



Pedro Joel Xavier Vasconcelos
Mieloma Múltiplo: do diagnóstico ao
tratamento

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Hematologia Clínica

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Dra. Fernanda Maria Trigo Rodrigues Miranda**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2013

FMUP

Eu, Dr. Joel Xavier Vasconcelos, abaixo assinado, nº mecanográfico 070801126, 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, 20/03/2013

Assinatura: Dr. Joel Xavier Vasconcelos

Nome: PEDRO GOEL XAVIER VASCONCELOS

Email: pedro.j.vasconcelos@hotmail.com

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa):

Nieloma Múltiplo, do diagnóstico ao tratamento

Orientador:

Dra. Fernanda Maria Trigo Rodrigues Miranda

Coorientador (se aplicável):

Ano de conclusão: 6º ano - 2013

Designação da área do projeto:

Hematologia Clínica

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2013

Assinatura: Pedro Joel Xavier Vasconcelos

Mieloma Múltiplo: do diagnóstico ao tratamento

Mieloma Múltiplo

Pedro Joel Xavier Vasconcelos

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Pedro Joel Xavier Vasconcelos.

Avenida Monsenhor Celso Tavares da Silva, lote 19A, 2ºH

3500-101 Viseu.

E-mail: pedrojvasconcelos@hotmail.com.

Contacto: 963465210.

Agradecimentos:

À Dra. Fernanda Trigo pela simpatia, orientação, dedicação e disponibilidades prestadas ao longo da elaboração desta tese.

À minha família e aos meus amigos pelo apoio incondicional.

Contagem de palavras:

Resumo: 204 palavras;

Abstract: 185 palavras;

Texto principal: 2400 palavras

RESUMO

Mieloma Múltiplo: do diagnóstico ao tratamento

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna, de etiologia desconhecida, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea.

O diagnóstico de MM requer a presença de imunoglobulina monoclonal no soro e/ou na urina, a infiltração medular por plasmócitos anormais e a existência de lesões de órgão-alvo. A gamapatia monoclonal de significado incerto (MGUS) precede virtualmente todos os casos de MM, integrando o diagnóstico diferencial juntamente com a forma indolente de MM.

O transplante autólogo de células estaminais (ASCT) precedido de quimioterapia de indução é o tratamento de eleição para os doentes com mieloma sintomático, com menos de 65 anos e sem comorbidades significativas. Os novos fármacos, talidomida e lenalidomida (imunomoduladores) e bortezomib (inibidor do proteasoma), têm sido usados no tratamento de indução e de manutenção do MM. O transplante alogénico é o único tratamento potencialmente curativo, estando, contudo, associado a uma elevada taxa de mortalidade. O ASCT *tandem* é benéfico nos pacientes que não atingiram pelo menos uma muito boa resposta parcial com o primeiro procedimento. Além do tratamento específico, o tratamento de suporte deve ainda ser parte integrante na abordagem terapêutica dos doentes com MM.

Esta revisão tem por objetivo abordar os progressos verificados no domínio do diagnóstico e do tratamento do MM.

Palavras-chave: Mieloma Múltiplo; diagnóstico; tratamento; transplante autólogo de células estaminais

ABSTRACT

Multiple Myeloma: from diagnosis to treatment

Multiple Myeloma (MM) is a malignant neoplasm of unknown etiology characterized by a clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow.

Diagnosis of MM requires the presence of a monoclonal immunoglobulin in serum and/or urine, infiltration of abnormal plasma cell and the presence of end-organ damage. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) precedes virtually all cases of MM, being part of differential diagnosis along with the indolent form of MM.

Autologous stem-cell transplantation (ASCT) preceded by induction chemotherapy is the gold standard treatment for patients with active myeloma who are relatively young with no serious comorbidities. Newer drugs, thalidomide and lenalidomide (immunomodulating drugs) and bortezomib (a proteasome inhibitor) have been used in induction and maintenance treatment. Allogeneic transplant is the only potentially curative treatment, however, it is associated with a high mortality rate. *Tandem* ACST is beneficial in patients who not accomplish at least a very good partial response with the first procedure. Besides the specific treatment, supportive care should also integrate the management of MM patients.

