



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Pedro Manuel Luís Baptista

Morte súbita de causa cardíaca em Pediatria:

estratificação de risco e abordagem clínica

março, 2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Pedro Manuel Luís Baptista

Morte súbita de causa cardíaca em Pediatria:
estratificação de risco e abordagem clínica

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Cardiologia Pediátrica

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Maria João Ribeiro Leite Baptista

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Cardiologia

março, 2014

FMUP

Eu, Pedro Manuel Luis Baptista, abaixo assinado, nº mecanográfico 200 80 2355, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos 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, 20/03/2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Manuel Luis Baptista

NOME

PEDRO MANUEL LUÍS BAPTISTA

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13707053

pedroyybaptista gmail.com

917868372

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200802355

20-03-2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cardiologia Pediátrica

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

MORTE SÚBITA DE CAUSA CARDÍACA EM PEDIATRIA: ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO E ABORDAGEM CLÍNICA

ORIENTADOR

Professora Doutora Maria João Ribeiro Leite Baptista

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20 / 03 / 2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Pedro Manuel Luis Baptista

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais e Avós, que me formaram forte e sensato.

Ao meu irmão e à tia Marquinhas, pela inspiração que representam.

A toda a família e amigos próximos.

A Sara Pereira, alicerce fundamental nesta caminhada.

À memória do Doutor Carlos Sousa Rouco, Mentor e Amigo.

Morte súbita de causa cardíaca em Pediatria:
estratificação de risco e abordagem clínica

Sudden cardiac death in Pediatrics:
risk stratification and clinical approach

Pedro Baptista ^{1,*}; Maria João Baptista ^{2,3}

Aluno do sexto ano da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,
Porto, Portugal ¹

Assistente Hospitalar de Cardiologia Pediátrica, Hospital de São João, Porto,
Portugal ²

Professora Auxiliar Convidada, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do
Minho, Portugal ³

Contagem de palavras:

Resumo – 245 palavras; Abstract – 244 palavras; Texto – 5257 palavras

* Correspondência para:

Pedro Manuel Luís Baptista

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200 – 319 Porto, Portugal

Correio eletrónico: mimed08208@med.up.pt

RESUMO

Introdução: A morte súbita de causa cardíaca na população pediátrica é muito rara. Apesar da grande evolução nas últimas décadas nas áreas de reanimação cardio-pulmonar e cuidados intensivos, este é ainda um tema desafiante na medicina actual, principalmente no que concerne à prevenção primária e secundária.

Objetivos: Destacar as situações que conferem risco real de morte súbita em crianças. Descrever o estado da arte quanto à sua estratificação e expor as indicações preventivas mais fortes na atualidade.

Métodos: Revisão bibliográfica na Pubmed, através das palavras-chave mencionadas.

Resultados: São vários os grupos etiológicos associados a morte súbita em crianças, desde as doenças do miocárdio até aos distúrbios do sistema de condução cardíaco. A estratificação do risco assenta em aspetos importantes da história pessoal e familiar, aliados a marcadores electrocardiográficos, ecocardiográficos e eletrofisiológicos. A sua quantificação é já uma realidade mas beneficiará de avanços nas associações genotipo-fenotípicas e de outros marcadores em várias situações. O crescimento de uma população heterogénea pós-reparação de malformações cardíacas é um desafio médico de futuro. A definição das situações que não conferem risco real de MSC também é importante, tranquilizando os familiares e ajudando ao normal desenvolvimento da criança.

Conclusões: A estratificação de risco de morte súbita cardíaca na população pediátrica é dificultada pela raridade das situações mais vezes implicadas neste trágico evento. A abordagem preventiva é também condicionada pelas particularidades da população em questão, sendo frequentemente controversa. Assim, são necessários estudos alargados para uma estratificação mais apurada e prevenção mais efetiva.

PALAVRAS CHAVE:

Morte súbita; crianças; estratificação de risco; prevenção; CDI; antiarrítmicos; ablação; miocardiopatia; canalopatia; malformação cardíaca congénita

ABSTRACT

Background: Sudden cardiac death in children is very rare. In spite of recent advances in the areas of cardio-pulmonary resuscitation and intensive care, this is still a challenging topic in modern medicine, especially in relation to primary and secondary prevention.

Objectives: Highlight situations that give real risk of sudden death in children. Describe the state of the art as to its stratification and expose the stronger preventive indications today.

Methods: Literature review in PubMed, using the mentioned keywords.

Results: There are several etiological groups associated with sudden death in children, from the diseases of the myocardium to the disturbances of the cardiac conduction system. Risk stratification is based on important aspects of personal and family history, combined with electrocardiographic, echocardiographic and electrophysiological markers. Its quantification is already a reality but will benefit from advances in genotype-phenotype associations and other markers in various situations. The growth of a heterogeneous population of patients with prior cardiac reparative surgery is a future medical challenge. Defining situations that do not confer real risk of SCD is also important, in order to reassure family members and allow normal child development.

Conclusions: Risk stratification for sudden cardiac death in the pediatric population is hampered by the rarity of situations more often involved in this tragic event. The preventive approach is also conditioned by the particularities of the population in question and is often controversial. Thus, further extended studies are needed to a more accurate stratification and a more effective prevention.

KEY WORDS:

Sudden death, children, risk stratification, prevention, CDI; antiarrhythmics; ablation; cardiomyopathy; channelopathy; congenital heart malformation

Abreviaturas

MSC	Morte súbita cardíaca / Sudden cardiac death
DAC	Doença das artérias coronárias / Coronary artery disease
PC	Paragem cardíaca / Cardiac arrest
MCD	Miocardiomatia dilatada / Dilated cardiomyopathy
EEF	Estudo electrofisiológico / Electrophysiological test
VE	Ventrículo esquerdo / Left ventricle
VD	Ventrículo direito / Right ventricle
MCH	Miocardiomatia hipertrófica / Hypertrophic cardiomyopathy
FE	Fração de ejeção / Ejection fraction
FR	Fatores de risco / Risk factors
TV	Taquicardia ventricular / Ventricular tachycardia
FV	Fibrilhação ventricular / Ventricular fibrillation
FA	Fibrilhação auricular / Auricular fibrillation
CDI	Cardio-desfibrilhador implantável / Implantable cardioverter-defibrillator
RM	Ressonância magnética / Magnetic resonance
SQTL	Síndrome do QT longo / Long QT syndrome
TVPC	Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica / Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia
ESV	Extrassístole ventricular / Ventricular extrasystole
FC	Frequência cardíaca / Cardiac frequency
DC	Débito cardíaco / Cardiac output
TF	Tetralogia de Fallot / Fallot Tetralogy
TGA	Transposição das grandes artérias / Transposition of the great arteries
AD	Autossómica dominante / Autosomal dominant
AR	Autossómica recessiva / Autosomal recessive
AESP	Atividade elétrica sem pulso / Pulseless electrical activity

INTRODUÇÃO

A morte súbita de causa cardiovascular acontece em muito menor escala na população pediátrica, comparativamente aos adultos. Vários estudos foram consistentes em demonstrar que a incidência desta entidade se situa entre 1,3 a 4 mortes/pessoa/ano (100 em adultos) e apenas em 70% dos casos é encontrada uma causa cardíaca provável ou definitiva¹. Como tal, não foram ainda levados a cabo estudos demográficos suficientemente grandes para uma clara estratificação do risco de MSC e subsequentemente melhorar a prevenção desta trágica situação ao longo do crescimento de crianças em risco. Assim, o nível de evidência da maioria das recomendações é ainda baixo.

