



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Ana Sofia Torres Baptista

Indicadores da área de necrose do
enfarte agudo do miocárdio com
supradesnívelamento de ST

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Sofia Torres Baptista
Indicadores da área de necrose do
enfarte agudo do miocárdio com
supradesnivelamento de ST

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professora Doutora Elisabete Lousada Martins de Oliveira
Bernardes**

**E sob a Coorientação de:
Professor Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2012

FMUP

Eu, Ana Sofia Torres Baptista, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801188, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: Ana Sofia Torres Baptista

Nome: Ana Sofia Torres Baptista

Endereço eletrónico: med06188@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 915677543

Número do Bilhete de Identidade: 13481269

Título da Dissertação:

Indicadores da área de necrose do enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST

Orientador:

Professora Doutora Elisabete Lousada Martins de Oliveira Bernardes

Ano de conclusão: 2012

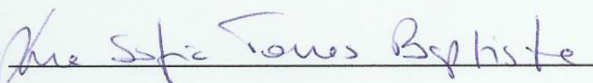
Designação da área do projeto:

Cardiologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura:



Dedicatória

Gosto sempre de revisitar a frase de Saramago no seu Memorial do Convento: “os homens são anjos nascidos sem asas, é o que há de mais bonito, nascer sem asas e fazê-las crescer”.

Será certamente esta tese de mestrado um marco neste processo de fazer crescer asas, que é, no fundo, a vida. Moveu-me desde logo a inabalável paixão pela Medicina e o desejo de me sentir imbuída, por ora incipientemente, do trabalho científico que pretendo perseguir como carreira sempre com a pessoa humana no centro e como fim em si mesma. Estive sempre rodeada de pessoas únicas e, cada uma à sua maneira, todas contribuíram para este resultado final, mas certamente ainda mais para o futuro por vir.

Gostaria de, primeiramente, agradecer ao Professor Doutor Manuel Vaz da Silva, meu orientador, médico de genialidade ímpar, por me ter feito acreditar desde o início e pelo empenho e tanto do seu ocupado tempo aqui investidos. Ainda à Professora Doutora Elisabete Martins por, com simpatia e disponibilidade, ter permitido que este trabalho se iniciasse.

Aos meus pais, irmão e avós, pelo antes que resulta no agora, pelo amor e carinho, pela paciência de todos os dias, pelo que me dão e não hei-de nunca na certa proporção ser capaz de devolver, pela pessoa que sou e médica que anseio ser. Ao Márcio, por encontrar as palavras certas quando preciso de as ouvir, por me apoiar hoje e por me fazer sonhar com o amanhã.

À Dra. Joana Soares Ferreira, pela simpatia, disponibilidade e amizade.

À Dra. Lucinda Oliveira, a melhor professora que tive o privilégio de conhecer e que teve um contributo decisivo no meu ingresso em Medicina.

**Indicadores da área de necrose do enfarte agudo do miocárdio com
supradesnívelamento de ST**

**Necrosis area markers in ST segment elevation myocardial
infarction**

Sofia Torres Baptista¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar de São João,
Porto, Portugal

Correspondência para:

R. Manuel Bandeira 147, hab. 23. 4150-479 Porto.

Endereço eletrónico: med06188@med.up.pt

contato: 915677543

N.º total de palavras: 4972

Resumo

Introdução e objectivos: O tamanho do enfarte do miocárdio é um marcador prognóstico bem estabelecido, podendo ser estimado com recurso a marcadores bioquímicos ou a métodos de imagem. No presente estudo pretendeu-se investigar a correlação entre as concentrações de troponina I (TnI) e da isoforma MB da creatina (CK-MB) com indicadores da área de enfarte obtidos por ecocardiografia.

Métodos: Consultaram-se os processos clínicos de doentes internados no serviço de Cardiologia do Hospital de São João, EPE entre 2008 e 2009 com diagnóstico de primeiro enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST (EAMCST), admissão hospitalar até 12h após o início dos sintomas, submetidos a intervenção coronária percutânea (ICP), doseamentos de TnI e CK-MB e realização de ecocardiograma nos 3 dias consecutivos à admissão.

Resultados: Foram incluídos no estudo 44 doentes (80% homens; média de idades $58,6 \pm 12,5$ anos). Encontraram-se associações significativas entre a concentração plasmática máxima (C_{max}) da CK-MB e o *wall motion score index* (WMSI) ($p=0,01$) quando a artéria *culprit* foi a DA (descendente anterior) proximal, entre a C_{max} da CK-MB e a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ($p=0,01$) e entre as *area under curve* (AUC) da CK-MB e da TnI e a FEVE ($p=0,01$).

Conclusão: Os resultados deste estudo sugerem que a TnI e CK-MB em associação com a ecocardiografia podem providenciar informação valiosa relativamente à área de necrose miocárdica após enfarte, o que poderá ter importantes implicações prognósticas, terapêuticas e na gestão de recursos da saúde.

Palavras-chave: enfarte agudo do miocárdio, tamanho do enfarte, troponina, creatina cínase

Abstract

Introduction and goals: The infarction size is a well established prognostic marker and can be estimated using biomarkers or imaging methods.

We sought to assess the correlation of troponin I (TnI) and creatine kinase-MB isoform (CK-MB) with echocardiographic markers of necrosis area.

Methods: We consulted clinical files of patients admitted between 2008 and 2009 in the cardiology department of Hospital de São João, EPE, presenting with first ST-elevation myocardial infarction (STEMI) of the anterior wall, until 12 hours of duration of symptoms, undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), measurements of TnI and CK-MB and echocardiogram performed in the 3 days following admission.

Results: 44 patients were included in the study (80% men; median age $58,6 \pm 12,5$ years). Peak value of CK-MB showed a significant correlation with wall motion score index (WMSI) ($p=0,01$) when the culprit artery was the proximal anterior descendente (AD) as well as with left ventricle ejection fraction (LVEF) ($p=0,01$). Area under curve (AUC) values of CK-MB and TnI also showed significant correlations with LVEF ($p=0,01$).

Conclusion: Our results suggest that measurement of TnI and CK-MB in conjunction with echocardiography can provide valuable information concerning myocardial necrosis area after infarction, which may have important implications in prognosis, therapy and in the management of health resources.

