic counseling was also performed in 28 at-risk family members.

Results: Mutations were identified in 11 cases: one mutation in the *KCQNI* gene (6,67%); six in the *KCNH2* gene (40%); one in the *SCN5A* gene (6,67%); and one in the *KCNE2* gene (6,67%). In two cases, mutations were detected in more than one gene (13,3%). *De novo* mutations were found in four cases (44,44%). Half of the relatives studied, not including the parents, were also carriers of the familial mutations.

Discussion and Conclusion: The obtained results are consistent to those described in the literature, except for the lower proportion of cases with *KCNQ1* mutations and the higher frequency of *de novo* mutations. This study showed the relevance of the molecular analysis in this disease, not only for the diagnosis, prognosis and therapy, but also for the genetic counseling of these families.

Key-words: long QT syndrome; genetic counseling; *KCNQ1* gene; *KCNH2* gene; *SCN5A* gene; *KCNE1* gene; *KCNE2* gene

Abreviaturas

Designação	Português	Inglês
Acontecimento com aparente ameaça de vida	ALTE	ALTE
Bloqueio auriculoventricular	BAV	AVB
Extrassístoles ventriculares	EV	VE
Morte súbita	MS	SD
Intervalo QT corrigido	QTc	QTc
Segundo	s	sec
Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen	SJLN	JLNS
Síndrome de QT Longo	SQTL	LQTS
Síndrome de Romano-Ward	SRW	RWS
Taquicardia supraventricular	TSV	SVT
Taquicardia ventricular	TV	VT

Introdução

A Síndrome de QT longo (SQTL) é uma doença cardíaca hereditária, caracterizada por uma repolarização ventricular prolongada, estando tipicamente associada a alterações electrocardiográficas (prolongamento do intervalo QT e alterações morfológicas específicas da onda T) e à ocorrência de síncope, causadas por taquiarritmias ventriculares polimórficas do tipo *torsade de pointes* que podem causar fibrilhação ventricular, levando a paragem cardíaca ou até a morte súbita (MS). Estes episódios são geralmente despoletados por actividade física intensa, *stress* emocional e/ou repouso.¹⁻⁵

Com uma prevalência mundial estimada entre 1/2000 e 1/3000² e uma penetrância incompleta, que pode variar entre os 25 e os 90%⁶, os indivíduos com SQTL tanto podem permanecer assintomáticos, como apresentar manifestações clínicas dramáticas.

Como tal, e uma vez que existem medidas terapêuticas disponíveis de eficácia relativamente alta, que vão influenciar positivamente o prognóstico destes doentes⁷, torna-se extremamente necessário um diagnóstico eficaz, com base em critérios clínicos, electrocardiográficos e na história familiar, aliados ao estudo molecular. Em 1985⁸, foram estabelecidos os critérios clínicos de auxílio ao diagnóstico, que foram posteriormente actualizados.^{9,10} Os critérios clínicos utilizados baseiam-se nas características electrocardiográficas e na história pessoal e familiar, dividindo os doentes em três categorias de probabilidade: i) ≤ 1 ponto - baixa probabilidade de SQTL; ii) 1,5 a 3 pontos - probabilidade intermédia de SQTL; e iii) ≥ 3 pontos - elevada probabilidade de SQTL (**Tabela 1**). Estes critérios não são se aplicam aos indivíduos assintomáticos com mutações genéticas que tenham um QTc normal, especialmente quando se trata da avaliação de familiares em risco.^{11,12}

Apesar de cerca de 75% das mutações associadas a esta doença se localizarem nos genes *KCNQ1* (SQTL 1), *KCNH2* (SQTL 2) e *SCN5A* (SQTL 3), foram já descritas mutações em pelo menos mais doze genes diferentes⁶, tais como os genes *ANK2* (SQTL 4 – Síndrome da Anquirina B), *KCNE1* (SQTL 5), *KCNE2* (SQTL 6), *KCNJ2* (SQTL 7 – Síndrome de Andersen-Tawil), *CACNA1C* (SQTL 8 – Síndrome de Timothy), *CAV3* (SQTL 9), *SCN4B* (SQTL 10), *AKAP9* (SQTL 11), *SNTA1* (SQTL 12), *KCNJ5* (SQTL 13), *CALM1* e *CALM2*.^{1,4} Estes últimos genes, colectivamente, têm mutações em cerca de 5% dos casos. Aproximadamente 15% a 20% dos casos de SQTL a confirmação molecular não é possível.¹³ Na **Tabela 2** apresentam-se os diferentes subtipos, respectivos genes e prevalências.^{1,2,13}

A SQTL pode ser dividida em dois tipos: a Síndrome de Romano-Ward (SRW) e a Síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (SJLN), sendo a primeira a mais comum, responsável por cerca de 99% dos casos da doença, e estando actualmente dividida em treze subtipos (SQTL 1 a SQTL 13).⁵ Enquanto que a SRW é de transmissão autossómica dominante, a SJLN apresenta uma transmissão autossómica recessiva e parece ser causada por mutações, em homozigotia ou em heterozigotia composta, apenas nos genes *KCNQ1* (SQTL 1) e *KCNE1* (SQTL 5), estando associada a surdez neurosensorial congénita.^{1,3-5} A maioria dos casos da SRW são herdados, verificando-se mutações *de novo* em menos de 5 a 10% das situações.¹³