Apesar destas limitações, através de estudos necrópsicos e epidemiológicos, identificaram-se alguns grupos de pacientes pediátricos com risco acrescido em relação à população geral das suas idades. Um grande estudo observacional (1980-2009) levado a cabo pela U. Washington² pôs em evidência a incidência das causas mais comuns de paragem cardíaca (PC) - em 321 casos, estratificados por intervalos de idade [tabela 1]. Ficou também demonstrado que a doença arterial coronária (DAC) não é relevante como causa de morte súbita cardíaca (MSC) em idade pediátrica e que existe uma relação com o exercício em cerca de 25% dos casos. Também reportou a baixa taxa de sobrevivência a PC, apesar de verificado um aumento considerável ao longo do tempo de estudo, muito provavelmente devido à melhoria nos cuidados de ressuscitação cardio-pulmonar.

Além dos grupos identificados como sendo de risco acrescido de PC e, subsequentemente MSC, importa referir que existem outras situações que podem também desencadear este trágico e inesperado desfecho nas restantes crianças. A figura 1 reflete o espectro clínico que os indivíduos em risco/vítimas de MSC podem experienciar.

Os bloqueadores- β , os antiarrítmicos e os cardio-desfibriladores implantáveis (CDI) assumem-se como a base da prevenção da MSC. É importante notar que em crianças mais velhas e adolescentes pode atuar-se de acordo com dados e recomendações baseadas em

estudos de populações adultas similares. Já em crianças mais pequenas, o benefício e a segurança destas terapêuticas, particularmente o CDI, são ainda objeto de estudo, pelo que a identificação de complicações e o desenvolvimento de melhores estratégias de seguimento serão os pilares desta área no futuro³.

Posto isto, o presente trabalho foca-se tanto na definição das situações em que uma criança pode ter um maior risco de MSC como na abordagem clínica visando a sua prevenção.

MIOCARDIOPATIA DILATADA (MCD)

A MCD caracteriza-se por défice de função sistólica, quantificado no aumento da dimensão do ventrículo esquerdo (VE) e diminuição da fração de ejeção (FE) no ecocardiograma. Dentro da síndrome fenotípica de MCD não-ischémica caem múltiplas etiologias, desde as infecciosas (ex. miocardites víricas e parasitárias), tóxicas (ex. álcool) e metabólicas (ex. anomalias nutricionais, eletrolíticas, endócrinas) às formas familiares (ex. miopatias esqueléticas, doenças neuromusculares, mitocondriais ou metabólicas herdadas). Por vezes há componente de sobreposição com o fenótipo cardíaco restritivo ou hipertrófico, nomeadamente em casos de hemocromatose, amiloidose ou das doenças metabólicas hereditárias.

O envolvimento genético é estimado em 30 a 35%. Ainda muitas associações genótipo-fenótipo estão por desvendar e é através do paradigma “one family, one gene at a time” que os avanços neste campo surgem, sendo natural que no futuro mais anomalias genéticas herdadas sejam associadas à MCD, diminuindo a elevada percentagem (66%) de casos “idiopáticos”⁴.

A incidência de MSC em crianças com MCD é baixa e há ainda escassa informação acerca dos factores de risco (FR) associados, pelo que não estão estabelecidos critérios para início de terapêutica antiarrítmica ou implantação de cardio-desfibrilador implantável

(CDI)⁵. Um estudo recente, numa coorte de 1803 crianças com MCD, verificou que a incidência de MSC não excede os 3%, bem menos que os 30% experienciados em adultos (normalmente apresentam maior grau de fibrose e remodelação). Encontraram como FR independentes: i) grau de estreitamento da parede e dilatação do VE; ii) baixo rácio espessura da parede posterior do VE/dimensão telediastólica do VE; iii) necessidade de antiarrítmicos no 1º mês após diagnóstico; iv) idade ao diagnóstico <14anos. Mostraram que, apesar de tudo, o risco de MSC pode ser inferido ao diagnóstico (86% Sensibilidade e 57% Especificidade)⁶.

Etiologicamente, a miocardite e as doenças neuromusculares assumem o principal papel na MCD pediátrica, seguidas de outras formas familiares e distúrbios metabólicos. Já em adultos, a DAC é a principal condição precipitante (MCD isquémica)⁷. Isto, associado à dificuldade já demonstrada na estratificação de risco, tem implicações importantes na terapêutica: os estudos mais conclusivos são em adultos e a prevenção em crianças ainda passa muito pela abordagem individualizada. De qualquer forma, existem conclusões bem aceites e algumas recomendações com nível de evidência B.

Em 1º lugar, está provado que os fármacos usados no contexto de Insuficiência Cardíaca (IC) inerente à MCD (Bloqueadores- β e IECAS), além de aumentarem a sobrevida geral, também reduzem a probabilidade de MSC^{8,9}. Também a amiodarona reduziu a incidência de MSC numa população de pacientes com predominância da MCD não-isquémica (semelhante à população pediátrica)¹⁰. Depois, o uso de CDI merece alguma discussão. Por um lado, está associado a várias complicações como choques inapropriados, problemas da sonda, infeções e mesmo problemas psicológicos, geralmente mais comuns nas crianças e adolescentes¹¹. Por outro lado, mostrou-se superior à amiodarona na prevenção terciária após episódios de fibrilação ventricular (FV) ou taquicardia ventricular (TV) em adultos com MCD não-isquémica¹².

No que concerne à prevenção primária a extrapolação para a população pediátrica é ainda mais difícil. Apesar do CDI se ter mostrado superior à amiodarona, foram apenas estudados pacientes classe NYHA>II e/ou FE<35%, e as crianças em risco de MSC

apresentam menos frequentemente estas anomalias funcionais¹³. Acresce que a avaliação do momento ideal para a implantação é dificultada pela estratificação de risco. Apesar disto, a implantação do CDI pode equacionar-se em pacientes com os fatores de risco acima descritos⁶.

O estudo electrofisiológico (EEF) tem um papel modesto na abordagem a estas crianças, sendo apenas recomendado em algumas anomalias de ritmo com indicação para ablação (classe1/evidênciaC). Apesar do grande valor académico, a análise genética tem valor prognóstico ainda limitado¹⁴.

Não obstante o referido acima, há algumas considerações acerca de entidades relativamente importantes que merecem referência, quer pela prevalência na população pediátrica, quer pelo risco intrínseco de MSC ou outras particularidades.