Key words: myocardial infarction, infarction size, troponin, creatine kinase, echocardiography

Abreviaturas

AUC - *area under curve*

C_{max} - concentração plasmática máxima

CK-MB - isoforma MB da creatina

DA – artéria descendente anterior

EAM - enfarte agudo do miocárdio

EAMCST - enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST

FEVE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo

GLS - ecocardiografia global longitudinal “strain”

ICP - intervenção coronária percutânea

MNM - marcadores de necrose miocárdica

RM - ressonância magnética

SPECT - cintigrafia de perfusão miocárdica

TC - tomografia computadorizada

TnI - troponina I

TnT – troponina T

VE – ventrículo esquerdo

WMSI - *wall motion score index*

Introdução

Num contexto de enfarte agudo do miocárdio (EAM), o tamanho do enfarte é um dos mais importantes indicadores prognósticos¹.

Na prática clínica são usados por rotina métodos não invasivos para fazer uma estimativa do tamanho do enfarte, tais como doseamento plasmático de marcadores de necrose miocárdica (MNM) – sendo as troponinas consideradas o *gold standard* à luz da actual definição de EAM² -, bem como electrocardiogramas e estudos de imagem (ecocardiografia, cintigrafia de perfusão miocárdica (SPECT), ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC)).³

Tem sido encontrada evidência da existência de correlação dos doseamentos de biomarcadores cardíacos com o tamanho do enfarte, tanto em modelos animais⁴ como em estudos clínicos com utilização de RM^{5,6}, SPECT⁷ e ecocardiografia *global longitudinal strain* (GLS).⁸

A ICP, método preferencial de reperfusão no EAMCST, introduz alterações na cinética dos biomarcadores, resultando em variabilidade nas concentrações precoces das troponinas, tornando-se necessário esclarecer qual o marcador e qual método de doseamento (doseamento isolado, C_{max} , AUC) que apresenta uma melhor correlação com a área de enfarte após a ICP.⁹

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a correlação entre o valor da C_{max} e a AUC da CK-MB e da Tnl e função sistólica do VE estimada por ecocardiografia, em doentes admitidos por primeiro EAMCST da parede anterior submetidos a ICP.

Métodos

Foram consultados, retrospectivamente, os processos clínicos dos doentes internados nos anos de 2008 e 2009 inclusive, no Serviço de Cardiologia do Hospital de São João, EPE.

Foram incluídos todos os doentes com diagnóstico de EAMCST da parede anterior (primeiro enfarte; critérios electrocardiográficos: ST supradesnivelado de V2 a V4) de acordo com os critérios da Sociedade Europeia de Cardiologia e do Colégio Americano de Cardiologia², com admissão hospitalar até 12h após o início dos sintomas, submetidos a ICP, com doseamentos de Tnl e CK-MB em vários momentos temporais nos 3 dias consecutivos à admissão e que tivessem realizado um ecocardiograma antes da alta hospitalar (nos primeiros 3 dias de internamento).

Dada a natureza retrospectiva do estudo, a marcada heterogeneidade verificada nos tempos que mediaram o início dos sintomas e a vinda do doente ao Serviço de Urgência Hospitalar (razões clínicas incontornáveis) e ainda a variabilidade entre a hora de admissão e o tempo da colheita da primeira amostra de sangue para o doseamento da CK-MB e da Tnl - o que influenciou os tempos das colheitas posteriores, que foram em tempos fixos (ao 2º e 3º dia as amostras de sangue foram colhidas às 7 h e 18h de cada dia) -, opta-se por apresentar a evolução dos valores daqueles MNM segundo um intervalo de tempo de colheita após a admissão (que congregue todas as colheitas), i.e. entre as 6 e 12h, 12 e 24h, 24-48h e 48-72 h.

Foi considerado como o tempo que mediou para a realização da ICP primária, aquele que decorreu entre o início dos sintomas e o momento da abertura da artéria coronária *culprit* (hora registada no relatório).

A FEVE foi estimada pela regra de Simpson e a WMSI foi estimada através da fórmula: $WMSI = \text{soma dos scores da motilidade parietal/número de segmentos}$

visualizados; para a análise da motilidade parietal segmentar/regional o laboratório de recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰, considerando o modelo de 17 segmentos (incluindo o ápex); o score atribuído a cada segmento parietal e referente à sua contractilidade é baseado numa avaliação visual: 1-normal (> 40% de espessamento na sístole); 2 – hipocinésia (10-30% de espessamento); 3 – hipocinésia severa (< 10% de espessamento); 4 – discinésia; 5 – aneurisma. A classificação da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) em ligeira, moderada ou severa estava explícita no relatório da ecocardiografia e dependeu da avaliação de quem realizou o exame.

A classificação de Killip¹¹ foi atribuída de acordo com os critérios publicados: classe I – indivíduos sem sinais clínicos de insuficiência cardíaca; classe II – indivíduos com crepitações na auscultação pulmonar, S3 presente e pressão venosa jugular aumentada; classe III – indivíduos com edema agudo do pulmão; classe IV – indivíduos em choque cardiogénico.

Foram excluídos os doentes com diagnósticos prévios de insuficiência cardíaca, doença valvular cardíaca ou insuficiência renal com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m² ou os doentes em que no relatório da ecocardiografia constasse má janela acústica.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de S. João, EPE.

Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão (DP) ou média ± erro padrão da média (EPM), para as variáveis quantitativas. Para comparar 2 grupos foi usado o teste *t* de Student e para comparações múltiplas foram utilizadas a análise de variância (ANOVA) seguida do método de Newman-Keuls para a correcção do significado das diferenças. As correlações foram obtidas pelo teste de Spearman. Para as variáveis categóricas foi usado o teste do Qui Quadrado. O teste de Kruskal-Wallis

foi o teste não paramétrico usado para comparar os grupos. Para a análise estatística dos resultados foi usado o programa GraphPadPrism 5™. Foram consideradas diferenças significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos neste estudo 44 doentes com EAMCST da parede anterior (80% homens; média de idades $58,6 \pm 12,5$ anos).

As características demográficas e os factores de risco cardiovasculares dos doentes apresentam-se na *Tabela 1*.

Os dados relativos às angiografias coronárias figuram na *Tabela 2*.

O tempo que mediou entre o início da dor torácica (sintoma inicial) e a colheita da primeira amostra de sangue para doseamento de CK-MB e de TnI foi de $308,6 \pm 177,3$ min para os doentes com obstrução/oclusão da DA proximal, $345,9 \pm 286,8$ min para os doentes com envolvimento da DA média, $251,8 \pm 179,9$ min nos doentes com DA distal obstruída/ocluída e de $300,8 \pm 116,7$ min para os doentes com outro território coronário considerado *culprit* (comparação entre os 4 grupos de doentes: $p=0,87$). Em média, os doentes demoraram entre cerca de 4 a 6h a recorrer ao hospital desde o início da dor torácica.