This review aims to approach the progresses seen in the domain of diagnosis and treatment of MM.

Key words: Multiple Myeloma; diagnosis; treatment; Autologous stem-cell transplant

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	5
INTRODUÇÃO.....	6
MÉTODOS.....	7
DIAGNÓSTICO.....	8
ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO.....	11
TRATAMENTO.....	12
REFERÊNCIAS.....	15
NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MM – Mieloma Múltiplo

M – monoclonal

DHL – desidrogenase láctica

β 2M – beta2 microglobulina

κ – cadeia leve livre kappa

λ – cadeia leve livre lambda

MGUS – Gamapatia Monoclonal de Significado Incerto

MMI – Mieloma Múltiplo indolente

POS – plasmocitoma ósseo solitário

PEM – plasmocitoma extramedular

ISS – *International Staging System*

alb – albumina

SG – sobrevivência global

ACST – transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas

VAD – dexametasona, vincristina e doxorubicina

MP – melfalano e prednisona

Mieloma Múltiplo: do diagnóstico ao tratamento

INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, de que resulta a produção de uma proteína monoclonal anômala detetada no soro e/ou na urina ^(1,2).

O MM representa a segunda neoplasia hematológica maligna mais comum ^(3,4), compreendendo 1% de todas as neoplasias malignas e 10 a 15% das hematológicas ^(5,6). A sua incidência aumenta com a idade ⁽⁷⁾, sendo raramente detetado antes dos 40 anos ⁽⁸⁾. Os indivíduos afro-americanos são duas vezes mais atingidos relativamente aos caucasianos, existindo um ligeiro predomínio no sexo masculino ⁽⁹⁾.

A etiologia desta patologia permanece desconhecida, resultando possivelmente da interação genético-ambiental. A exposição a radiação ionizante, pesticidas e metais parece precipitar a progressão para neoplasia em células B portadoras de defeitos genéticos ⁽¹⁰⁾. Também as infeções e a obesidade parecem aumentar o risco de MM ^(11,12). Além disso, a hipótese da estimulação antigénica ou imunológica crónica tem sido apontada como possível causa ⁽¹³⁾. Os fatores genéticos poderão ainda estar envolvidos numa pequena percentagem de casos ⁽⁷⁾.

Esta monografia tem por objetivo abordar os progressos verificados no domínio do diagnóstico e do tratamento do Mieloma Múltiplo.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho, realizou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados da *Pubmed*, utilizando as seguintes palavras-chave (termos MeSH): “*Multiple Myeloma*”, “*diagnosis*”, “*treatment*”, “*transplantation*”. Assim, foram selecionados 27 artigos publicados em revistas científicas internacionais, entre 2000 e 2013, mediante leitura do título e do resumo, tendo sido a pesquisa completada por artigos considerados relevantes e referenciados em alguns outros artigos que servem de base à elaboração desta revisão.

DIAGNÓSTICO

A detecção da proteína monoclonal (M) no soro e/ou na urina, a identificação da infiltração da medula óssea por uma população de plasmócitos monoclonais e a evidência de lesões de órgão-alvo relacionadas com a proliferação dessas células constituem a base do diagnóstico das gamopatias monoclonais ⁽¹⁾.

O diagnóstico num doente com MM deverá contemplar, numa fase inicial, a colheita de uma anamnese e de um exame físico detalhados. Esses achados deverão ser complementados por um hemograma completo, pela observação do esfregaço de sangue periférico e pela análise bioquímica, incluindo o doseamento sérico de cálcio, ureia, creatinina, ácido úrico, albumina, desidrogenase láctica (DHL), β 2-microglobulina (β 2M), fosfatase alcalina e marcadores inflamatórios. A leucemia de plasmócitos caracteriza-se pela observação, no esfregaço de sangue periférico, de plasmócitos em quantidades superiores a 2000/mL. O aumento da creatinina e ureia no soro traduz a diminuição da função renal, enquanto que o aumento da DHL permite aferir a carga tumoral. Os parâmetros inflamatórios, designadamente a velocidade de sedimentação eritrocitária e a proteína C reativa, poderão estar elevados. Como a atividade dos osteoblastos está inibida no MM, a fosfatase alcalina deverá assumir valores enquadrados nos limites da normalidade ⁽¹⁰⁾.