As miocardites são processos inflamatórios decorrentes principalmente de agentes infecciosos, mas também de tóxicos, radiação, agentes químicos ou físicos ou alterações imunitárias. Associam-se mais comumente a vírus (coxsackie, echo, polio, influenza, parvovírus B19 – o último é difícil de valorizar pela prevalência do contacto prévio na 5ª doença), ao *Trypanosoma Cruzi* (América Sul) e à “fibrose endomiocárdica” (África Equatorial)¹⁵. Quando tem uma evolução subaguda – a maioria – imunossupressão não parece ter grande influência no prognóstico e não está recomendada¹⁶, mas em caso de deterioração progressiva em várias semanas pode ser aplicada corticoterapia empírica, tentando evitar o transplante. A maioria dos casos resolve espontaneamente, mas por vezes pode manter-se uma “MCD residual” e hoje em dia vários autores sugerem que a taxa de resolução completa é francamente inferior à que se considerava previamente, sendo a mortalidade a longo prazo muito significativa⁷ pelo que requer uma abordagem do risco de MSC similar a outras MCD.

A grande particularidade da miocardite em crianças prende-se sobretudo com o risco de miocardite aguda fulminante, que sucede geralmente um quadro vírico em dias ou semanas e cursa com risco real de MSC. Em caso de síncope ou arritmias graves (TV's ou FV) o quadro pode requerer terapêutica antiarrítmica ou mesmo CDI¹⁷. A amiodarona pode

ser benéfica na fase aguda, enquanto o CDI apenas deve ser pensado ao término desta fase (classe2a/evidênciaC). No caso de bradicardia sintomática ou bloqueio cardíaco, durante a fase aguda, o pacemaker temporário é recomendado (classe1/evidênciaC)¹⁴.

A Doença das Chagas, além de ser mundialmente a causa mais comum de miocardiopatia, tem risco considerável de progressão para bloqueio aurículo ventricular completo e arritmias ventriculares fatais, pelo que merece a particularização. Apesar de serem também efetivas as recomendações acima descritas, a recorrência das TV's chega a 30% ao ano e, se o grau funcional cardíaco for baixo, aproxima-se de 100%, com taxas de mortalidade até 40% ao ano, pelo que a ablação por radiofrequência foi reportada como benéfica nestes casos¹⁸.

A Doença de Fabry, é uma entidade hereditária rara de acumulação lisossômica ligada ao X, que apesar de apresentar sobretudo um fenótipo hipertrófico, pode cursar com dilatação tardiamente. Além de recomendado que o seu baixo risco de MSC seja abordado de acordo com a generalidade, provou-se que a restituição enzimática melhora tanto o quadro de dilatação/restrição como as anomalias da condução¹⁹.

Através dos avanços na identificação de novas mutações a MCD familiar continua um tema em evolução. Ainda assim, as “doenças neuromusculares” aparecem como entidades com alguma caracterização de risco de arritmias graves e MSC. A tabela 2 dá uma ideia do risco relativo de eventos potencialmente fatais produzidos quer pela degeneração do tecido de condução como pela miocardiopatia intrínseca (maioritariamente dilatada). São entidades com diferenças génicas tão significativas que a síndrome clínica sistémica resultante varia desde o envolvimento muscular ao cerebral ou ocular (Kearns-Sayre) e os sinais e sintomas cardíacos são também muito inespecíficos, nomeadamente no que respeita ao ritmo²⁰.

Um estudo recente, numa coorte de 171 pacientes com distrofia miotónica tipo 1, definiu vários preditores de MSC: i) aumento da tensão arterial; ii) presença de palpitações e anomalias severas no electrocardiograma como $PR \geq 240ms$; iii) $QRS \geq 120ms$; iv) bloqueio AV de 2º ou 3º grau²¹. No entanto, a MSC em crianças com MCD familiar, é ainda difícil de

prever individualmente pelo que se recomenda que sejam abordadas à imagem das outras MCD's (classe1/evidênciaA)¹⁴. O importante é um seguimento mais regular e a manutenção de um baixo limiar sintomático e de alterações eletro e ecocardiográficas para a realização de testes EEF e subsequente inserção de CDI ou Pacemaker, particularmente ao nível das distrofias musculares.

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÒFICA (MCH)

A MCH caracteriza-se por hipertrofia acentuada do VE, na ausência de outras causas. Afecta 1/500 adultos, com padrão autossómico dominante (AD) reconhecido em cerca de metade dos casos. Estão identificadas mais de 400 mutações, essencialmente em 11 genes sarcoméricos. Apesar do maior conhecimento genético em relação à MCD, a heterogeneidade fenotípica intra e inter-familiar confirma a influência de factores modificadores, genéticos ou ambientais, que dificultam a inferência genótipo-fenotípica. Além disso, há por vezes fenótipos mistos com MCD ou infiltrativa e pode decorrer de erros do metabolismo ou síndromes malformativas, tal como a MCD²². Apesar da FE estar geralmente normal, o débito cardíaco (DC) máximo durante o exercício pode estar diminuído, pelo enchimento inadequado durante períodos de elevada frequência cardíaca (FC), com implicações graves. Mais, apesar de muitos pacientes serem assintomáticos, o primeiro evento pode ser a MSC. Isto explica que a MCH seja a causa mais comum de MSC em jovens atletas²³.

Pelo facto da incidência de MSC ser menor na população pediátrica (1%) relativamente aos adultos com MCH, a estratificação do risco tem sido um tema de aceso debate. Em 2003 foi publicado um documento de consenso²⁴, categorizando os factores de risco (FR) em "Major" ou "Possíveis" [tabela 3]. O valor preditivo negativo é superior a 95% se nenhum dos FR major estiver presente, mas o valor preditivo positivo na presença de

múltiplos fatores não é ainda consensual²⁵. No entanto, analisando outros dados²⁶, conclui-se que em todas as formas de MCH o risco de morte ou transplante é substancialmente maior quando dois ou mais FR estão presentes, aumenta com o número de FR e é particularmente importante nos casos de MCH idiopática de apresentação até ao ano de vida, fenótipos mistos, síndromes malformativas, erros do metabolismo e em crianças com maior número de anomalias ecocardiográficas, ou com baixo IMC. Há duas limitações importantes. Primeira, os 20-30% de MCH com apenas um FR são colocados num grupo de “risco intermédio”, que é ainda muito heterogéneo e necessita de dados que ajudem na sua sub-estratificação. Segunda, este modelo preditivo foi baseado em estudos prospectivos em adultos dada a escassez de dados na população pediátrica²⁵.

Neste contexto, há três avaliações que podem ajudar a estabelecer o prognóstico. Apesar de se ter provado que a presença de TV's induzidas confere pior prognóstico²⁷, o EEF é apenas recomendado em classe 2b (evidência C)¹⁴. O realce tardio do gadolínio na ressonância magnética (RM) tem vindo a ser estudado como bom marcador de fibrose miocárdica e, apesar da associação desta com a fibrilação auricular (FA) ou as TV's induzidas, o seu papel na assumpção do risco de MSC não está ainda clarificado²⁸. Sendo alto o número de mutações identificado, o rastreio das crianças da família começa a ser importante. Ainda assim, o valor prognóstico mantém-se baixo porque as associações genótipo-fenótipo e o papel dos modificadores carecem de definição e é ainda de difícil acesso. Posto isto, apesar das mutações sarcoméricas terem sido associadas a elevada incidência de MSC nesta população, são necessários estudos mais longos e de maior escala para que estas inferências se tornem reais²⁹.