Os valores da C_{max} e da AUC entre a primeira colheita de sangue (tempo 0) e as 72 horas (AUC_{0-72}) após admissão obtidos nos doseamentos da CK-MB e da TnI encontram-se distribuídos por grupos segundo a artéria obstruída/ocluída, na *tabela 3* e na *figura 1*. A C_{max} mais elevada de CK-MB foi encontrada nos doentes com obstrução do segmento proximal da artéria DA ($456,0 \pm 828,8$ ng/mL) e a C_{Max} mais elevada de TnI registou-se entre os doentes com obstrução de outra artéria que não a DA ($130,6 \pm 48,7$ ng/mL).

Em relação aos valores da AUC entre as 0 e as 72 horas, também não se registaram diferenças significativas entre os vários grupos de doentes, quer para a CK-MB quer para a Tnl, embora o valor mais elevado no caso da AUC da CK-MB, se tenha verificado no subgrupo de doentes com obstrução/oclusão do segmento proximal da artéria DA ($460,3 \pm 109,9$ ng.h/mL) e no caso da AUC da Tnl no subgrupo com obstrução/oclusão de outra artéria que não a DA ($200,3 \pm 52,2$ ng.h/mL).

Em relação aos resultados dos ecocardiogramas realizados nos três primeiros dias após a admissão, aproximadamente um terço dos doentes (36,4%) revelou compromisso moderado da função sistólica do VE e uma pequena proporção apresentou compromisso grave (11,4%).

Tal como ilustrado na *tabela 3*, também não se constataram diferenças significativas nos valores do WMSI naqueles com obstrução/oclusão dos diversos segmentos da DA ou com envolvimento de outros territórios coronários. Não houve nenhum caso fatal durante o tempo de internamento.

Como mostra a *figura 2*, não foi encontrada correlação significativa entre o tempo que mediou a realização da ICP e o WMSI (3A) e a FEVE (3B) avaliados por ecocardiografia.

Na *figura 3* pode ver-se que apenas existe uma correlação significativa entre a C_{max} da CK-MB e o WMSI ($p=0,01$) quando a artéria *culprit* foi a DA proximal. Não se verificaram correlações significativas entre a C_{max} da CK-MB e o WMSI quando as artérias *culprit* foram a DA média e distal e também não houve qualquer correlação significativa entre os valores da AUC da CK-MB e o WMSI, independentemente do segmento da DA obstruído/ocluído. No seu conjunto, considerando todos os casos de EAMCST e tendo como artéria *culprit* a DA (proximal, média ou distal), os dados apontam apenas para uma correlação positiva (tendencialmente significativa; $p=0,09$)

entre o valor da C_{max} da CK-MB e o WMSI, isto é, quanto maior o valor da C_{max} da CK-MB, maior o WMSI e, portanto, mais marcada a disfunção sistólica do VE.

As demais correlações estudadas entre a TnI (C_{max} , concentração plasmática às 72h e AUC) e o WMSI (*figura 4*) não alcançaram significado estatístico. Neste estudo, nenhum dos parâmetros analisados para a TnI serviram para estimar a repercussão num dos indicadores da função sistólica do VE, ao contrário do que se verificou para a CK-MB.

A *figura 5* apresenta gráficos que representam a correlação negativa entre os MNM e a FEVE avaliada por ecocardiografia, nos doentes em que foi possível obter este último dado. A associação encontrada foi estatisticamente significativa entre a C_{max} da CK-MB e a FEVE ($p=0,01$) e entre as AUCs da CK-MB e da TnI e a FEVE ($p=0,01$). As correlações inversas verificadas entre a C_{max} da TnI e as concentrações plasmáticas (às 72h) da TnI e a FEVE foram tendencialmente significativas ($p=0,08$; $p=0,07$, respetivamente). Assim, quanto maiores os valores da C_{max} e AUC da CK-MB e da TnI menor a FEVE, ou seja, mais comprometida a função sistólica do VE.

Discussão

Os dados do presente estudo indicam que existe correlação entre o tamanho do enfarte estimado bioquimicamente e a avaliação imagiológica na fase aguda com estimativa da função sistólica do VE enquanto marcador grosseiro da área enfartada.

No contexto da cardiomiopatia isquémica, a quantificação tão precisa quanto possível do miocárdio enfartado e a distinção entre o miocárdio viável e não viável são fundamentais na avaliação da eficácia da ICP, no enquadramento prognóstico e na gestão terapêutica destes doentes, tendo ainda utilidade para testar a eficácia potencial de novas abordagens terapêuticas.¹

Foram excluídos doentes com história progressiva de EAM, todavia, em doentes com enfartes prévios silenciosos, poderá ter ocorrido sobrestimativa do tamanho do enfarte. Algum grau de contribuição de enfarte no ventrículo direito para a libertação de MNM poderá também ter confundido as análises da função do VE.

Neste estudo, investigámos as correlações entre os MNM, a FEVE e o WMSI. Mistry et al.¹² e Eek et al.¹³ encontraram uma associação forte entre o WMSI e o tamanho relativo do enfarte estimado por RM ($p < 0,001$). Encontrou-se uma associação significativa entre a concentração máxima de CK-MB e o WMSI, no grupo em que a artéria *culprit* foi a DA proximal, o que traduziu uma perda de miocárdio e de função maior nos indivíduos com valor mais elevado do MNM.

Foram encontradas associações significativas entre a C_{max} da CK-MB, as AUC da CK-MB e da Tnl e a FEVE. No entanto, não foram encontradas correlações significativas entre a ICP e o WMSI ou a FEVE, o que poderá ser explicado pelo facto de que muito miocárdio pode ainda estar viável mas atordoado aquando da realização da ecocardiografia (nos primeiros 3 dias neste estudo). A FEVE foi, não obstante, obtida apenas em 15 dos doentes incluídos. De notar que a FEVE pode estar falsamente aumentada devido a hipercinésia compensatória o que pode condicionar negativamente a interligação FEVE e área de necrose.¹⁴ Por outro lado, a FEVE medida na fase subaguda representa somente o impacto inicial da necrose miocárdica na função do VE. O fenómeno designado de *stunning miocárdico* (atordoamento) pode explicar em parte o compromisso inicial da FEVE, levando a uma subestimativa da função ventricular esquerda e a uma inferência exagerada da perda real de miocárdio a substituir em semanas por cicatriz. Deste modo, algumas das áreas inicialmente visualizadas na ecografia com contractilidade diminuída poderão não corresponder exatamente a áreas de necrose. Encontra-se descrito por Cleland et al.¹⁵ que em cerca de 20% dos indivíduos com disfunção sistólica do VE na fase aguda do EAM esta é transitória, o que pode ter implicações prognósticas importantes. As correlações

poderiam ser melhores numa ecografia subsequente a realizar durante o primeiro ano após o EAM ou se se tivesse recorrido a técnicas mais precisas, como RM ou SPECT.