No que diz respeito à correlação genótipo-fenótipo, a SQTL constitui um excelente exemplo da grande utilidade da caracterização molecular para a translação clínica, sobretudo quando se trata dos três subtipos mais frequentes (SQTL 1, SQTL 2 e SQTL 3). O estudo molecular tem um impacto importante não só, no que se refere, à confirmação do diagnóstico e ao estabelecimento do prognóstico, mas também, muito embora com menor influência, em relação à atitude terapêutica.^{1,2,11,13} O tipo, a frequência e a idade em que ocorrem as manifestações clínicas apresentadas pelos doentes com SQTL e a estratificação do risco,

dependem do genótipo associado, como demonstrado na **Tabela 3**.^{14,15} É igualmente importante para a decisão terapêutica, uma vez que parece existir consenso, que os indivíduos com SQT1, e provavelmente também os com SQT2, beneficiam mais de estratégias terapêuticas antiadrenérgicas (beta-bloqueantes e denervação simpática cardíaca esquerda) do que os com SQT3.^{1,2,16,17}

Uma vez que se trata de uma doença hereditária com uma expressividade variável e com uma penetrância incompleta, é fundamental proporcionar aconselhamento genético não só aos indivíduos afectados, mas também aos respectivos familiares. Havendo confirmação molecular no caso *index*, é possível realizar o diagnóstico pré-sintomático dos familiares em risco, inicialmente, progenitores, irmãos e descendentes.¹⁷⁻¹⁹

O objectivo deste trabalho foi a avaliação de quinze casos *index* com diagnóstico clínico de SQT1 referenciados ao Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, destacando as suas características geno e fenotípicas e sua relevância, dando sobretudo ênfase à importância do aconselhamento genético.

Métodos

Estudo retrospectivo de análise de 15 casos *index* de famílias diferentes com o diagnóstico clínico de SQTl referenciados ao Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar e Universitário (CHUC), de 2003 a 2013, para confirmação molecular e aconselhamento genético. Foi realizado o diagnóstico pré-sintomático e aconselhamento genético a 28 familiares dos casos com confirmação molecular.

Casos index

Na primeira consulta de Genética Médica, foi realizada a recolha da história clínica do caso *index* assim como da sua história familiar. Foram recordadas informações sobre a doença, nomeadamente a etiopatogenia, prognóstico e possibilidades terapêuticas. Foi realizado o aconselhamento genético inicial, informando-se do tipo de hereditariedade e do risco de recorrência da SQTl, da indicação para a avaliação cardíaca dos familiares em primeiro grau de indivíduos afectados e das possibilidades e limites do estudo molecular. Nesta primeira consulta, foram colhidas amostras de sangue periférico e realizados os estudos moleculares inicialmente apenas aos casos *index*. Foram obtidos os consentimentos informados escritos de todos os indivíduos (dos próprios quando maiores de idade ou dos progenitores nas crianças) a quem foram efectuadas colheitas de sangue.

A transmissão e explicação dos resultados dos estudos moleculares obtidos foi realizada numa segunda consulta. Nos casos em que foi possível confirmar molecularmente o diagnóstico, foi explicada a possibilidade da avaliação do risco dos seus familiares pela pesquisa da mutação identificada. Nos indivíduos em que não foi possível confirmar molecularmente o diagnóstico, foi reforçada a importância de uma vigilância clínica adequada

dos seus familiares.

O processo de aconselhamento genético foi concluído com a elaboração e envio de um relatório de alta com toda a informação relevante e com a referenciação, quando necessário, para consultas de Cardiologia Pediátrica ou de Cardiologia. Procedeu-se ao envio de uma cópia desse relatório ao médico que os referenciou à consulta de Genética Médica.

Familiares dos casos em que houve confirmação molecular

A avaliação e o aconselhamento genético dos familiares dos casos em que houve confirmação molecular foi realizada em duas consultas. Na primeira, forneceram-se informações sobre a SQT1 (etiopatogenia, expressividade variável, penetrância incompleta, prognóstico e possibilidades terapêuticas) e explicou-se a sua hereditariedade, risco de recorrência e as possibilidades e limites do estudo molecular (pesquisa da mutação familiar). Após a obtenção do consentimento informado escrito, estes indivíduos colheram amostras de sangue periférico. Na segunda consulta, foi comunicado e explicado o resultado do estudo molecular. Este processo foi finalizado com a redacção e envio de relatório de reforço do aconselhamento genético aos próprios e referenciação, quando indicado, para consultas de Cardiologia.

Estudos moleculares

A extracção de DNA foi realizada a partir de sangue periférico. Nos casos *index*, os genes analisados e a metodologia utilizada dependeu do laboratório a que se recorreu.