A prevenção da MSC nestes pacientes é complexa tanto pela estratificação de risco como pela dificuldade na aplicação das duas principais estratégias nas crianças: o uso de antiarrítmicos e o CDI. A amiodarona, apesar de ser considerada a melhor alternativa para os episódios de FA (especialmente problemática quando conduzida a 1:1) e aumentar a sobrevida geral, não tem um papel claramente benéfico na prevenção da MSC³⁰. Deste modo, começou a colocar-se CDI em adultos pós-paragem, TV contínua ou FV, com uma

taxa de descarga apropriada de até 11% ao ano, enquanto naqueles em que se colocou como prevenção primária de acordo com o pretense risco, a taxa foi menor³¹.

Apesar de não existirem ensaios clínicos randomizados (vs. placebo ou amiodarona), há dados novos acerca dos benefícios e efeitos adversos da implantação do CDI nesta população. Anna N. e col.³² seguiram durante 2,4 anos 73 crianças com CDI e verificaram que a taxa de choque apropriado não diferiu muito da encontrada em adultos ou naqueles que faziam concomitantemente um anti-arrítmico, mas foi tanto menor quanto maior a idade de inserção. Mais, nenhum dos FR identificados nos adultos se relacionou positivamente com a taxa de choques apropriados. Neste estudo 32% dos pacientes apresentaram complicações relacionadas com a sonda ou infecções .

Ainda assim, e apesar da dissonância evidente quanto à estratificação entre adultos e crianças, além do CDI ser recomendado¹⁴ como primeira linha em pacientes pós-TV's sustentadas ou FV (classe1/evidênciaB), pode também ser efetivo na prevenção primária de pacientes com um ou mais FR major (classe2a/evidênciaC). A amiodarona é recomendada em ambas as situações apenas na impossibilidade de implantação do CDI (classe2a e 2b/evidênciaC).

DISPLASIA ARRITMOGÉNICA DO VENTRÍCULO DIREITO (DAVD)

A DAVD é causada por um processo displásico que predispõe a arritmias ventriculares, principalmente devido a áreas de fibrose, envolvendo a parede livre do ventrículo direito (VD) nas imediações das válvulas tricúspide e pulmonar. Geralmente observa-se padrão de bloqueio de ramo esquerdo, que gera ectopia ventricular e subsequentes TV's, com risco de MSC³³. Apesar de mais comumente ocorrer pós-miocardite vírica, há formas familiares associadas a mutações em proteínas desmossômicas. Está também descrita uma entidade, a "Doença de Naxos", na qual os

adolescentes além de se apresentarem com queratose palmo-plantar e cabelos “lanosos” têm um risco particularmente elevado de MSC. No entanto, tanto nesta como nas restantes formas familiares, a análise genética ainda não constitui uma arma na estratificação de risco³⁴.

É de extrema importância diferenciar a DAVD da “TV idiopática do trato de saída do VD”. A segunda ocorre na ausência de alterações estruturais na parede ventricular e mais raramente está associada a risco de MSC. Normalmente não apresenta as anomalias da DAVD ao ECG, é mais comum em mulheres (cariz hormonal) e é iniciada caracteristicamente com infusão de Isoprotenerol. O ECG na DAVD mostra frequentemente inversão da onda T de V1 a V3, QRS>110ms, ondas épsilon -características mas infrequentes- e aparecem potenciais tardios em mais de 50% dos pacientes³⁵.

A incidência da MSC varia entre 0,08% e 9% nesta população. Sabe-se que é mais frequente durante o exercício e/ou quando se observam grandes alterações do VD mas também ocorre sem provocação aparente ou na presença de pequenas anomalias microscópicas. Ainda assim, o grau de dilatação do VD, as anomalias pré-cordiais da repolarização e o envolvimento do VE são tidos como os maiores preditores de risco³⁶.

O EEF é utilizado tanto num contexto diagnóstico, pela indução das anomalias características ao ECG e/ou TV's clinicamente relevantes, como terapêutico, guiando a ablação. No entanto, não é ainda usado regularmente na ajuda à estratificação de risco de MSC e, apesar de ser um bom preditor de “choques apropriados” pelo CDI, o seu valor prognóstico não é bem conhecido³⁷.

A prevenção da MSC nestas crianças é ainda muito baseada na individualidade do paciente e na experiência do clínico dada a carência de estratificação integrada do risco, aliada à pouca evidência de eficácia da terapêutica médica. Ainda assim, bloqueadores- β , associados ou não a antiarrítmicos, são usados para baixar o limiar arritmico: o sotalol parece ser o mais efetivo e a amiodarona é uma boa alternativa³⁸.

Não obstante, a estratégia preventiva preponderante é a implantação do CDI a um limiar baixo, aliado à evicção da prática desportiva. A DAVD pode ser considerada “similar a

estados pós-enfarte”, onde o CDI está melhor estudado e nos quais foi reportada uma grande taxa de choques apropriados em pacientes com história de TV’s ou FV, induzidas ou não³⁹. O CDI é então recomendado em pacientes com risco persistente de TV’s ou naqueles com miocardiopatia concomitante do VE, após otimização da terapêutica médica crônica (classe1/evidênciaB)¹⁴.

A ablação do ramo direito pode ser efectuada em pacientes seleccionados com TV’s recorrentes, refractários à terapêutica médica, mas a eliminação de um ou mais focos taquicárdicos não garante a prevenção eficaz da MSC⁴⁰. A desconexão eléctrica total do VD pode também ter sucesso nestes pacientes, desde que tenham função ventricular esquerda normal, mas acarreta um risco significativo de IC direita iatrogénica⁴¹.

CANALOPATIAS

O “Síndrome do intervalo QT Longo (SQTL)” e a “Taquicardia Ventricular Polimórfica Catecolaminérgica (TVPC)” são canalopatias determinadas geneticamente que partilham susceptibilidade a episódios de TV’s e MSC, na ausência de anomalias na estrutura cardíaca. Importa então explanar algumas consonâncias entre estas entidades.

Alguns conceitos aplicados na estratificação de risco são comuns, como a severidade do fenótipo eletrocardiográfico (QT>500 no SQTL; TV induzida pelo exercício na TVPC)^{42,43}.

Sendo anomalias puramente eléctricas, o CDI é sempre indicado (classe1) na prevenção terciária da MSC e o grande debate prede-se sobretudo com a prevenção secundária, dado o diagnóstico acontecer muitas vezes em idade precoce. Assim, e no que concerne à terapêutica médica, os bloqueadores-β constituem a 1ª linha em todos os indivíduos diagnosticados com SQTL⁴⁴ ou TVPC⁴⁵, já o CDI apenas deve ser usado em crianças assintomáticas quando em “alto risco”, daí que seja da maior importância perceber que crianças pertencem a este grupo.