A eletroforese de proteínas no soro e na urina e a imunofixação são os métodos de eleição para a deteção das proteínas monoclonais. O primeiro serve como teste de rastreio, ao passo que a imunofixação ajuda a determinar o tipo das cadeias leve e/ou pesadas que as constituem e identifica a monoclonalidade das imunoglobulinas produzidas em excesso. Além disso, a imunofixação é um exame mais sensível do que a eletroforese, permitindo a identificação de quantidades menores de proteína M. Deverá ser feita a eletroforese de proteínas na urina de 24 horas com o intuito de quantificar a excreção renal de cadeias leves livres na urina ⁽¹⁾. Um estudo complementar consiste na determinação de cadeias leves livres de imunoglobulinas no soro que permite quantificar as cadeias leves livres kappa (κ) e lambda (λ) secretadas pelos plasmócitos. Com base nessa avaliação, uma razão

anormal κ/λ indica um aumento de um tipo de cadeia leve em relação a outro, o que sugere uma expansão monoclonal. Este teste assume particular importância no diagnóstico e na monitorização do curso da doença e a resposta à terapêutica em doentes com mieloma produtor apenas de cadeias leves ou nos casos de doentes com MM oligosecretor ou não secretor (componente M negativo no soro e na urina) ^(1, 14, 15).

A avaliação das lesões osteolíticas deve ser feita recorrendo à radiografia de todo o esqueleto ósseo. A ressonância magnética nuclear, dada a sua maior sensibilidade diagnóstica relativamente à radiografia óssea convencional, poderá ser utilizada para avaliar os locais de dor óssea, mesmo que o estudo radiográfico seja normal, e caso haja suspeita clínica de compressão da medula espinhal ⁽⁹⁾.

O mielograma e a biópsia óssea revelam-se importantes no diagnóstico de MM pela sua utilidade na quantificação dos plasmócitos na medula óssea. A natureza monoclonal dos plasmócitos é estabelecida através da razão anormal entre as cadeias leves kappa e lambda das imunoglobulinas, determinada por imunohistoquímica ou por citometria de fluxo. Os plasmócitos no MM expressam tipicamente positividade para os marcadores CD38, CD56 e CD138 e negatividade para CD19 ⁽⁹⁾. Estes estudos devem ser complementados pela análise citogenética convencional (cariótipo) e hidridização *in situ* com fluorescência (FISH), com fins diagnósticos e de estratificação do risco.

O diagnóstico diferencial que se impõe com outras discrasias de plasmócitos tem sido objeto de estudo por parte do *International Myeloma Working Group*. Deste modo, estabeleceram-se critérios de diagnóstico e de classificação com o objetivo de fornecer definições simples e de uso fácil, baseadas em testes laboratoriais disponíveis por rotina.

De acordo com um modelo de patogénese do MM, a gamapatia monoclonal de significado incerto (MGUS) é a lesão precursora pré-maligna que precede virtualmente todos os casos de mieloma. A MGUS é mais frequente do que o MM ⁽⁷⁾ e ocorre em 3% dos indivíduos após os 70 anos e em 1% após os 50 anos. Com base no risco significativo de transformação de MGUS para MM ou outro distúrbio relacionado requerendo tratamento, aproximadamente 1% ao ano, recomenda-se a monitorização em intervalos periódicos destes doentes para evidenciar essa progressão. Todavia, a duração dessa vigilância ainda não foi incorporada na definição, uma vez que

os indivíduos com MGUS estão em risco indefinidamente ⁽¹⁷⁾. O diagnóstico de MGUS requer a presença de uma proteína monoclonal inferior a 3g/dL, plasmocitose medular monoclonal menor que 10% e ausência de sintomas e lesões de órgão-alvo atribuíveis à gamapatia monoclonal. As lesões de órgão-alvo incluem a anemia, a insuficiência renal, as lesões ósseas e a hipercalcemia.