Parte dos indivíduos estudados integraram um projecto de investigação de caracterização molecular da SQT1 coordenado pela Prof.^a Silvia G. Priori (IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia, Itália). Neste projecto foram estudadas todas as regiões

codificantes dos genes *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1* e *KCNE2* por *denaturing high performance liquid chromatography* (DHPLC) e sequenciação directa dos fragmentos destes genes com alterações cromatográficas. Os resultados disponibilizados apenas referiam o gene envolvido e o tipo de mutação detectada.

Nos casos estudados no laboratório GenoMed do Instituto de Medicina Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa foram analisados, por sequenciação, todas as regiões codificantes dos genes *KCNQ1*, *KCNH2* e *SCN5A*.

O Genetest do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP) procedeu à análise por sequenciação directa (combinação de sequenciação de nova geração com uma cobertura mínima de 30X e sequenciação de Sanger), da totalidade das regiões codificantes e transições exão-intrão, dos genes *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *ANK2*, *KCNE1* e *KCNE2*.

Nos familiares dos casos *index* com confirmação molecular, procedeu-se, no mesmo laboratório, à pesquisa da mutação familiar por sequenciação directa de DNA extraído de sangue periférico.

Resultados

Foram estudados 15 casos *index* (dez do sexo masculino e cinco do sexo feminino), sendo que quatro eram de etnia cigana e os restantes caucasianos.

Como se pode verificar na **Tabela 4**, que resume a informação clínica referente a estes doentes, quatro foram diagnosticados em período neonatal, oito até aos dez anos, dois entre os 11 e os 40 e um após os 40 anos de idade, sendo a média de idade diagnóstico de 6,87 anos.

Quanto aos sintomas que levaram ao diagnóstico, três dos doentes apresentavam síncope, dois taquicardias ventriculares (um destes com *torsade de pointes*), um taquicardias supraventriculares, dois sintomatologia cardíaca inespecífica (um com precordialgia e outro com precordialgia associada a palpitações), três com outras alterações cardíacas (um com bradicardia, um com extrassístoles ventriculares e um com bloqueio auriculoventricular) e dois com outros eventos (um com um acontecimento com aparente ameaça de vida (ALTE) e um com lipotímia). Havia ainda dois doentes assintomáticos, cujo diagnóstico foi sugerido electrocardiograficamente, sendo que um deles se submeteu a um electrocardiograma para rastreio após morte súbita do pai aos 24 anos de idade e o outro como rotina em contexto desportivo. Apenas quatro apresentavam história de síncope.

No que diz respeito ao valor do QTc, não foi possível obter o valor de um dos doentes, sendo que, entre os restantes catorze, dois tinham um valor inferior a 0,450s, um entre os 0,450s e os 0,459s, um outro entre os 0,460s e os 0,479s e dez acima dos 0,480s, sendo o valor médio igual a 0,503s.

Quanto à história familiar, cinco apresentavam antecedentes familiares relevantes. Destes, quatro tinham história de morte súbita antes dos 40 anos de idade, sendo que num

deles esta se deu num parente em primeiro grau (pai) e que em dois destes quatro havia outro familiar com diagnóstico clínico de SQT. O outro tinha um familiar com diagnóstico clínico de SQT. Num dos casos não foi possível aferir a história familiar, uma vez que esta era desconhecida por o doente em causa ser adoptado. Os restantes nove não apresentavam antecedentes familiares relevantes para este estudo.

Os laboratórios que realizaram os estudos moleculares destes casos, bem como os respectivos genes analisados e resultados obtidos, encontram-se registados na **Tabela 5**.

Tal como se pode verificar na **Tabela 5**, foi obtida confirmação molecular de SQT em onze dos quinze casos estudados (73,33%), nos quais foram identificadas: uma mutação no gene *KCNQ1* (SQT 1, 6,67%), seis mutações no gene *KCNH2* (SQT 2, 40%), uma mutação no gene *SCN5A* (SQT 3, 6,67%) e uma mutação no gene *KCNE2* (SQT 6, 6,67%). Houve ainda dois casos nos quais foram identificadas mutações em mais que um gene (13,33%), sendo que no Caso 5 foram identificadas mutações a nível dos genes *KCNQ1* e *KCNH2* (SQT 1 e SQT 2, respectivamente) e que no Caso 10 foram identificadas mutações a nível dos genes *KCNQ1*, *KCNH2* e *KCNE1* (SQT 1, SQT 2 e SQT 5, respectivamente).

De entre os onze casos com confirmação molecular, o estudo dos progenitores foi realizado em nove deles. Este não foi realizado em dois casos, num deles por os progenitores já terem falecido e no outro por se tratar de uma criança adoptada. Assim, foi possível verificar que quatro casos ocorreram *de novo* (44,44%) e cinco foram herdados (55,56%). No Caso 5, em que tinha sido identificada um dupla heterozigotia, a mutação identificada no gene *KCNQ1* era de origem paterna e a no gene *KCNH2* de origem materna. No Caso 10, a mutação no gene *KCNQ1* era de novo e as nos genes *KCNH2* e *KCNE1* eram ambas de origem materna. (**Tabela 6, Figura 1**) Para além dos progenitores, foram estudados 12 outros familiares dos Casos 10, 11 e 12 (**Figura 2**), sendo que as mutações em causa foram encontradas em seis deles. (**Tabela 6**)