Dito isto, a abordagem presente e futura terá por base o avanço no estudo genético destas entidades, com vista à melhor integração da relação genótipo-fenotípica na clínica e, subsequentemente fortalecer os esquemas de estratificação de risco. Por outro lado, a história familiar de MSC não tem valor prognóstico comprovado^{42,43}.

A evicção da prática desportiva, apesar de recomendada quando o exercício constitui um “trigger” inequívoco para eventos fatais, não é consensual, principalmente quando se pensa não haver associação (ex: SQT3).

SQTL CONGÉNITO

O SQTL congénito apresenta-se como um espectro de defeitos em vários canais iónicos cardíacos, levando ao aumento do potencial de acção e a uma repolarização heterogénea. Isto predispõe a arritmias ventriculares polimórficas e a MSC que, apesar de ocorrer maioritariamente sob stress físico ou emocional, também pode acontecer durante o sono⁴⁶. Estão identificadas mutações em oito genes caracterizando oito subtipos [tabela4] e, apesar de tenderem a diferenciar-se quanto ao risco relativo de MSC e aos “triggers” associados a cada um, o principal preditor de risco no sentido de uma abordagem preventiva individualizada continua a ser a duração do QT: um intervalo >500ms identifica pacientes com risco elevado de se tornarem sintomáticos⁴².

Hoje sabe-se que o SQTL 1, 2 e 3, juntos, são responsáveis por mais de 99% dos casos clinicamente significativos deste síndrome e, geralmente, rapazes são mais afetados que raparigas. Há dados da história clínica e achados electrocardiográficos que podem ajudar na distinção destes três genótipos ainda que o diagnóstico definitivo seja genético. O SQTL1 é o mais comum e, pela característica incapacidade de encurtar o intervalo durante o exercício, particularmente na natação, é aí que estas crianças estão mais susceptíveis a MSC⁴⁷. Quando homocigóticos, são portadores da forma mais comum do “Síndrome de Jarvel Lange-Nielsen” (<10% dos SQTL), com prolongamento mais acentuado do intervalo

e surdez congênita, associados a pior prognóstico⁴⁸. Segue-se o SQTL2, associado principalmente às emoções e ao sono, mas caracteristicamente também a estímulos auditivos⁴⁷ –hoje sabe-se que mutações na região do poro do canal conferem risco superior a estes pacientes⁴⁹. Dos três, o SQTL3 é o menos comum e apesar de ocorrer caracteristicamente na ausência de qualquer atividade ou mesmo durante o sono, é o que mais comumente leva a eventos fatais, principalmente em rapazes e mesmo sem relação com um QT>500ms⁴⁷.

Além do papel preponderante na estratificação individual do risco de MSC, a análise genética aos familiares permite hoje em dia identificar crianças portadoras assintomáticas das mutações em causa, assumindo-se como pilar da abordagem preventiva nesta população⁵⁰. Ao diagnóstico clínico ou genético de SQTL, são recomendadas¹⁴ (classe1/evidênciaB) algumas alterações imediatas no estilo de vida. Todos os doentes devem evitar competições desportivas ou fármacos que prolonguem o QT de forma direta (por exemplo a amiodarona; lista em www.qtdrugs.org) ou indireta (pela depleção de K⁺ ou Mg²⁺). Consoante o subtipo, cuidados específicos são recomendados, nomeadamente os pacientes com SQTL1 devem ter especial cuidado com a natação, enquanto aqueles com SQTL2 devem tê-lo com estímulos auditivos, especialmente durante o sono (ex:alarme despertador).

No que concerne à prevenção farmacológica da MSC, os bloqueadores-β têm grande eficácia no SQTL1, enquanto nos subtipos 2 e 3 apenas oferecem proteção incompleta⁵¹. Estão recomendados¹⁴ (classe1/evidênciaB) para pacientes com diagnóstico clínico (QT prolongado no ECG), podendo também ser usados (classe2a/evidênciaB) em pacientes geneticamente positivos, mas com QT normal.

A implantação do CDI é preconizada¹⁴ em pacientes diagnosticados com SQTL que tenham experienciado uma paragem cardíaca prévia (classe1/evidênciaA), podendo ser associado aos bloqueadores-β naqueles com história de síncope ou TV sustentada, atendendo à idade do paciente e às possíveis complicações (classe2a/evidênciaB). Em

pacientes assintomáticos com maior risco (ex: rapazes; SQT 2 e 3), a implantação do CDI carece de consenso.

TVPC

Esta entidade caracteriza-se pelo aparecimento, normalmente durante a infância, de taquiarritmias ventriculares que se desenvolvem durante a actividade física, stress ou emoções, na presença de um ECG completamente normal em repouso. Normalmente, consegue reproduzir-se em provas de esforço com FC>120 bpm, através de uma escala gradativa de alterações que começa pelo aparecimento de extrassístoles ventriculares (ESV's) seguidas de períodos de TV's não sustentadas que se tornam sustentadas com o prolongamento do esforço. O padrão típico ao ECG é o de uma TV "de QRS bidireccional", embora também possa ser polimórfica ou mesmo FV⁴³.

A doença pode ser transmitida de forma AD, com metade dos casos associados a mutações no gene do receptor RyR2, ou de forma AR, com mutações descobertas mais recentemente no gene da calsequestrina^{52,53}. Apesar da análise genética contribuir para o rastreio de portadores assintomáticos, com base no conhecimento actual não é ainda uma ferramenta prognóstica. As taquiarritmias geralmente não são indutíveis no EEF, pelo que este também não tem utilidade na estratificação de risco de MSC⁴³.

Ainda que não esteja definido um esquema de estratificação, foram já considerados em alto risco pacientes que experienciaram FV ou aqueles que apresentam recorrência de TV's sustentadas e/ou com consequências hemodinâmicas⁴⁵. Um estudo recente assume que a ocorrência de ESV's frequentes e alterações das ondas T e U associadas a taquicardias sinusais em pacientes com TVPC podem ter valor preditivo de arritmias ventriculares graves⁵⁴.

No sentido de prevenir a MSC, uma criança deve em primeiro lugar evitar tanto *stress emocional* como a prática de qualquer exercício físico⁴³. As recomendações mais

atuais para a instituição de terapêutica com bloqueadores- β e implantação de CDI são equivalentes aquelas explanadas no caso do SQTL, mas com nível de evidência ainda baixo dado o escasso número de casos reportados. De ressaltar o cuidado especial a ter na programação do CDI, no sentido de evitar choques desnecessários, por exemplo em caso de TV's não sustentadas.