O MM assintomático ou indolente (MMI) é considerado uma outra entidade clínica definida pela presença de uma proteína M superior a 3g/dL e/ou mais de 10% de plasmócitos na medula óssea e, concomitantemente, ausência de sintomas ou lesão de órgão ou tecido ⁽¹⁸⁾. Os pacientes com MMI possuem um risco superior de progressão para MM sintomático ou amiloidose, em comparação com a MGUS, relacionado com a proporção de plasmócitos na medula óssea e com o nível de proteína monoclonal sérica. Cerca de 10% dos doentes progridem a cada ano durante o primeiro lustro após o diagnóstico do MMI ⁽¹⁹⁾. Um estudo de Kyle et al. mostrou que essa progressão é influenciada em grande medida pelo tempo decorrido desde o diagnóstico do MM assintomático, ao contrário do que acontece na MGUS, em que o risco de progressão para a forma ativa se mantém constante ao longo do tempo ⁽¹⁸⁾.

Ao contrário do MM indolente, o MM sintomático exige a presença de sintomas e lesões de órgão ou tecido para o seu diagnóstico, além da presença de proteína M no soro e/ou urina e de plasmócitos monoclonais na medula óssea superior a 10% ^(8, 17).

Definem-se ainda outras duas entidades nosológicas, que surgem habitualmente em indivíduos uma década mais jovens: o plasmocitoma ósseo solitário (POS) e o plasmocitoma extramedular (PEM). É de salientar a ausência de lesões de órgão-alvo no POS, geralmente presentes no MM. A radioterapia é o tratamento de eleição destas entidades ⁽¹⁷⁾.

A distinção entre as gamopatias monoclonais torna-se crucial no momento do diagnóstico, tendo em conta que apenas na forma sintomática do MM existe indicação para iniciar o tratamento.

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

A história natural da doença é caracterizada por uma heterogeneidade em termos de prognóstico, com uma sobrevivência que varia desde algumas semanas a uma década ⁽⁸⁾.

Neste sentido, foram propostos sistemas de estadiamento de modo a estimar o prognóstico da doença. Em 2005, o *International Staging System* (ISS) veio substituir o modelo de prognóstico de Durie e Salmon. O ISS baseia-se nos níveis séricos de albumina (alb) sérica e de β 2-microglobulina (β 2M). O nível de β 2M foi considerado o fator que maior impacto exerce a nível de prognóstico ⁽¹⁵⁾. De acordo com esta classificação, os indivíduos são agrupados em três estadios de prognóstico. O estadio I é definido por níveis séricos de β 2M<3,5mg/L e de alb>35g/L, o estadio III corresponde a um nível de β 2M<5,5 mg/L e o estadio II compreende os doentes não enquadrados no outros dois estadios. As sobrevidas medianas dos doentes nos estadios I, II e III são, respetivamente, 62, 44 e 29 meses ⁽⁹⁾.

Além dos sistemas de estadiamento, também as características citogenéticas poderão desempenhar um papel essencial na definição do prognóstico ⁽¹⁾. Assim, consideram-se doentes de alto risco os que apresentam translocações t(4,14), e t(14,16), del(17p), hipodiploidia. Por outro lado, a presença de t(11,14), t(6,14) e a hiperdiploidia têm um impacto prognóstico positivo ⁽¹⁰⁾.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser iniciado exclusivamente em doentes com MM sintomático. Recomenda-se apenas vigilância clínica nos casos assintomáticos, uma vez que a quimioterapia convencional precoce não mostrou qualquer impacto na sobrevivência global (SG) ⁽²⁰⁾.

A escolha do tratamento inicial está dependente da estratificação do risco e da elegibilidade do candidato para quimioterapia de alta dose seguida de transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas. Deste modo, os indivíduos com idades inferiores a 65 anos, doença ativa e sem comorbilidades significativas são candidatos ao autotransplante ⁽⁵⁾.