Discussão

Através da análise dos resultados deste estudo, é possível verificar que a percentagem de casos nos quais foi possível a confirmação molecular do diagnóstico (73,33%) vai de encontro à percentagem descrita na literatura (75 a 80%).^{4,5,13}

Dentro destes casos, 40% tratavam-se de mutações no gene *KCNH2* (SQTL 2) e cerca de 6,67% em cada um dos seguintes: *KCNQ1* (SQTL 1), *SCN5A* (SQTL 3) e *KCNE2* (SQTL 6). Estes resultados estão de acordo com as prevalências descritas, com exceção da percentagem registada de casos com mutações no gene *KCNQ1*, cujo valor esperado deveria ser entre os 30 e os 35%.^{1,2,13}

Em dois casos (13,33%) foram encontradas mutações em mais do que um gene. O Caso 5 em que foi identificada uma dupla heterozigotia nos genes *KCNQ1* e *KCNH2* e o Caso 10 com uma tripla heterozigotia nos genes *KCNQ1*, *KCNH2* e *KCNE1*. Estes resultados não são inesperados, uma vez que há alguns estudos que concluíram que aproximadamente 10% dos indivíduos com SQTL têm uma segunda mutação no mesmo ou num outro gene.^{7,20} Há alguns autores que advogam que a SQTL poderá ser uma patologia com uma hereditariedade digénica.^{7,21} Num estudo elaborado por Mullally *et al.*, verificou-se que os doentes com múltiplas mutações têm um risco significativamente acrescido de episódios cardíacos com aparente risco de vida quando comparados com aqueles com apenas uma mutação, bem como manifestações em idades mais precoces.²² No entanto, nos nossos casos esta situação não se verifica, sendo que um deles se trata, inclusivamente, de um adolescente assintomático (Caso 5).

Após a confirmação molecular, foi realizado o estudo dos progenitores em nove dos onze casos. Este estudo permitiu concluir que 44,44% dos casos ocorreram *de novo* e que os

restantes 55,56% foram herdados, sendo que a percentagem dos casos *de novo* foi bastante superior ao esperado (menos de 5 a 10%).¹³

Para além dos progenitores, foram estudados 12 outros familiares dos Casos 10, 11 e 12, sendo que as mutações em causa foram encontradas em 50% destes.

Com estes dados, podemos verificar a importância do estudo genético das famílias em que houve confirmação molecular de SQT1, uma vez que de entre um total de 28 indivíduos estudados (progenitores e outros), foram encontradas mutações em 11 deles (39,29%), o que permite uma estratificação do risco destes doentes e o estabelecimento de um protocolo de vigilância clínica adequado, o que de outra forma não seria possível, uma vez que se encontravam assintomáticos. A SQT1 tem uma expressividade inter e intra-familiar muito variável e uma penetrância incompleta (de 25 a 90%)^{4,6,17}, o que pode explicar a ausência de sintomatologia nestes indivíduos.

Nos quatro casos em que não houve confirmação molecular, tal pode dever-se ao facto de ter sido analisado um número restrito de genes (nos Casos 1, 8 e 9 cinco genes e no Caso 4 apenas três). Para além disto, a SQT1 tem uma grande heterogeneidade genética, nomeadamente de *locus* (existem 13 genes descritos actualmente, podendo haver outros ainda não identificados) e alélica (foram já descritos todos os tipos de mutações, incluindo, em cerca de 3% dos casos, grandes deleções e duplicações²³, as quais não são detectadas por sequenciação). Como tal, é importante salientar que um estudo molecular negativo não exclui o diagnóstico.

Quatro dos indivíduos estudados (26,67%) eram de etnia cigana. Destes, não se obteve confirmação molecular num deles (Caso 1). Nos restantes três casos (Casos 11, 12 e 13), foi possível identificar uma mutação, em heterozigotia, no gene *KCNH2*. No Caso 11 foi identificada uma deleção. Os Casos 12 e 13 tinham a mesma mutação (c.785delG;

p.Gly262AlafsX98). Embora de localidades diferentes, todos eles pertenciam ao mesmo distrito e dado existir uma elevada taxa de consanguinidade, não podemos excluir a possibilidade de serem familiares, mesmo não tendo sido possível estabelecer uma ligação entre eles. Tratando-se, eventualmente, de famílias diferentes, poder-se-á colocar a hipótese de que mutações no gene *KCHN2* sejam as mais prevalentes neste grupo étnico.

O objectivo principal deste trabalho foi o de proporcionar o aconselhamento genético não só aos indivíduos com SCTL, mas também aos seus familiares. O aconselhamento genético é, actualmente, facilitado pela disponibilidade e rentabilidade dos estudos moleculares existentes.^{17,18,24-27} Nos casos com confirmação molecular, a identificação dos familiares em risco pode ser realizada por intermédio da pesquisa da mutação previamente identificada no caso *index*. Sempre que exequível, a abordagem familiar deve ser iniciada pelos progenitores, cuja avaliação vai determinar, conseqüentemente, o risco de recorrência para outros descendentes e para outros familiares dos próprios. Sempre que se realiza um estudo preditivo, é importante discutir com os próprios as implicações e limitações da realização de um estudo genético nestas circunstâncias.^{24,28}

Em quatro dos casos *index* que integraram este estudo, a mutação ocorreu *de novo* (Casos 2, 3, 6 e 7). (**Tabela 6**) Nestas circunstâncias, não existe risco de doença para os progenitores. No entanto, poderá haver um risco específico acrescido para outros descendentes destes casais, pela possibilidade de existência de um mosaicismo gonadal num deles. Tal risco pode ser avaliado pela pesquisa da mutação previamente detectada no caso *index*.