MALFORMAÇÕES CARDÍACAS CONGÊNITAS

Quando uma criança padece de uma malformação cardíaca congênita, ela está compreendida num complexo espectro de defeitos anátomo-fisiológicos que podem assumir diferenças funcionais significativas e, por conseguinte, diferente risco de MSC. Estes defeitos representam a principal causa de mortalidade infantil (<1ano) nos países desenvolvidos, ainda que nas últimas décadas se tenha assistido a um decréscimo para cerca de metade das mortes – 105 para 59/100000 nascimentos⁵⁵. Como já mencionado, lideram também as causas de MSC nos últimos 30 anos, principalmente em crianças <2anos².

Importa clarificar que, dado o enorme desenvolvimento das técnicas de imagem, cateterismo de intervenção e cirurgia cardíacas na segunda metade do século XX, hoje quase todos os defeitos são prontamente diagnosticados e submetidos a abordagens reparadoras ou paliativas nos primeiros meses de vida. Se isto é uma clara evolução em medicina diminuindo grandemente a MSC pré-correcção, encerra também consequências que desafiam o conhecimento e prática médica da actualidade. Em primeiro lugar, >75% das mortes ocorrem ainda no período peri-operatório, pelo que é fulcral o avanço nas técnicas cirúrgicas e de circulação assistida⁵⁶. Depois, e apesar de ainda relativamente menos relevante, existe uma população cada vez maior de crianças que crescem com malformações cardíacas intervencionadas e que, entre outras particularidades, apresentam

risco de MSC, decorrente tanto dos problemas de base como das consequências a longo prazo (por vezes pouco conhecidas) das várias abordagens cirúrgicas em questão⁵⁷.

Sabe-se que a incidência da MSC nos pacientes pós-correcção é baixa e aumenta com a idade, observando-se a maioria já na idade adulta. Assim, não foram ainda efetuados estudos suficientemente fortes que definam claramente os FR associados ou a abordagem preventiva adequada durante o crescimento de crianças com cada uma das muitas malformações. Dada a multiplicidade de situações, este trabalho centra-se em pressupostos mais gerais. Não obstante, foi publicado em 2010 um documento⁵⁸ visando a abordagem destas complexas situações a vários níveis.

Apesar da necessidade de uma abordagem individualizada, existem algumas recomendações gerais¹⁴. Antes de mais, convém identificar potenciais lesões residuais ou complicações passíveis de tratamento que conferem risco de MSC. O CDI está indicado (classe1/evidênciaB) em todos os sobreviventes de PC, depois de excluídas outras causas reversíveis. Pacientes com TV's sustentadas espontâneas devem ser submetidos a estudo hemodinâmico e EEF, no sentido de precisar o mecanismo envolvido com vista a ablação por cateter ou recessão cirúrgica, sendo que na falência destas técnicas, o CDI é também recomendado (classe1/evidênciaC). No caso de síncope inexplicada, também é razoável fazer estes estudos e o CDI pode ser pensado caso não se encontre a causa (classe2a/evidênciaB). É importante referir que a terapêutica antiarrítmica é frequentemente mal tolerada, pelo efeito inotrópico negativo em corações já funcionalmente deficitários, além de existirem poucos dados acerca da sua utilização nesta população, pelo que a profilaxia com estes agentes está mesmo contra-indicada em pacientes assintomáticos e/ou com ESV isoladas (classe3/evidênciaC).

As quatro principais entidades associadas a maior risco de MSC pós-correcção são a Tetralogia de Fallot (TF), a Transposição das grandes artérias (TGA), coração univentricular com cirurgia de Fontan e as anomalias das artérias coronárias. Ainda que a particularização esteja fora do âmbito deste trabalho, importa salientar alguns aspetos. Por exemplo, em pacientes com TF, além da ectopia ventricular complexa aliada a disfunção ventricular,

também a sobrecarga de volume e um QRS>160ms parecem associar-se a maior risco de MSC⁵⁹. Já nas TGA's, além da progressiva disfunção ventricular condicionar risco de MSC, os procedimentos auriculares (Mustard ou Senning) estão particularmente associados a arritmias auriculares que, quando conduzidas 1:1 podem também ter o mesmo desfecho⁶⁰.

CONSIDERAÇÕES NA POPULAÇÃO GERAL PEDIÁTRICA

Algumas anomalias de ritmo são particularmente frequentes em idade pediátrica, sem que exista necessariamente risco acrescido de MSC. Dado serem situações que podem gerar preocupação nos médicos assistentes e nos pais, são abordadas em seguida.

ESV's são comuns em crianças, chegando mesmo a atingir cerca de 15% dos recém nascidos estudados com Holter-24h. O primeiro objetivo é excluir alguma doença cardíaca estrutural ou funcional, já que apenas nesses casos terão significado prognóstico⁶¹. Quando ocorrem arritmias ventriculares sustentadas em recém-nascidos, o quadro mais comum é o de um "ritmo idioventricular acelerado", com resolução tipicamente nos primeiros meses de vida⁶². Por outro lado, ocorrem raramente TV's incessantes, que podem estar associadas a tumores miocárdicos (ex. rabdomiossarcoma) ou miocardiopatias, com risco real de MSC e normalmente a prevenção com amiodarona associada a um antiarrítmico Ib ou Ic é efetiva⁶³.

Crianças >1ano podem apresentar complexas ectopias ventriculares sem causa aparente, com TV's bem toleradas e auto-limitadas na maioria das vezes. É importante notar que nestes casos o uso de fármacos antiarrítmicos é geralmente ineficaz e pode mesmo acarretar risco arrítmico mais grave⁶⁴.

A síndrome de WPW é uma causa comum de taquiarritmias em crianças, ainda que casos de MSC sejam raros. A indução de "taquicardia recíproca" ao EEF de pacientes assintomáticos está associada a maior risco. Deve ser efetuado este estudo, e tentativa de ablação quando o paciente é sintomático (ex:síncope) e/ou apresenta um período refratário

de ≤ 240 ms na via acessória⁶⁵. Recentemente esta síndrome tem sido observada em indivíduos com MCH associada a mutações PRKAG2²⁴.

CONCLUSÃO

A MSC em idade pediátrica, apesar de rara, constitui um dos mais trágicos eventos em toda a medicina. A informação de que uma criança incorre num risco superior às demais é certamente traumatizante para qualquer família, pelo que é fulcral quantificá-lo, no sentido de uma prevenção eficaz. A raridade das diferentes situações que condicionam risco real de MSC, associada à especificidade das intervenções preventivas nesta população, são entraves à produção de conhecimento, pelo que os avanços nesta área ocorrem lentamente e a formulação de recomendações fortes é por vezes difícil. Por outro lado, é da maior importância que em certas situações o risco possa ser objetivamente descartado, tranquilizando os familiares e permitindo que a criança cresça completamente inserida na sociedade e nas atividades que a rodeiam.