De facto, o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas (ACST) revelou-se superior à quimioterapia convencional ⁽²¹⁾. A SG é semelhante quando o transplante é realizado precocemente (imediatamente após o tratamento de indução) ou tardiamente (na altura da recidiva, como tratamento *salvage*) ⁽²²⁾.

O tratamento inclui inicialmente uma fase de indução que visa reduzir o tamanho tumoral e a infiltração de plasmócitos na medula óssea. Nos candidatos a transplante, os agentes alquilantes, como o melfalano, devem ser preteridos no tratamento de indução, por induzirem a lesão de células estaminais do sangue periférico, comprometendo assim a sua colheita para posterior transplante. Por isso, utiliza-se a dexametasona em combinação com talidomida, bortezomib ou lenalidomida, que veio substituir o esquema padrão composto pela dexametasona isolada ou em combinação com a vincristina e doxorubicina (VAD). Em seguida, procede-se à colheita das células estaminais hematopoiéticas do sangue periférico, sendo posteriormente criopreservadas. Antes da infusão dessas células, é administrado um esquema de condicionamento com alta dose de melfalano ⁽⁵⁾.

Vários autores têm-se debruçado sobre a eficácia de um segundo autotransplante em comparação com o autotransplante único, concluindo que o segundo autotransplante poderá ser vantajoso nos indivíduos que não atingiram uma resposta completa ou uma muito boa resposta parcial com o primeiro procedimento ⁽⁹⁾.

O alotransplante constitui, efetivamente, o único tratamento potencialmente curativo no MM⁽¹⁰⁾, cujo benefício resulta essencialmente do efeito enxerto-versus-mieloma e da ausência de contaminação por células tumorais. Contudo, a elevada taxa de mortalidade, causada pela doença do enxerto-versus-hospedeiro, representa uma limitação importante à aplicação desta modalidade terapêutica. Apesar de o uso de esquemas de condicionamento de menor intensidade diminuir a mortalidade, verifica-se uma elevada taxa de progressão da doença e de recidiva.⁽²³⁾

As recidivas da doença ocorrem devido à incapacidade da quimioterapia de alta dose em erradicar as células neoplásicas. Desse modo, o tratamento de manutenção visa controlar a proliferação das células malignas residuais após o transplante. A talidomida como tratamento de manutenção do MM resultou numa melhoria das taxas de SG e de intervalo livre de doença. O uso prolongado deste fármaco associou-se a uma incidência elevada de neuropatia grave. A lenalidomida, também imunomodulador e de administração oral, constitui uma opção eficaz no tratamento do MM. Um estudo recente de Attal et al. concluiu que o tratamento de manutenção com lenalidomida após o transplante, em doentes com idades inferiores a 65 anos, prolonga o intervalo livre de progressão e a sobrevida livre de doença, sem melhoria da sobrevivência global. Contudo, pode complicar-se com mielotoxicidade e aumenta o risco de tromboembolismo e de segundas neoplasias malignas primárias (leucemia mieloblástica aguda e síndrome mielodisplásico)^(24, 25). A terapêutica de manutenção com bortezomib é menos aceite⁽²⁶⁾.

Nos indivíduos que não reúnem as condições para transplante, o tratamento consiste na associação de agentes alquilantes, melfalano e prednisona (MP). Com o advento de novos agentes terapêuticos, talidomida, bortezomib e lenalidomida, vários ensaios clínicos compararam o esquema MP com a associação do MP com esses agentes mostrando uma resposta superior e uma sobrevida mais elevada com as combinações mais recentes⁽⁹⁾.

Os anticorpos monoclonais constituem uma das armas mais recentes na terapêutica do cancro. Um dos exemplos mais bem sucedidos é o rituximab, um anticorpo monoclonal específico para a glicoproteína de superfície, CD20, expressa na maioria das células B. Todavia, a grande maioria dos indivíduos com MM não responde ao tratamento com rituximab, porque apenas 20% das células malignas do MM

expressa CD20 à sua superfície. ^(6, 27).