Apesar das diferenças no desenho e tamanho da amostra, os nossos resultados encontram-se em linha com os dos estudos que têm sido publicados. Hallén et al.⁶, num estudo multicêntrico (n=227) evidenciaram que, quer um doseamento precoce quer tardio de TnI, se correlacionavam bem com a área de enfarte determinada por RM. Mayr et al.¹⁶ também demonstraram que as C_{max} e AUC de TnT e creatina cínase se correlacionam de forma significativa com tamanho do enfarte e função global e regional de acordo com avaliação por RM durante a fase subaguda e quatro meses após o EAM.

No EAM, a subida dos valores plasmáticos das troponinas ocorre 4 a 8h após o início dos sintomas, com pico inicial cerca das 12h, ocorrendo um segundo pico cerca do quarto dia e mantendo-se elevados por cerca de sete a dez dias.¹⁷ O tratamento de reperfusão miocárdica precoce afecta primariamente a fracção precoce da TnT mais do que as partes média e terminal da curva de libertação desta proteína após EAM.¹⁸ Como os doseamentos incluídos neste estudo se cingiram aos três primeiros dias após o EAM poderá ter sido introduzido algum erro pela não inclusão de doseamentos após os três primeiros dias no cálculo da AUC da TnI. No caso da CK-MB, como tem uma persistência sérica de mais curta duração, poderá apresentar menor erro dentro dos doseamentos das primeiras 72h, o que poderá constituir uma das hipóteses explicativas para as melhores correlações encontradas para a CK-MB relativamente à TnI. Contudo, a CK-MB perde especificidade face às troponinas, aumentando a probabilidade de sobrestimativa do tamanho do enfarte atribuível ao dano muscular.⁵ O tamanho do enfarte poderá ser estimado a partir do valor de TnI doseado às 72h após EAM, podendo constituir um marcador mais preciso por ser menos dependente do tempo e das alterações introduzidas pela terapêutica de reperfusão. Di Chiara et al.¹⁹ demonstraram que, em doentes com primeiro EAM, um doseamento único de TnI às 72h após o início dos sintomas tem a melhor correlação com o volume do enfarte

estimado por RM e apresenta melhor correlação que qualquer doseamento de CK-MB. No nosso estudo na correlação encontrada entre a Tnl às 72 horas e a FEVE pode antever-se uma tendência para ser significativa ($p=0,07$), atendendo também a que apenas se dispunha destes dados para 14 doentes.

Convém ainda atentar no eventual erro induzido pela possibilidade de obstrução microvascular que poderá impedir em alguma proporção o rápido *washout* dos MNM após a reperfusão e, assim, alterar os doseamentos dos mesmos numa fase precoce, deixando a falsa impressão de um menor tamanho de enfarte.²⁰

Os tempos dos doseamentos poderão ser demasiado espaçados e, embora correspondendo àqueles praticados por rotina, poder-se-ão ter perdido os verdadeiros valores de C_{max} ou outros importantes na curva de libertação dos MNM e para o cálculo das AUC. Se fosse possível realizar um estudo prospetivo, colhendo as amostras de sangue a todos os doentes nos mesmos intervalos de tempo após os sintomas iniciais, de forma protocolada e fixa, os resultados seriam certamente mais reproduzíveis e estatisticamente significativos e as suas conclusões mais sólidas.

Em média, os doentes demoraram entre 4 a 6 horas a recorrer ao hospital desde o início da dor torácica, sendo que apenas se incluíram doentes admitidos até 12 horas de evolução dos sintomas. Quando se têm em conta o miocárdio em risco, o número de colaterais e a localização do enfarte, a duração da oclusão coronária associa-se significativamente ao tamanho final do enfarte.²¹ Como descrevem Ortiz-Pérez et al.²² após as 4 horas de sintomas o salvamento significativo do miocárdio só ocorre na presença de colaterais bem desenvolvidas ou fluxo anterógrado através da lesão. A mensagem divulgada pelas sucessivas campanhas de sensibilização ainda não parece, pois, ter surtido o efeito desejado.

Byrne et al.⁷ demonstraram que a mortalidade a 1 ano se correlaciona significativamente com o tamanho do enfarte determinado por SPECT. Com recurso a RM, Ingkanisorn et al.²³ encontraram boa correlação entre a FEVE no *follow-up* (5 meses) e o tamanho do enfarte agudo e no *follow-up*, bem como uma relação inversa

entre a extensão transmural do EAM e a espessura da parede no *follow-up* ($p < 0,001$). No presente estudo, com uma amostra pequena de doentes com EAMCST da parede anterior, ficou demonstrado que a CK-MB e a TnI se correlacionaram significativamente com a WMSI e com a FEVE, extrapolando-se que estes doentes possam constituir um grupo de maior risco para disfunção sistólica a longo prazo, podendo necessitar de abordagens diagnóstica e terapêutica diferenciadas.

Limitações

As principais limitações deste estudo têm que ver com o desenho retrospectivo, o pequeno tamanho da amostra (pelo que a generalização dos resultados é limitada), a variabilidade dos tempos de colheita das amostras de sangue para quantificação dos MNM entre doentes, dificultando o cálculo das C_{max} e das AUC, com o facto de alguns dados estarem incompletos e ainda com a dependência do operador do ecocardiógrafo.

Com o intuito de eliminar confundidores, incluíram-se apenas casos de primeiro EAM, excluindo aqueles com comorbilidades como insuficiência cardíaca prévia e insuficiência renal, mas tal facto poderá também limitar a aplicação das suas conclusões a outras populações.

Conclusões

Neste estudo encontrámos correlações significativas entre a concentração máxima de CK-MB (artéria *culprit* – DA proximal) e o WMSI, bem como entre a AUC da TnI e a FEVE e a AUC e concentração máxima da CK-MB e a FEVE.

Os resultados deste estudo sugerem que a TnI e CK-MB em associação com a ecocardiografia podem providenciar informação valiosa relativamente à área de

necrose miocárdica resultante do EAM, o que poderá ter importantes implicações prognósticas, assim como implicações terapêuticas e na gestão de recursos da saúde.

São necessários mais estudos prospetivos com maior número de doentes para esclarecer o significado clínico e prognóstico dos MNM em associação com determinados parâmetros ecocardiográficos.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Vaz da Silva pela genialidade ímpar, tempo devotado a este estudo, motivação e disponibilidade constantes.

À Dra. Joana Soares Ferreira pela amizade e valiosos comentários.