REFERÊNCIAS

1. Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart*. 2000;83(4):410-3.
2. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. *Circulation*. 2012;126(11):1363-72.
3. Shah MJ. Implantable cardioverter defibrillator-related complications in the pediatric population. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32 Suppl 2:S71-4.
4. Towbin JA. Pediatric myocardial disease. *Pediatr Clin North Am*. 1999;46(2):289-312, ix.
5. Dimas VV, Denfield SW, Friedman RA, et al. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1574-7.
6. Pahl E, Sleeper LA, Canter CE, et al. Incidence of and risk factors for sudden cardiac death in children with dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(6):607-15.
7. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *Jama*. 2006;296(15):1867-76.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325(5):293-302.
9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
10. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*. 1994;344(8921):493-8.
11. Link MS, Hill SL, Cliff DL, et al. Comparison of frequency of complications of implantable cardioverter-defibrillators in children versus adults. *Am J Cardiol*. 1999;83(2):263-6, a5-6.
12. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21(24):2071-8.
13. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
14. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006;8(9):746-837.
15. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, et al. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz*. 2000;25(3):279-85.
16. Jonas M, Hod H. Is immunosuppressive treatment an option for myocarditis? *Isr J Med Sci*. 1997;33(11):762-6.
17. Shauer A, Gotsman I, Keren A, et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(3):180-5.
18. d'Avila A, Splinter R, Svenson RH, et al. New perspectives on catheter-based ablation of ventricular tachycardia complicating Chagas' disease: experimental evidence of the efficacy of near infrared lasers for catheter ablation of Chagas' VT. *J Interv Card Electrophysiol*. 2002;7(1):23-38.
19. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(21):2743-9.

20. Merino JL, Peinado R. Arrhythmias associated with neuromuscular disorders. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(1-2):132-5.
21. Rakocevic Stojanovic V, Peric S, Paunic T, et al. Cardiologic predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci.* 2013;20(7):1002-6.
22. Spirito P, Bellone P. Natural history of hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1994;72(6 Suppl):S10-2.
23. Schmied C, Borjesson M. Sudden cardiac death in athletes. *J Intern Med.* 2014;275(2):93-103.
24. Maron B. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2003;24(21):1965-91.
25. Sen-Chowdhry S, Tome Esteban MT, McKenna WJ. Insights and challenges in hypertrophic cardiomyopathy, 2012. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2012;23(3):174-85.
26. Lipshultz SE, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Risk stratification at diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: an analysis of data from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *The Lancet.* 2013;382(9908):1889-97.
27. Fananapazir L, Chang AC, Epstein SE, et al. Prognostic determinants in hypertrophic cardiomyopathy. Prospective evaluation of a therapeutic strategy based on clinical, Holter, hemodynamic, and electrophysiological findings. *Circulation.* 1992;86(3):730-40.
28. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:13.
29. Fujita T, Fujino N, Anan R, et al. Sarcomere gene mutations are associated with increased cardiovascular events in left ventricular hypertrophy: results from multicenter registration in Japan. *JACC Heart Fail.* 2013;1(6):459-66.
30. Ostman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence - strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(5):637-52.
31. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Jama.* 2007;298(4):405-12.
32. Kamp AN, Von Bergen NH, Henrikson CA, et al. Implanted defibrillators in young hypertrophic cardiomyopathy patients: a multicenter study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(7):1620-7.
33. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1773-81.
34. Bauce B, Nava A, Rampazzo A, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol.* 2000;85(5):573-9.
35. Kinoshita O, Fontaine G, Rosas F, et al. Time- and frequency-domain analyses of the signal-averaged ECG in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation.* 1995;91(3):715-21.
36. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 1999;71(3):243-50.
37. Wichter T, Paul M, Wollmann C, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation.* 2004;109(12):1503-8.
38. Calkins H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Probl Cardiol.* 2013;38(3):103-23.
39. Corrado D, Leoni L, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation.* 2003;108(25):3084-91.
40. Fontaine G, Tonet J, Gallais Y, et al. Ventricular tachycardia catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a 16-year experience. *Curr Cardiol Rep.* 2000;2(6):498-506.

41. Guiraudon GM, Klein GJ, Gulamhusein SS, et al. Total disconnection of the right ventricular free wall: surgical treatment of right ventricular tachycardia associated with right ventricular dysplasia. *Circulation*. 1983;67(2):463-70.
42. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1866-74.
43. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106(1):69-74.
44. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2000;101(6):616-23.
45. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*. 1995;91(5):1512-9.
46. Priori SG, Napolitano C. Genetics of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1015:96-110.
47. 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.
48. Crotti L, Celano G, Dagradi F, et al. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:18.
49. Moss AJ. Increased Risk of Arrhythmic Events in Long-QT Syndrome With Mutations in the Pore Region of the Human Ether-a-go-go-Related Gene Potassium Channel. *Circulation*. 2002;105(7):794-9.
50. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *Jama*. 2005;294(23):2975-80.
51. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *Jama*. 2004;292(11):1341-4.
52. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(4):485-90.
53. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet*. 2001;69(6):1378-84.
54. Yu SY, Shen JH, Lu JP, et al. [Long-term outcomes and factors for predicting ventricular arrhythmia in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013;15(8):671-7.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in infant mortality attributable to birth defects--United States, 1980-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47(37):773-8.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific mortality from sudden cardiac death--United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51(6):123-6.
57. Perloff JK, Warnes CA. Challenges posed by adults with repaired congenital heart disease. *Circulation*. 2001;103(21):2637-43.
58. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915-57.
59. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *The Lancet*. 2000;356(9234):975-81.
60. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*. 2005;91(5):652-6.
61. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A, et al. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol*. 1987;8(2):103-8.
62. Van Hare GF, Stanger P. Ventricular tachycardia and accelerated ventricular rhythm presenting in the first month of life. *Am J Cardiol*. 1991;67(1):42-5.
63. Zeigler VL, Gillette PC, Crawford FA, Jr., et al. New approaches to treatment of incessant ventricular tachycardia in the very young. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(3):681-5.

64. Pfammatter JP, Paul T. Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(7):2067-72.
65. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(19):1803-11.

TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Distribuição dos casos de MSC por idade e grupo etiológico

Idade [0-2]	
Malformações congénitas	84%
Arritmia primária	8%
Miocardite	4%
Outras causas	4%
Idade [3-13]	
Malformações congénitas	21%
MCH	18%
Outras causas	18%
SQTL	14%
Miocardite	11%
Arritmia primária	11%
Prolapso da válvula mitral	7%
Idade [14-24]	
Outras causas	26%
Malformações congénitas	23%
Arritmia primária	23%
MCD	14%
SQTL	8%
Miocardite	4%
MCH	2%

MCH, miocardiopatia hipertrófica; SQTL, síndrome de QT longo; MCD, miocardiopatia dilatada. Adaptado de [2]