Nos dois casos (Casos 13 e 14) em que não foi possível estudar os progenitores, o risco para outros familiares (nomeadamente, para irmãos) ficará dependente da eventual identificação das mutações em causa nos próprios.

Nos casos herdados (Casos 5, 10, 11, 12 e 15), a avaliação do risco de recorrência para outros familiares pode ser realizada recorrendo ao estudo molecular.

O risco de recorrência da SQT1 tem que ser analisado considerando não só os genótipos identificados, mas também a sua penetrância.^{4,6,17} Nos heterozigotos, o risco de transmissão da mutação é de 50%, e a probabilidade destes manifestarem a doença é de 12,5 a 45%. Para os duplos heterozigotos, o risco de transmissão das mutações é 75% (25% em dupla heterozigotia, 50% em heterozigotia) e o de doença de 18,75 a 67,5%. Já nos triplos heterozigotos, estes riscos são de 87,5% (12,5% em tripla heterozigotia, 37,5% em dupla heterozigotia e 37,5% em heterozigotia) e de 21,88 a 78,75 %, respectivamente.

A confirmação molecular faz com que seja tecnicamente possível oferecer a estes indivíduos um diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) ou um diagnóstico pré-natal (DPN)^{24,26}. Porém, estas situações devem ser previamente avaliadas por comissões de centros de referência de DGPI e DPN.

Na ausência de confirmação molecular, o que se verificou em quatro dos indivíduos estudados, não é possível avaliar com certeza o risco para os outros familiares. Nestas circunstâncias, está recomendado que estes tenham um protocolo de vigilância cardíaca adequado.^{13,24,27}

Apesar destes resultados serem, na maioria, concordantes com a literatura, não se pode deixar de comentar o facto de se tratar de uma amostra reduzida de doentes.

Conclusões

Com este trabalho demonstrou-se a importância do estudo molecular na SQTL, não só a nível do seu diagnóstico, prognóstico e terapêutica, mas também, e sobretudo, a nível do aconselhamento genético que se pode oferecer a estes doentes e aos seus familiares.

Apesar de se tratar de uma das doenças cardiogenéticas com melhor caracterização molecular, são ainda necessários mais estudos que possibilitem uma maior compreensão dos seus mecanismos etiopatogénicos e da correlação genótipo-fenótipo, de forma a proporcionar um acompanhamento adequado e individualizado a estes doentes.

ⁱ Este artigo foi escrito segundo o antigo Acordo Ortográfico.

Bibliografia

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol*, 2013;62(3):169–80.
2. Zumhagen S, Stallmeyer B, Friedrich C et al. Inherited long QT syndrome: clinical manifestation, genetic diagnostics, and therapy. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2012;23(3):211–9.
3. Crotti L, Celano G, Dagradi F et al. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2008;3:18.
4. Romano-Ward Syndrome [GeneReviews™. 1993] - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2014 Mar 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301308>
5. Baars HF, van der Heijden JF. Congenital Long QT-Syndrome. Baars HF, Doevendans PAFM, van der Smagt JJ, editors. *Clinical Cardiogenetics*. London: Springer London 2011. P143-64.
6. Jiménez-Jáimez J, Tercedor-Sánchez L, Alvarez-López M et al. Genetic testing of patients with long QT syndrome. *Rev española Cardiol*, 2011;64(1):71–4.
7. Beckmann B-M, Wilde AAM, Käab S. Clinical utility gene card for: long-QT syndrome (types 1-13). *Eur J Hum Genet*, 2013;21(10).
8. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*, 1985;109(2):399–411.
9. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*, 1993;88(2):782–4.
10. Schwartz PJ. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*, 2006;259(1):39–47.

11. Crotti L, Dagradi F, Schwartz PJ. Long QT syndrome: from genetic basis to treatment. *Cardiogenetics*, 2011;1(1s):1–7.
12. Hofman N, Wilde AAM, Kääh S et al. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J*, 2007;28(5):575–80.
13. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies. *Heart Rhythm*, 2011;8(8):1308–39.
14. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med*, 1998;339(14):960–5.
15. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 2001;103(1):89–95.
16. Moss a. J, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and Limitations of β -Blocker Therapy in Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*, 2000;101(6):616–23.
17. Hofman N, van Langen I, Wilde AAM. Genetic testing in cardiovascular diseases. *Curr Opin Cardiol*, 2010;25(3):243–8.
18. Kodde J, Hofman N, Reichert CL a et al. Cardiogenetic counselling in a non-university hospital. *Neth Heart J*, 2007;15(12):412–4.
19. Ruiters JS, Berkenbosch-Nieuwhof K, van den Berg MP et al. The importance of the family history in caring for families with long QT syndrome and dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*, 2010;152A(3):607–12.