Bibliografia

1. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA et al. The quantification of infarct size. J Am Coll Cardiol. 2004; 44(8):1533–542.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525–38.
3. Younger JF, Plein S, Barth J, et al. Troponin-I concentration 72 h after myocardial infarction correlates with infarct size and presence of microvascular obstruction. Heart. 2007; 93(12):1547-51.

4. Metzler B, Hammerer-Lercher A, Jehle J et al. Plasma cardiac troponin T closely correlates with infarct size in a mouse model of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 2002; 325(1–2):87–90.

5. Giannitsis E, Steen H, Kurz K et al. Cardiac magnetic resonance imaging study for quantification of infarct size comparing directly serial versus single time-point measurements of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(3):307–314.

6. Hallén J, Buser P, Schwitter J et al. Relation of Cardiac troponin I Measurements at 24 and 48 hours to magnetic resonance-determined infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1472-1477.

7. Byrne RA, Ndrepepa G, Braun S et al. Peak Cardiac Troponin T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106:1212-1217.

8. Woo JS, Kim WS, Yu TK et al. Prognostic value of serial global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2011;108(3):340-7.

9. Chia S, Senatore F, Raffel OC et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting Infarct size, Left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1(4): 415-23.

10. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al: American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for the healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002; 105:539.
11. Killip T III, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit—A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967; 20:457–464.
12. Mistry N, Beitnes JO, Halvorsen S et al. Assessment of left ventricular function in ST-elevation myocardial infarction by global longitudinal strain: a comparison with ejection fraction, infarct size, and wall motion score index measured by non-invasive imaging modalities. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(9):678-83.
13. Eek C, Grenne B, Brunvand H et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010. 3(2):187-94.
14. Mollema SA, Nucifora G, Bax, JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart*. 2009. 95(21):1732-45.
15. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart* 2005;91 Suppl 2:ii7-13; discussion ii31, ii43-8.

16. Mayr A, Mair J, Klug G et al. Cardiac troponin T and creatine kinase predict mid-term infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction: a cardiac MR study. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(4):847-54.
17. Singh V, Martinezclark P, Pascual M et al. Cardiac biomarkers - the old and the new: a review. *Coron Artery Dis*. 2010;21(4):244-56.
18. Katus HA, Remppis A, Scheffold T et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67:1360–1367.
19. Di Chiara A, Dall'Armellina E, Badano LP et al. Predictive value of cardiac troponin-I compared to creatine kinase-myocardial band for the assessment of infarct size as measured by cardiac magnetic resonance. *J Cardiovasc Med*. 2010;11(8): 587-92.
20. Katus HA, Giannitsis E. Who is David and who is Goliath? There is an urgent need to improve the reference standards for estimation of myocardial infarct size. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(5):534-6.
21. Christian TF, Schwartz RS, Gibbons RJ. Determinants of infarct size in reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1992;86(1):81-90.
22. Ortiz-Pérez JT, Lee DC, Meyers SN et al. Determinants of Myocardial Salvage during Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(5): 491-500.

23. Ingkanison WP; Rhoads KL; Aetras AH et al. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2004; 16; 43(12):2253-9.

Legendas das Figuras

Figura 1. Curvas tempo-concentração dos biomarcadores cardíacos (Média \pm erro padrão da média).

A: concentrações plasmáticas - perfil temporal da CK-MB (após admissão hospitalar) , ANOVA com correcção de Newman-Keuls; $p=0,96$.

B: concentrações plasmáticas - perfil temporal da Tnl (após admissão hospitalar); ANOVA com correcção de Newman-Keuls; $p=0,41$.

SU- Serviço de Urgência – tempo da primeira colheita na admissão hospitalar.

Os tempos 6-12h, 12-24h, 24-48h, 48-72h referem-se aos doseamentos de CK-MB e Tnl nas amostras de sangue colhidas nesses intervalos de tempo após a admissão.

DA – descendente anterior

Figura 2. Tempo que mediou entre a realização de ICP (após o início da dor torácica) e os valores da WMSI e da FEVE.

ICP – intervenção coronária percutânea; FEVE – fracção de ejeção do ventrículo esquerdo; WMSI – wall motion score index.

Nota: Em 2 casos não havia registos dos valores do WMSI; só em 14 casos estavam registados os valores da FEVE.

Figura 3. Correlação (r Spearman) entre CK-MB (ng/mL) e WMSI

A: Lesão *culprit* na DA proximal; **B:** lesão *culprit* na DA média. **C:** Todos os casos de enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST (lesão *culprit* na DA ou outros ramos das artérias coronárias). Não estão representadas as figuras referentes à DA distal e outros segmentos envolvidos no enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST. (DA distal: n=4; p= 0,68; Outros: n=9; p=0,18). Nota: foram retirados da análise os casos em que o laboratório de Patologia Clínica informava que a CK-MB era superior a 600 ng/mL sem especificar o seu valor absoluto.

D e E: Correlação (r Spearman) entre AUC (Area Under Curve) da CK-MB (ng.h/mL) e “Wall Motion Score Index – WMSI”. **D:** Lesão “culprit” na DA proximal; **E:** lesão *culprit* na artéria descendente média. **F:** Todos os casos de enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST (lesão *culprit* na DA ou outros ramos das artérias coronárias).

Não estão representadas as figuras referentes à DA distal e outros segmentos envolvidos no enfarte agudo do miocárdio (EAM) da parede anterior com supradesnivelamento de ST. (DA distal: n=4; p= 0,68 ; Outros: n=9; p=0,88).

AUC – área under curve; C_{max} – concentração máxima; CK-MB – isoforma MB da creatina cínase; DA – descendente anterior; WMSI – wall motion score index.

Figura 4. Correlação (r Spearman) entre TnI (ng/mL) e WMSI.

A: lesão *culprit* na DA proximal e C_{max} da TnI; **B:** todos os casos de enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST (lesão *culprit* na DA ou outros ramos das artérias coronárias). **C:** lesão *culprit* na DA proximal e concentração

plasmática da TnI às 72h; **D**: todos os casos de enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST (lesão culprit na DA ou outros ramos das artérias coronárias); troponina concentração plasmática às 72h (ng/mL). **E**: lesão *culprit* na DA proximal e AUC da TnI. **F**: todos os casos de enfarte agudo do miocárdio da parede anterior com supradesnivelamento de ST (lesão culprit na DA ou outros ramos das artérias coronárias) e AUC da TnI.

Não estão representadas as figuras referentes à DA distal e outros segmentos envolvidos no enfarte agudo do miocárdio (EAM) da parede anterior com supradesnivelamento de ST ($p > 0,05$).

AUC – área under curve; C_{max} – concentração máxima, DA – descendente anterior; TnI – troponina I; WMSI – wall motion score index.