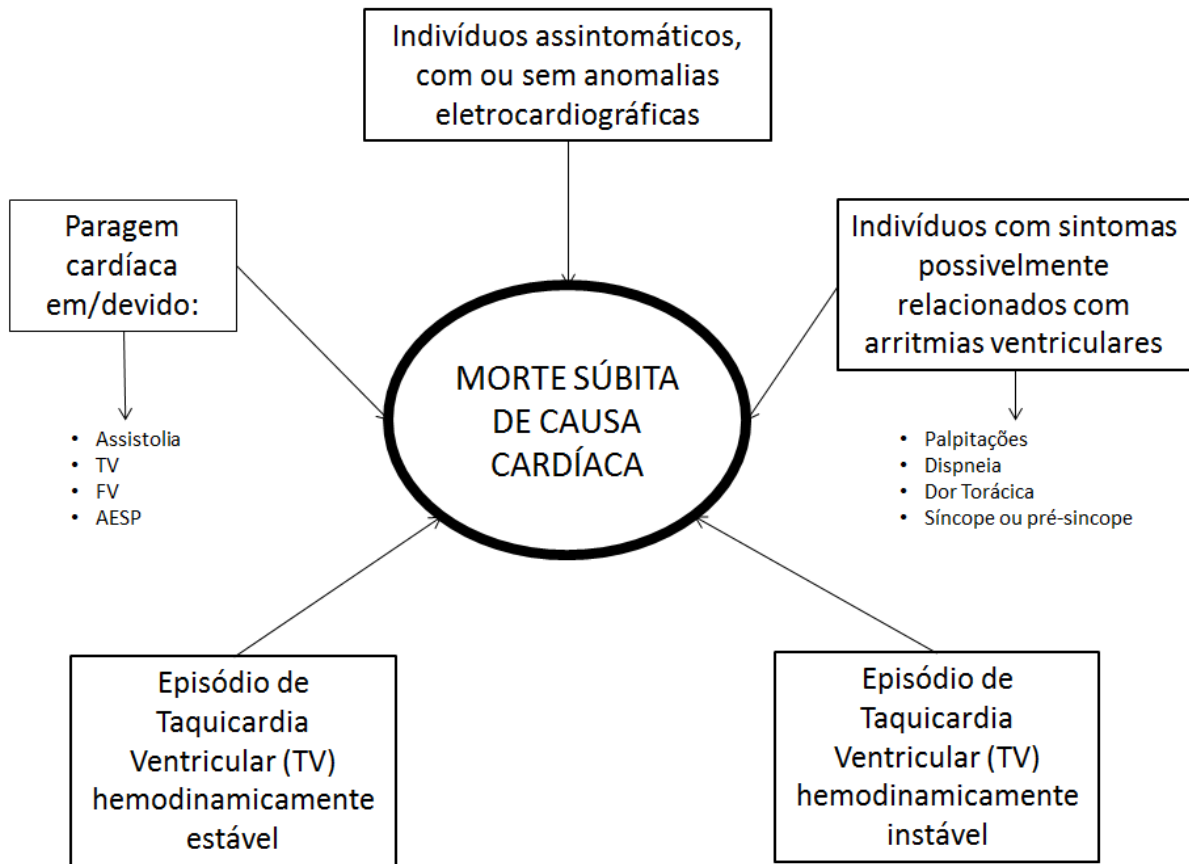


Figura 1. Espectro clínico dos indivíduos em risco/vítimas de MSC. Adaptado de [14]

Tabela 2. Frequência relativa de eventos cardíacos entre várias doenças neuromusculares

	Hereditariedade	MCD	AV	BC
Distrofias musculares				
Duchenne	Ligada ao X	+++	+	+
Becker	Ligada ao X	+++	+	+
MCD ligada ao X	Ligada ao X	+++	+	-
“Limb Girdle” 1B	AD	++	+++	+++
“Limb Girdle” 2C-2F	AR	+++	+	+
Miotónica	AD	+	+++	+++
Emery-Dreifuss / desordens associadas	Ligada ao X / AD, AR	+	+++	+++
Outras entidades				
Ataxia de Friedreich	AR	+++	+	-
S. Kearns-Sayre	esporádica	+	++	+++

DM, distrofia muscular; MCD, miocardiopatia dilatada; BC, bloqueio cardíaco; AV, arritmias ventriculares; AD, autossómica dominante; AR, autossómica recessiva. +: baixa; ++: intermédia; +++: alta. Adaptado de [20]

Tabela 3. Fatores de risco de MSC na MCH

FR major	FR possíveis em certos pacientes
Espessura do VE \geq 30mm	FA
História de PC ou FV	Isquemia miocárdica
TV espontânea (sustentada ou não)	Obstrução na via de saída do VE
História familiar de MSC prematura	Mutação de alto risco
Síncope inexplicada	Prática de exercício físico de competição
Resposta pressora anormal ao exercício	

FR, fator de risco; FA, fibrilhação auricular; PC, paragem cardíaca; FV, fibrilhação ventricular; TV, taquicardia ventricular; VE, ventrículo esquerdo; MSC, morte súbita cardíaca. Adaptado de [24]

Tabela 4. Subtipos do SQTl congénito

Subtipo	Gene	Local afetado
SQTl1	KCNQ1	I _{Ks} , subunidade α
SQTl2	KCNH2	I _{Kr} , subunidade α
SQTl3	SCN5A	I _{Na} , subunidade α
SQTl4	ANK2	Anquirina B
SQTl5	KCNE1	I _{Ks} , subunidade β
SQTl6	KCNE2	I _{Kr} , subunidade β
SQTl7	KCNJ2	I _{K1}
SQTl8	CACNA1C	I _{Ca} , subunidade α
JLN1	KCNQ1	I _{Ks} , subunidade α
JLN2	KCNE1	I _{Kr} , subunidade β

SLQT, síndrome de QT longo

AGRADECIMENTOS

A forma como vive a prática clínica e a ciência é uma grande motivação, dando-me sede de conhecimento nesta área. Assim, agradeço à minha orientadora, a Professora Doutora Maria João Ribeiro Leite Baptista, tanto o apoio prestado como o exemplo de trabalho e dedicação que personificou.

Agradeço aos meus pais e avós, pilares da estrutura de valores que pautou a minha caminhada e me tornou melhor a cada dia.

Deixo também um agradecimento aos amigos de curso, que me acompanharam e tomaram parte desde o início desta caminhada, nos momentos bons e nos menos bons, ajudando-me a ultrapassar os obstáculos que se foram apresentando.

O mais profundo agradecimento ao grande Amigo Tiago Aguiar, a pessoa que me acompanhou mais de perto, com o carácter e a lealdade de um grande soldado, caminhando sempre comigo pelos caminhos mais planos ou por aqueles mais íngremes e sinuosos.

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 Helsinquia 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.

NOTA IMPORTANTE! Para que se possa iniciar o processo de avaliação, o documento com o corpo do artigo deverá incluir todos os elementos que fazem parte do artigo: Títulos em português e em inglês; autores; proveniência; palavras-chave e keywords; Resumos em português e em inglês; Corpo do artigo, incluindo as tabelas; bibliografia; legendas das figuras e das tabelas.

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.

I. 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. Artigos de Revisão

Nº máximo de palavras do artigo sem contar com o resumo e quadros- 5.000

Nº máximo de palavras do Resumo - 250

Nº máximo de Figuras - 10

Nº máximo de quadros - 10

Nº máximo de ref. bibliográficas - 100

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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	TIFF	.tif	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

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:

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 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