20. Tester DJ, Will ML, Haglund CM et al. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2005;2(5):507–17.
21. Schäffer AA. Digenic inheritance in medical genetics. *J Med Genet*, 2013;50(10):641–52.
22. Mullally J, Goldenberg I, Moss AJ et al. Risk of life-threatening cardiac events among patients with long QT syndrome and multiple mutations. *Heart Rhythm*, 2013;10(3):378–82.
23. Probst V, Wilde A a M, Barc J et al. SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009;2(6):552–7.
24. Cowan J, Morales A, Dagua J et al. Genetic testing and genetic counseling in cardiovascular genetic medicine: overview and preliminary recommendations. *Congest Heart Fail*, 2008;14(2):97–105.
25. Fowler SJ, Napolitano C, Priori SG. When is genetic testing useful in patients suspected to have inherited cardiac arrhythmias? *Curr Opin Cardiol*, 2010;25(1):37–45.
26. Fowler SJ, Cerrone M, Napolitano C et al. Genetic testing for inherited cardiac arrhythmias. *Hellenic J Cardiol*, 2010;51(2):92–103.
27. Sturm AC, Hershberger RE. Genetic testing in cardiovascular medicine: current landscape and future horizons. *Curr Opin Cardiol*, 2013;28(3):317–25.
28. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011;4(1):81–90.

Legenda das figuras

Figura 1 - Heredograma do Caso 10

● - Indivíduo doente

Ⓛ - Indivíduo assintomático mas com a mutação familiar

Figura 2 - Heredograma do Caso 12

● / ■ - Indivíduos doentes

Tabelas

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico da síndrome de QT longo 1993-2011⁸⁻¹¹

Achados electrocardiográficos*		Pontuação
A QTc ^o	≥ 0,480s	3
	0,460-0,479s	2
	0,450-0,459 (sexo masculino)s	1
B QTc ^o ao 4.º minuto de recuperação da prova de esforço ≥ 0,480 s		1
C Torsade de pointes [#]		2
D Alternância da onda T		1
E Entalhe da onda T em 3 derivações		1
F Frequência cardíaca baixa para a idade [§]		0,5
História clínica		
A Síncope [#]	Com <i>stress</i>	2
	Sem <i>stress</i>	1
B Surdez congénita		0,5

História familiar

A	Familiares com o diagnóstico definitivo de SQT ^L	1
B	Morte súbita cardíaca inexplicada antes dos 30 anos num familiar em 1.º grau [^]	0,5

*Na ausência de medicação ou doenças conhecidas que alterem estas características electrocardiográficas; °QTc - QT corrigido, calculado segundo a fórmula de Bazett; #Mutuamente exclusivos; §Frequência cardíaca em repouso abaixo do 2.º percentil para a idade; ^Os mesmos familiares não podem ser contados em A e B.

s - Segundos; SQT^L - Síndrome de QT Longo

Tabela 2 - Subtipos da Síndrome de QT Longo^{1,2,13}

Subtipo SQTL	Gene	Cromossoma	Prevalência (%)
SQTL 1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5-p15.4	30-35
SQTL 2	<i>KCNH2</i>	7q36.1	25-40
SQTL 3	<i>SCN5A</i>	3p22.2	5-10
SQTL 4	<i>ANK2</i>	4q25-26	Raro
SQTL 5	<i>KCNE1</i>	21q22.12	Raro
SQTL 6	<i>KCNE2</i>	21q22.11	Raro
SQTL 7	<i>KCNJ2</i>	17q24.3	Raro
SQTL 8	<i>CACNA1C</i>	12p13.33	Raro
SQTL 9	<i>CAV3</i>	3p25.3	Raro
SQTL 10	<i>SCN4B</i>	11q23.3	Raro
SQTL 11	<i>AKAP9</i>	7q21.2	Raro
SQTL 12	<i>SNTA1</i>	20q11.21	Raro
SQTL 13	<i>KCNJ5</i>	11q24.3	Raro

SQTL - Síndrome de QT Longo

Tabela 3 - Características clínicas das formas mais comuns da SQT^L 5

	SQT ^L 1	SQT ^L 2	SQT ^L 3
Episódios durante o exercício físico/emoção (%)	88	56	32
Episódios em repouso/durante o sono (%)	3	29	39
Factores desencadeantes específicos	Natação/ Mergulho	Estímulos sonoros	Sono/ Repouso
Idade média do primeiro episódio (anos)	9	12	16
Episódios antes dos 10 anos (%)	40	16	2
Episódios antes dos 40 anos (%)	63	46	18
Risco de morte aquando de um episódio (%)	4	4	20
Morte súbita como apresentação inicial (%)	2	1	3

