



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Sara Rafaela Mota Leite

Infeção por *Yersinia pestis*, relato
histórico e contextualização atual

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sara Rafaela Mota Leite
Infeção por *Yersinia pestis*, relato
histórico e contextualização atual

Mestrado Integrado em Medicina

Área: História da Medicina

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professora Doutora Amelia Assunção Beira Ricon Ferraz**

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

março, 2012

FMUP

Eu, Sara Rafaela Mota Leite, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801243, 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, 21 / 03 / 2012

Assinatura: Sara Rafaela Mota Leite

Nome: Sara Rafaela Mota Leite

Endereço electrónico: med06243@med.up.pt

Telemóvel: 915955262

Número do Bilhete de Identidade: 13427183

Título da Monografia:

Infeção por *Yersinia pestis*, relato histórico e contextualização atual

Orientador:

Professora Doutora Amélia Assunção Beira Ricon Ferraz

Ano de conclusão: 6º ano

Designação da área do projecto:

História da Medicina

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 / 03 / 2012

Assinatura: Sara Rafaela Mota Leite

Agradecimentos

À Professora Doutora Amélia Assunção Beira Ricon Ferraz, pela pronta aceitação do pedido que lhe requeri para a realização desta monografia. O meu sincero reconhecimento pela sua disponibilidade e simpatia demonstradas, e pelo aconselhamento e incentivo dedicados.

A todos aqueles que me apoiaram incondicionalmente e estimularam no curso deste projeto.

Título: Infecção por *Yersinia pestis*, relato histórico e contextualização atual

Sara Rafaela Mota Leite

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contacto

Sara Rafaela Mota Leite

Rua Maria Júlia Bourbon, Lugar do Ferrais, Mazarefes.

4935 – 466 Viana do Castelo

258338348

med06243@med.up.pt

Resumo: 179 palavras

Abstract: 181 palavras

Texto Principal: 4784 palavras

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS	5
I. Introdução	6
II. Métodos	7
III. Etiologia	8
a) Microbiologia	8
b) Transmissão	8
c) Clínica	9
IV. Primeira Pandemia	10
V. Segunda Pandemia	11
VI. Terceira Pandemia	14
VII. Evolução do Conhecimento	15
VIII. Peste em Portugal	19
IX. Atualidade	20
a) Bioterrorismo	20
b) Epidemiologia	22
X. Conclusão	24
BIBLIOGRAFIA	25

ANEXOS

RESUMO

A peste é uma doença infecciosa associada a grande mortalidade, causada pela bactéria *Yersinia pestis* (*Y. pestis*). É transmitida pela picada de pulgas e ocasionalmente por partículas respiratórias. As três principais formas de apresentação são a peste bubónica, mais frequente; a peste septicémica e a peste pneumónica. A doença surgiu em três grandes pandemias desde o século VI, intercalada por numerosas epidemias de menores dimensões. Foi responsável por milhões de mortes, e apenas durante a segunda pandemia matou um terço da população europeia. A disseminação por todo o mundo deu-se durante a terceira pandemia, assim como a descoberta do agente etiológico. Embora não seja uma doença prevalente, a peste é atualmente endémica em muitos locais do mundo, mantendo-se ativa como uma zoonose em determinadas áreas de África, América e Ásia. O número crescente de casos associado ao ressurgimento da doença em diversos locais, levou à sua classificação como doença infecciosa reemergente. Por outro lado, o seu potencial uso como arma de bioterrorismo levou o Center for Disease Control and prevention (CDC) a classificá-la na Categoria A, como agente prioritário.

Palavras-chave:

Peste, Peste Negra, *Yersinia pestis*, História, Bioterrorismo, Arma Biológica

ABSTRACT

Plague is an infectious bacterial disease associated with high mortality, caused by *Yersinia pestis* (*Y. pestis*). It is transmitted by the bite of fleas and occasionally by respiratory particles. The three main forms of presentation are the bubonic plague, the most frequent, septicemic plague and pneumonic plague. The disease appeared in three major pandemics since the sixth century, interspersed with numerous smaller epidemics. It was responsible for millions of deaths, and only during the second pandemic killed one-third of the European population. The worldwide spreading occurred during the third pandemic, as well as the discovery of the causative agent. Although not prevalent, plague is currently endemic in many parts of the world, remaining active as a zoonosis in certain areas of Africa, America and Asia. The increasing number of cases associated with the resurgence of the disease in many places, led to its classification as a reemerging infectious disease. On the other hand, its potential use as a weapon of bioterrorism has led the Center for Disease Control and prevention (CDC) to classify it as Category A, as an agent priority.