O tratamento das comorbilidades, decorrentes quer da doença em si quer do tratamento sistémico, deverá integrar também a abordagem terapêutica dos doentes com MM.

No que respeita às lesões ósseas dolorosas, poder-se-á optar pela abordagem cirúrgica com cifoplastia ou vertebroplastia. A radioterapia constitui uma opção para as lesões não vertebrais e não vertebrais ou quando as outras técnicas não podem ser executadas. O uso de bifosfonatos diminui o risco de complicações esqueléticas, pese embora o facto de estes fármacos, quando usados por um período superior a dois anos, aumentarem o risco de osteonecrose avascular da mandíbula, numa minoria dos casos. Os anti-inflamatórios não-esteróides deverão ser usados com precaução devido aos efeitos laterais a nível renal e gástrico ⁽¹⁴⁾.

Deve ser tratada urgentemente a hipercalemia com fluidoterapia, diurético de ansa, corticosteróides e bifosfonatos, tendo em conta o risco de precipitação de insuficiência renal aguda.

Assumindo o risco aumentado de infeções recorrentes e graves, deve ser ponderada a utilização de gamaglobulina intravenosa e profilaxia com vacinas antipneumocócica e antigripal. Geralmente a anemia melhora em resposta à quimioterapia. No entanto, deve ser equacionada a administração subcutânea de eritropoietina, tendo sempre em atenção o risco de complicações tromboembólicas que pode advir da correção excessiva da anemia, particularmente em doentes submetidos a terapêutica imunomoduladora. Em último caso, a anemia pode ser controlada com transfusões sanguíneas, procedimento que deverá ser feito com especial cuidado em doentes com níveis elevados de paraproteínas sob pena de exacerbar os sintomas de hiperviscosidade. Esses doentes deverão ser tratados urgentemente com plasmáfereze, independentemente dos níveis de viscosidade ⁽⁹⁾.

Embora os progressos tenham sido notáveis na última década, em parte devido ao procedimento sistemático do autotransplante (em doentes elegíveis) e mais recentemente ao uso dos novos fármacos, parece ainda haver um longo caminho a percorrer no sentido de otimizar a terapêutica desta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2009 Jan;23(1):3-9. PubMed PMID: 18971951. Pubmed Central PMCID: PMC2627786. Epub 2008/10/31. eng.
2. Maltezas D, Dimopoulos MA, Katodritou I, Repousis P, Pouli A, Terpos E, et al. Re-evaluation of prognostic markers including staging, serum free light chains or their ratio and serum lactate dehydrogenase in multiple myeloma patients receiving novel agents. *Hematological oncology*. 2012 Sep 7. PubMed PMID: 22961993. Epub 2012/09/11. Eng.
3. Dimopoulos MA, Terpos E. Multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii143-50. PubMed PMID: 20943607. Epub 2010/10/15. eng.
4. Mitsiades CS, Mitsiades N, Munshi NC, Anderson KC. Focus on multiple myeloma. *Cancer cell*. 2004 Nov;6(5):439-44. PubMed PMID: 15542427. Epub 2004/11/16. eng.
5. Harousseau JL, Moreau P. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2009 Jun 18;360(25):2645-54. PubMed PMID: 19535803. Epub 2009/06/19. eng.
6. Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak AJ, Harousseau JL, Anderson KC. Monoclonal antibodies in the treatment of multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2011 Jul 21. PubMed PMID: 21777223. Epub 2011/07/23. Eng.
7. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best practice & research Clinical haematology*. 2007 Dec;20(4):637-64. PubMed PMID: 18070711. Epub 2007/12/12. eng.
8. Blade J, Cibeira MT, Fernandez de Larrea C, Rosinol L. Multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010 Oct;21

Suppl 7:vii313-9. PubMed PMID: 20943635. Epub 2010/10/15. eng.