SQT^L - Síndrome de QT Longo

Tabela 4 - Características clínicas dos casos *índex*

Caso	Sexo	História de síncope	Idade de diagnóstico	Apresentação clínica	QTc (s)	História familiar
1	Feminino*	Não	3 anos	Precordialgia e palpitações	0,450	–
2	Masculino	Não	Período neonatal	<i>Torsade de pointes</i>	0,537	–
3	Masculino	Sim	1 ano	Síncope	0,640	–
4	Feminino	Não	6 anos	Lipotímia	0,480	Primo em 2º grau: MS aos 35 anos
5	Masculino	Não	14 anos	Assintomático	0,480	–
6	Masculino	Não	Período neonatal	TV	0,478	–
7	Masculino	Não	Período neonatal	BAV	0,516	–
8	Masculino	Não	3 anos	TSV	0,500	–
9	Masculino	Não	5 anos	Arritmia - EV	0,424	Primo em 1º grau: MS aos 14 anos
10	Feminino	Sim	6 anos	Síncope	0,522	–
11	Masculino*	Sim	8 meses	ALTE	0,520	Avó materna com SQTL

12	Feminino*	Não	4 anos	Assintomática	0,519	Pai: MS aos 24 anos; Tia paterna: MS aos 14 anos; Tia paterna: SQTL; Avó paterna: MS aos 32 anos
13	Masculino*	Sim	48 anos	Síncope	?	–
14	Masculino	Não	13 anos	Precordialgia	0,530	?
15	Feminino	Não	Período neonatal	Bradycardia	0,440	Tio materno com SQTL; Tia-avó materna: MS aos 18 anos

*Etnia cigana

– - Não relevante; ? - Desconhecido(a); ALTE - Acontecimento com aparente ameaça de vida; BAV - Bloqueio auriculoventricular; EV - Extrassístoles ventriculares; MS - Morte súbita; QTc - QT corrigido; s - Segundos; SQTL - Síndrome de QT Longo; TSV - Taquicardia supraventricular; TV - Taquicardia ventricular

Tabela 5 - Estudo genético dos casos *index*

Caso	Laboratório	Genes estudados	Resultado (Gene-Mutação)	Subtipo SQTL
1	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	–	–
2	GenoMed	<i>KCNQ1, KCNH2 e SCN5A</i>	<i>KCNH2 - c.1838C>T; p.Thr613Met</i>	SQTL 2
3	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>SCN5A - missense</i>	SQTL 3
4	GenoMed	<i>KCNQ1, KCNH2 e SCN5A</i>	–	–
5	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNQ1 - missense KCNH2 - inserção</i>	SQTL 1+2
6	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNH2 - missense</i>	SQTL 2
7	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNH2 - missense</i>	SQTL 2
8	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	–	–
9	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	–	–
10	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNQ1 - deleção KCNH2 - missense KCNE1 - missense</i>	SQTL 1+2+5

11	IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNH2</i> - deleção	SQTL 2
12	Genetest	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNH2</i> - c.785delG; p.Gly262AlafsX98	SQTL 2
13	Genetest	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNH2</i> - c.785delG; p.Gly262AlafsX98	SQTL 2
14	Genetest	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNE2</i> - c.170T>C; p.Ile57Thr	SQTL 6
15	Genetest	<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A, ANK2, KCNE1 e KCNE2</i>	<i>KCNQ1</i> - c.1079G>C; p.Arg360Thr	SQTL 1

SQTL - Síndrome de QT Longo; -- - Negativo

Tabela 6 - Estudo genético dos familiares

Caso	Subtipo SQTL	Familiar estudado	Resultado (Gene - Mutação - Subtipo SQTL)
2	SQTL 2	Pai	–
		Mãe	–
3	SQTL 3	Pai	–
		Mãe	–
5	SQTL 1+2	Pai	<i>KCNQ1 - missense - SQTL 1</i>
		Mãe	<i>KCNH2 - inserção - SQTL 2</i>
6	SQTL 2	Pai	–
		Mãe	–
		Irmã	–
7	SQTL 2	Pai	–
		Mãe	–
		Irmão	–
10	SQTL 1+2+5	Pai	–
		Mãe	<i>KCNH2 - missense; KCNE1 - missense - SQTL 2+5</i>

		Irmã	–
		Avô materno	–
		Avó materna	<i>KCNE1</i> - missense - SQTL 5
		Tia materna 1	<i>KCNE1</i> - missense - SQTL 5
		Tia materna 2	<i>KCNE1</i> - missense - SQTL 5
		Tio materno	–
11	SQTL 2	Mãe	<i>KCNH2</i> - deleção - SQTL 2
		Tia materna	–
12	SQTL 2	Irmão 1	<i>KCNH2</i> - c.785delG; p.Gly262AlafsX98 - SQTL 2
		Irmão 2	<i>KCNH2</i> - c.785delG; p.Gly262AlafsX98 - SQTL 2
		Tia paterna	<i>KCNH2</i> - c.785delG; p.Gly262AlafsX98 - SQTL 2
		Primo paterno 1	–
		Primo paterno 2	–
15	SQTL 1	Mãe	<i>KCNQ1</i> - c.1079G>C, p.Arg360Thr - SQTL 1