Figura 5. Correlação (r Spearman) entre CK-MB e TnI e Fracção de Ejeção do VE (FEVE), nos casos em que este houve registo.

A: C_{max} da CK-MB (ng/mL) e FEVE; **B:** AUC da CK-MB (ng.h/mL) e FEVE; **C:** C_{max} da TnI (ng/mL) e FEVE; **D:** Concentração plasmática da TnI às 72h (ng/mL) e FEVE. **E:** AUC da TnI (ng.h/mL) e FEVE.

Tabelas

Tabela 1. Dados demográficos e factores de risco cardiovascular.

Enfarte agudo miocárdio com supradesnivelamento de ST da parede anterior (n=44)			p
Idade (anos) Média ± DP	58,6 ± 12,5		
Mínima	36		
Máxima	84		
Género	Masculino (n=35)	Feminino (n=9)	
Idade (anos) (média ± DP)	57,2 ± 11,2	64,3 ± 16,0	0,13
Factores de risco cardiovascular n (%)			0,05
Diabetes mellitus	8 (22,9%)	3 (33,3%)	0,52
Hipertensão arterial	15 (42,9%)	8 (88,9%)	0,01
Tabagismo	24 (68,6%)	2 (22,2%)	0,01

Género	Masculino (n=35)	Feminino (n=9)	
Dislipidemia	19 (54,3%)	2 (22,2%)	0,13
Número de FRCV por doente			0,75
1	11	2	
2	13	5	
3	7	1	
4	2	0	
Sem FRCV	2	1	

FRCV, factores de risco cardiovascular.

Tabela 2. Dados da angiografia coronária (efetuada de emergência e como primeira abordagem terapêutica de revascularização). TC, tronco comum.

	Enfarte agudo miocárdio com supradesnivelamento ST da parede anterior (n=44)		p
	Masculino (n=35)	Feminino (n=9)	0,43
Descendente anterior proximal	14	2	
Descendente anterior média	12	3	
Descendente anterior distal	2	2	
Outra	7	2	
Estenose > 70%			
			0,50
1 vaso	24	8	
2 vasos	8	1	
3 vasos	2	0	
TC- Estenose >50%	1	0	

TC – tronco comum

Nota: 9 dos EAMCST da parede anterior diagnosticados por ECG não tiveram como artéria *culprit* a descendente anterior (DA), mas sim o envolvimento da coronária esquerda principal (tronco comum) num caso e nos outros casos o envolvimento da artéria circunflexa ou coronária direita. A manifestação electrocardiográfica que apontou para o envolvimento da DA pode ter sido devido ao facto do envolvimento daquelas artérias (que não a DA) ter originado encerramento de colaterais que supriam a própria DA.

Tabela 3. Marcadores de necrose miocárdica, de função sistólica ventricular esquerda, classe de Killip e mortalidade intra-hospitalar.

	DA proximal (n=16)	DA média (n=15)	DA distal (n=4)	Outra (n=9)	p
CK-MB (C _{max} ; ng/mL) média ± DP	456,0 ± 828,8	281,1 ± 182,8	160,5 ± 139,0	274,0 ± 250,6	0,68
CK-MB (AUC ₀₋₇₂ ng.h/mL) média ± SEM	460,3 ± 109,9	437,8 ± 85,1	304,6 ± 149,0	414,7 ± 115,6	0,90
Troponina I (C _{max} ; ng/mL) média ± DP	86,2 ± 91,3	89,2 ± 83,2	42,0 ± 30,2	130,6 ± 48,7	0,49
Troponina I (AUC ₀₋₇₂ ng.h/mL) média ± SEM	200,3 ± 52,2	158,9 ± 42,4	80,0 ± 28,4	238,0 ± 99,1	0,60
Wall Motion Score Index	1,46 ± 0,49	1,61 ± 0,37	1,27 ± 0,38	1,30 ± 0,52	0,27 (1)

	DA proximal (n=16)	DA média (n=15)	DA distal (n=4)	Outra (n=9)	p
Função sistólica VE					
Normal	1	1	1	4	
Compromisso ligeiro		2	1		
Compromisso moderado	4	8	1	3	
Compromisso severo	4			1	
Classe Killip					
I	11	12	4	6	
II	5	3			
III				1	
IV				2	
Mortalidade intra-hospitalar; <i>n</i> (%)	0	0	0	0	

AUC₀₋₇₂: Area Under Curve (ng.h/mL); C_{max}: concentração plasmática máxima; DA: artéria descendente anterior; VE: ventrículo esquerdo.