9. Rajkumar SV. Multiple myeloma. *Current problems in cancer*. 2009 Jan-Feb;33(1):7-64.

PubMed PMID: 19254626. Pubmed Central PMCID: PMC2743983. Epub 2009/03/04. eng.

10. Pingali SR, Haddad RY, Saad A. Current concepts of clinical management of multiple myeloma. *Disease-a-month : DM*. 2012 Apr;58(4):195-207. PubMed PMID: 22449368. Epub 2012/03/28. eng.

11. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;183:25-35. PubMed PMID: 21509679. Epub 2011/04/22. eng.

12. Wallin A, Larsson SC. Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011 Jul;47(11):1606-15. PubMed PMID: 21354783. Epub 2011/03/01. eng.

13. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Kanellias N, Kanavidis P, Terpos E, Dimopoulos MA. Tobacco smoking and risk of multiple myeloma: A meta-analysis of 40 observational studies. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012 Oct 10. PubMed PMID: 23047159. Epub 2012/10/11. Eng.

14. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*. 2006 Feb;132(4):410-51. PubMed PMID: 16412016. Epub 2006/01/18. eng.

15. Harousseau JL. Ten years of improvement in the management of multiple myeloma: 2000-2010. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2010 Dec;10(6):424-42. PubMed PMID: 21156460. Epub 2010/12/16. eng.

16. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chanan-Khan A, Cohen AD, et al. Multiple myeloma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2011 Oct;9(10):1146-83. PubMed PMID: 21975914. Epub 2011/10/07. eng.

17. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of*

- haematology. 2003 Jun;121(5):749-57. PubMed PMID: 12780789. Epub 2003/06/05. eng.
18. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2007 Jun 21;356(25):2582-90. PubMed PMID: 17582068. Epub 2007/06/22. eng.
 19. Kumar S. Multiple myeloma - current issues and controversies. Cancer treatment reviews. 2010 May;36 Suppl 2:S3-11. PubMed PMID: 20472186. Epub 2010/05/28. eng.
 20. Chou T. Multiple myeloma : recent progress in diagnosis and treatment. Journal of clinical and experimental hematopathology : JCEH. 2012;52(3):149-59. PubMed PMID: 23269074. Epub 2012/12/28. eng.
 21. Gertz MA, Ghobrial I, Luc-Harousseau J. Multiple myeloma: biology, standard therapy, and transplant therapy. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2009 Jan;15(1 Suppl):46-52. PubMed PMID: 19147078. Pubmed Central PMCID: PMC3133635. Epub 2009/01/29. eng.
 22. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. Blood. 2008 Mar 15;111(6):2962-72. PubMed PMID: 18332230. Pubmed Central PMCID: PMC2265446. Epub 2008/03/12. eng.
 23. Bensinger WI. Is there still a role for allogeneic stem-cell transplantation in multiple myeloma? Best practice & research Clinical haematology. 2007 Dec;20(4):783-95. PubMed PMID: 18070719. Pubmed Central PMCID: PMC3017399. Epub 2007/12/12. eng.
 24. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. The New England journal of medicine. 2012 May 10;366(19):1782-91. PubMed PMID: 22571202. Epub 2012/05/11. eng.
 25. Maiolino A, Hungria VT, Garnica M, Oliveira-Duarte G, Oliveira LC, Mercante DR, et al. Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma. American journal of hematology. 2012 Oct;87(10):948-52. PubMed PMID: 22730113. Epub 2012/06/26. eng.

26. Harousseau JL. How to select among available options for the treatment of multiple myeloma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012 Sep;23 Suppl 10:x334-8. PubMed PMID: 22987987. Epub 2012/09/26. eng.
27. Yang J, Yi Q. Therapeutic monoclonal antibodies for multiple myeloma: an update and future perspectives. *American journal of blood research*. 2011 Jun 15;1(1):22-33. PubMed PMID: 22065141. Pubmed Central PMCID: PMC3207269. Epub 2011/11/09. Eng.

**NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA CIENTÍFICA DE
REFERÊNCIA PARA ESTA TESE: «ARQUIVOS DE MEDICINA»**

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção. Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés. Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra. Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.