SQTL - Síndrome de QT Longo; – - Mutação familiar não identificada

Figuras

Figura 1

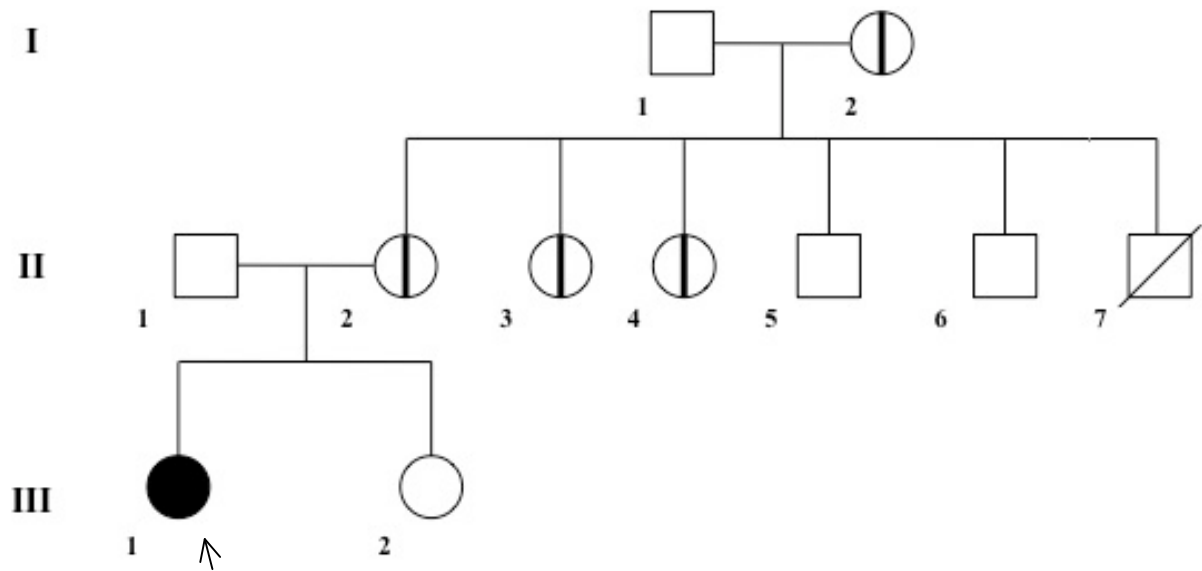
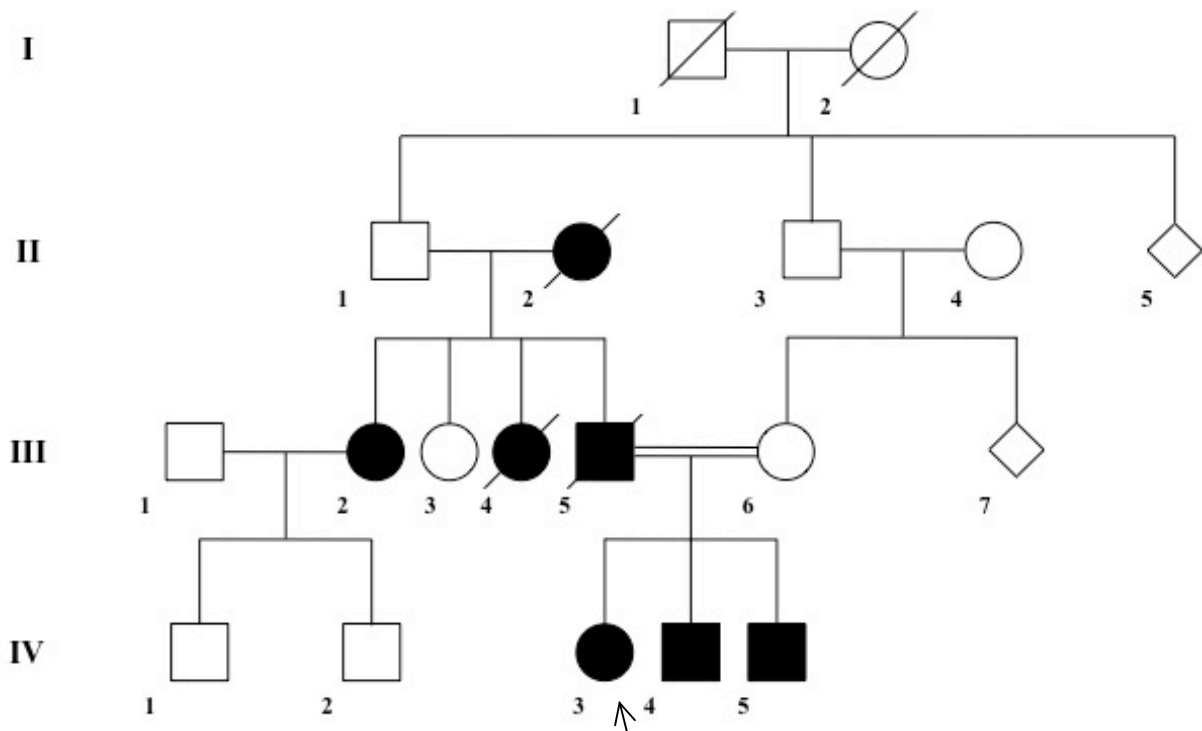


Figura 2



Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

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