Figuras

Figura 1

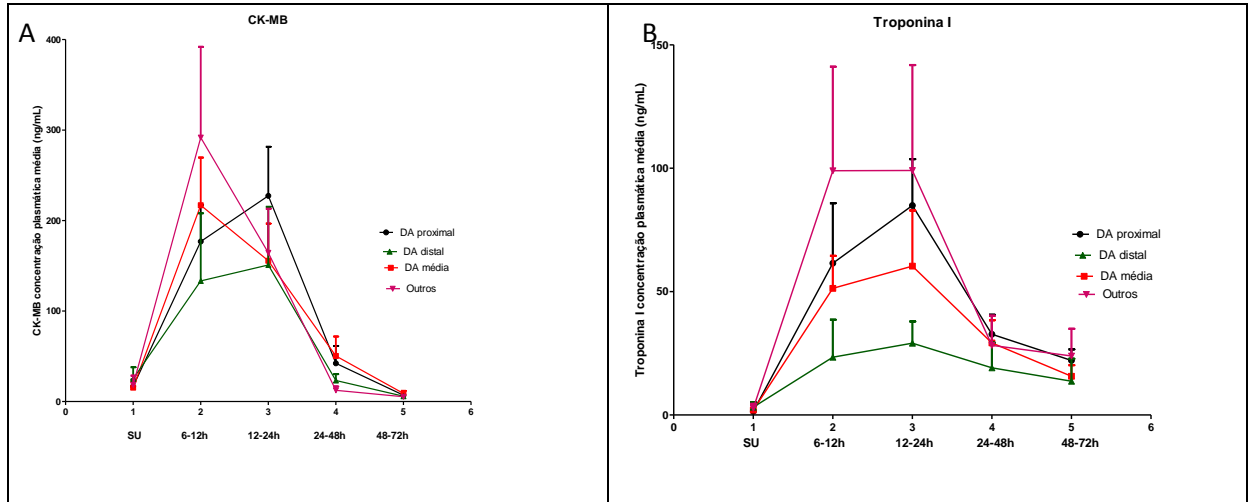


Figura 2

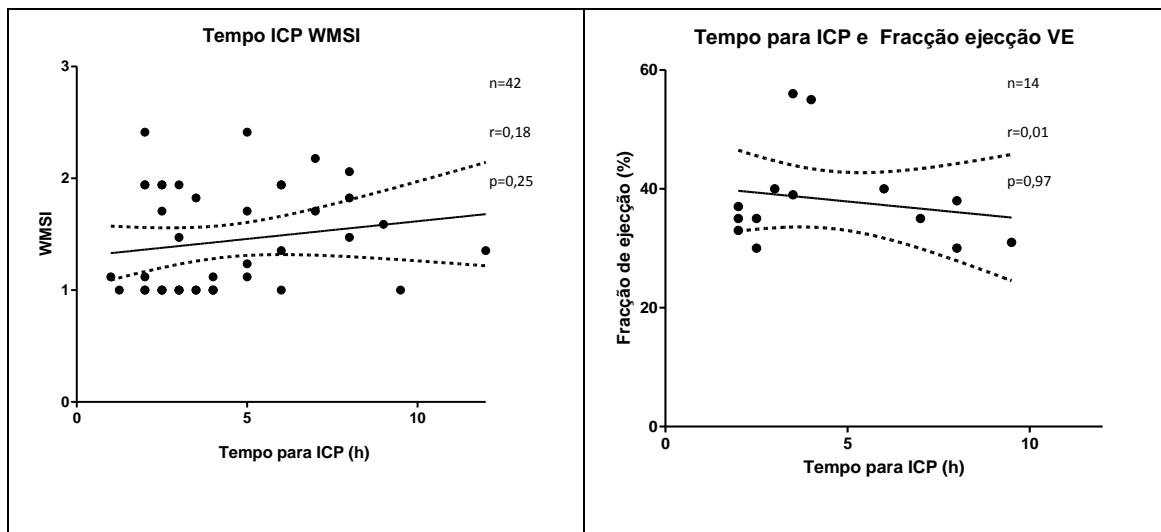


Figura 3

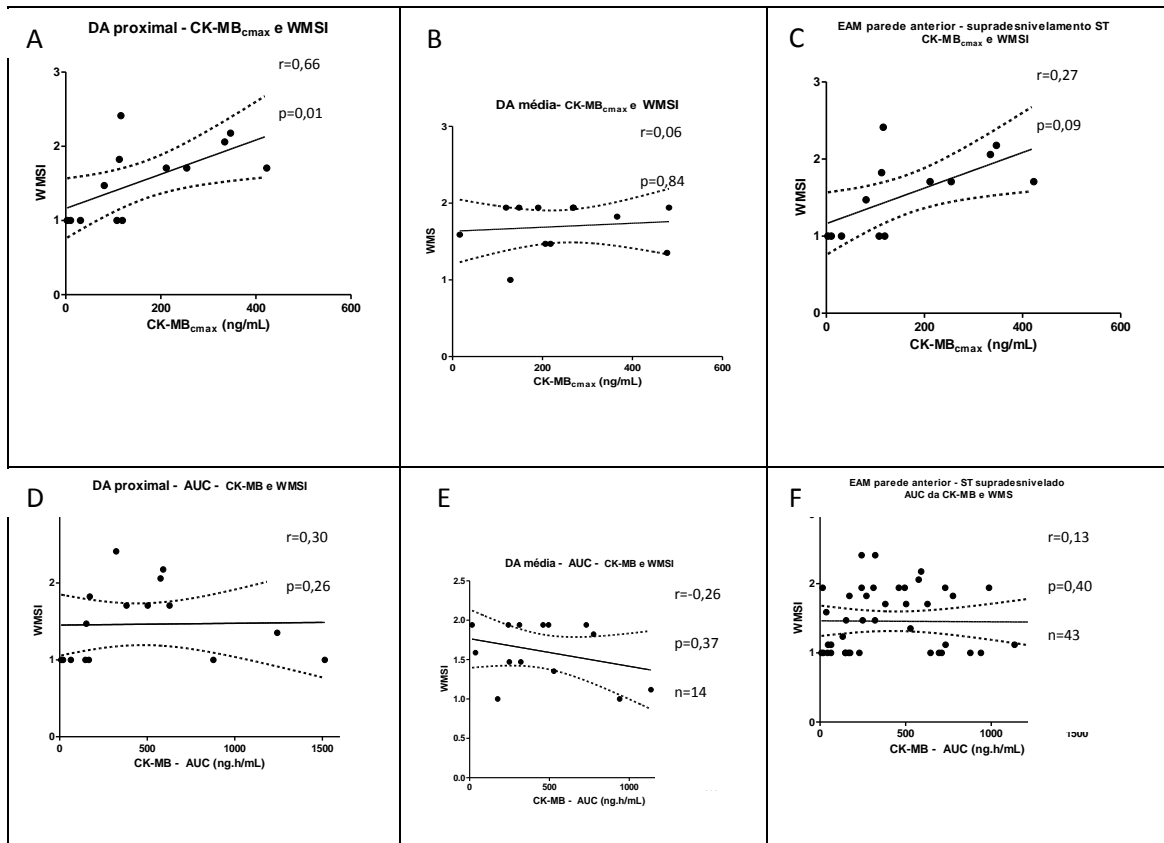


Figura 4

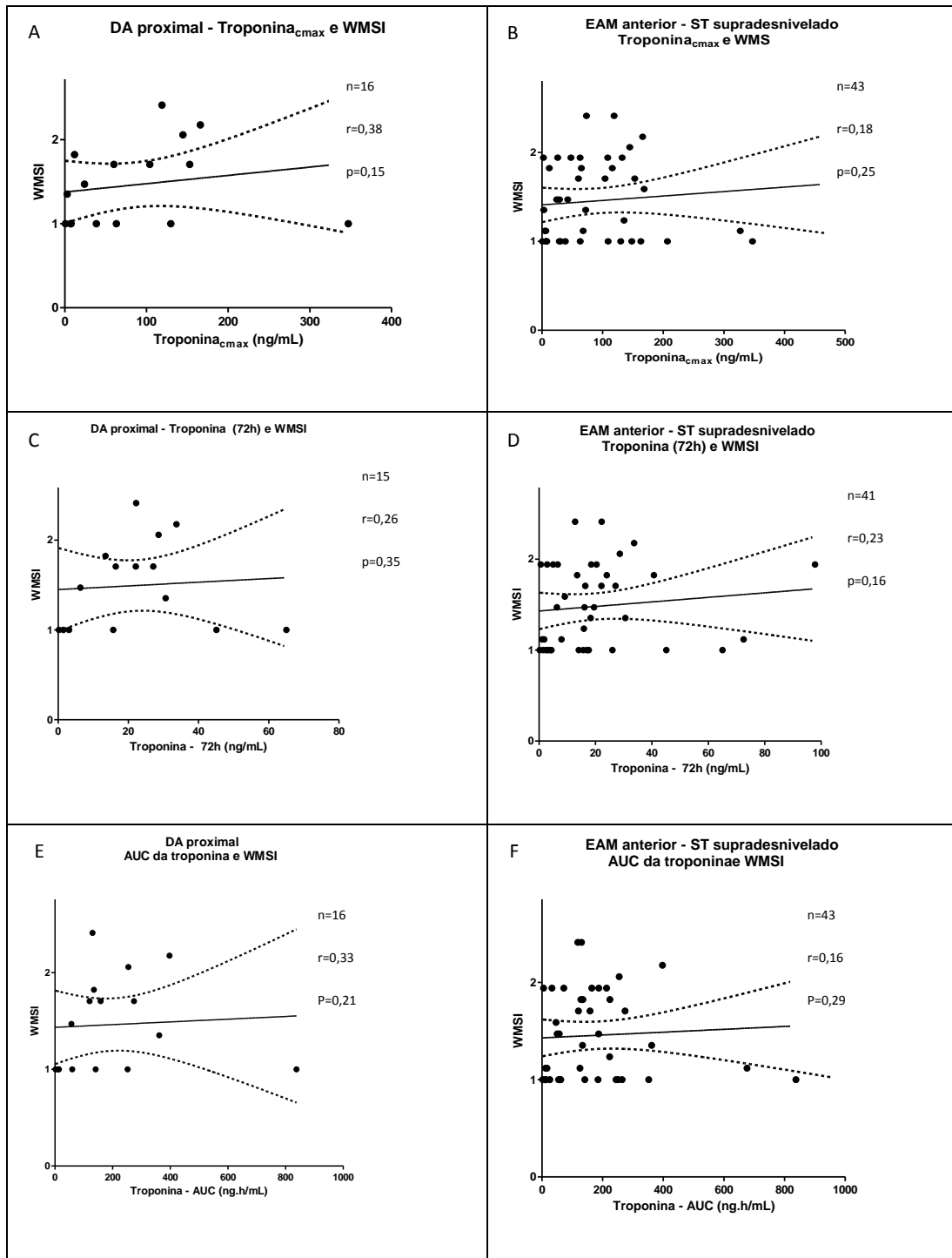
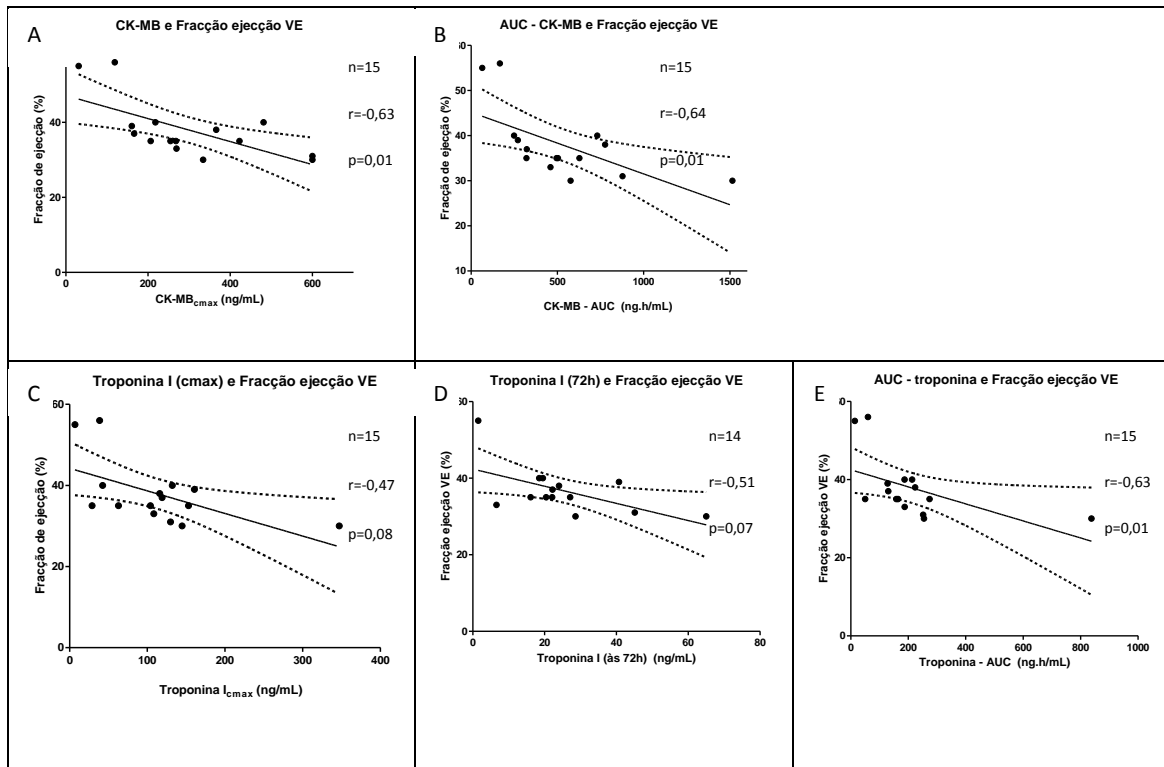


Figura 5



ANEXO I:

Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do hospital de São João



AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO @ REUNIÃO DE 04 AGO. 2011			
Prof. Doutor António Pereira			
<i>[Signature]</i>			
(Presidente do Conselho de Administração)			
Directora Clínica	Enfermeira Directora	Administrador Executivo	Administrador Clínico
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
Dra. Margarida Tavares	Enfermeira Eurídice Pereira	Dr. João Oliveira	Dr. Renato G. Matos

A Direcção Clínica

29/7/11

AO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

29/7/11

*do CA em
para aprovar e p.c.*

[Signature]

Hospital São João
Bettencourt
Direcção Clínica

Exma. Sra.
Dra. Margarida Tavares
Directora Clínica do Hospital de São João EPE

Assunto: Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João

Projecto de Investigação – “Indicadores da área de necrose do enfarte agudo do miocárdio com supradesnivelamento de ST”

Investigadora Principal: Ana Sofia Baptista

Junto envio a V. Exa. para obtenção de decisão final do Conselho de Administração o parecer elaborado pela Comissão de Ética para a Saúde relativo ao projecto em epígrafe.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 29 de Julho de 2011

O Secretário da Comissão de Ética para a Saúde

[Signature]

Dr. Pedro Brito

ANEXO II:

**Normas de Publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia relativas aos
artigos originais**

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/Wawatch.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.