Keywords:

Plague, Black Death, *Yersinia pestis*, History, Bioterrorism, biological weapon

LISTA DE ABREVIATURAS

Y. pestis – *Yersinia pestis*

CDC - Center for Disease Control and Prevention

OMS – Organização Mundial de Saúde

I. Introdução

A peste, uma doença infecciosa causada pela bactéria *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) foi, indubitavelmente, uma das mais importantes e devastadoras epidemias da Humanidade, capaz de dizimar populações durante séculos, facto que evidenciou repercussões políticas, socioeconómicas e culturais incomparáveis (1,2). A notoriedade da peste advém em grande parte do seu papel como causa de três grandes pandemias, por sua vez intercaladas por pequenos surtos e casos esporádicos (3). No presente, esta infeção mantém-se de forma contínua na natureza como uma zoonose de roedores e pulgas, globalmente dispersa. (4,5). A partir da terceira pandemia, a peste disseminou-se por todo o mundo, e é hoje endémica na América, África e Ásia (6). O crescente número de casos e o seu ressurgimento em locais previamente silenciosos, levou à sua classificação como doença infecciosa reemergente (7). Recentemente, surgem preocupações no âmbito do terrorismo, nomeadamente o possível uso do agente etiológico da peste, a *Y.pestis*, como arma biológica. Esta bactéria encontra-se classificada pelo Center for Disease Control and Prevention (CDC) na categoria A, enquanto potencial agente de arma biológica (6,8).

O presente artigo tem como objetivo primordial apresentar uma breve revisão do papel da peste no passado, tendo em conta o contexto social, médico, epidemiológico e a evolução do conhecimento sobre a infeção. Por outro lado, expõe de forma concisa a realidade da peste em Portugal, assim como um relato histórico do papel da *Y. pestis* como arma de terrorismo, aludindo simultaneamente ao seu potencial uso no presente. A tabela 1 apresenta acontecimentos de interesse histórico relativamente à peste e à evolução no conhecimento da doença.

II. Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados da PubMed da MEDLINE e UptoDate, utilizando os seguintes termos: Plague, Black Death, *Yersinia pestis*, Bioterrorism, Biological Weapon. Foram também consultados artigos encontrados através de referências de trabalhos de revisão publicados, e livros relacionados com o tema encontrados na Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e Museu de História da Medicina “Maximiano Lemos”.

III. Etiologia

a) Microbiologia

A Peste é uma doença letal causada pela *Y. pestis*, um cocobacilo gram-negativo pertencente à família das *Enterobactérias*. É intracelular facultativo, não móvel e não formador de esporos e apresenta coloração bipolar com Giemsa, Wright's e Wayson (3,9-11).

b) Transmissão

A peste é primariamente uma infecção zoonótica de roedores transmitida pelas pulgas. Os humanos são considerados hospedeiros acidentais que não contribuem para o ciclo natural da doença (10). A pulga torna-se infetada, alimentando-se de um hospedeiro bacteriémico. Nesta, a *Y. pestis* coloniza o intestino médio, replica-se e cria um bloqueio do intestino que impede a passagem do alimento. Com fome, a pulga procura agressivamente alimento. Devido ao bloqueio, o sangue aspirado é regurgitado, transportando as bactérias e introduzindo-as num novo hospedeiro. Seguidamente induzem uma resposta inflamatória no local da inoculação e progridem via sistema linfático para os gânglios regionais (4,9,10,12-14). Pode-se desenvolver a forma pneumónica da doença cuja transmissão se dá pessoa-a-pessoa através de partículas respiratórias (12,15).

A peste pode ser inserida numa região com o aparecimento de ratos portadores da bactéria. O deslocamento humano por migração, o comércio e a guerra são fatores que ajudam na disseminação da doença a diferentes regiões (16). As embarcações constituem um meio fácil de transporte de ratos, que ao chegarem a uma nova região, transmitem a bactéria a pulgas, que posteriormente infestam ratos saudáveis e humanos (15). As condições propícias para a propagação da doença consistem em aglomerados populacionais, condições precárias de higiene e de pobreza, onde ocorre proliferação de ratos e outros animais (16,17).

c) Clínica

Existem três formas clínicas principais após a infecção humana pela *Y. pestis*: as pestes bubónica, septicémica e pneumónica (9,18). As duas últimas formas ocorrem mais frequentemente como complicações secundárias da primeira, podendo porém, surgir diretamente infecção primária (6). O período de incubação varia entre dois a sete dias, podendo ser mais curto (até um dia) se ocorrer exposição à forma pneumónica da doença (9). Se não tratadas, a peste bubónica é fatal em 40% a 60% dos casos, enquanto que as formas septicémica e pneumónica têm uma taxa de mortalidade de aproximadamente 100% (7,9,18,19).

A peste Bubónica é a mais frequente (85%), e é caracterizada pelo início súbito de febre, astenia, cefaleias, náuseas, vômitos e prostração, acompanhados de linfadenite regional próximo do local da picada, frequentemente nas regiões axilar, inguinal e cervical (6,7,9,18). A inflamação ganglionar inicialmente não proeminente, exacerba-se com o decorrer do tempo e os gânglios aumentam de tamanho, tornam-se dolorosos, eritematosos e rodeados por uma região periganglionar edemaciada, ao que se denomina Bubão (7,9,12,19). Estes podem medir entre 1 a 10 cm, tornando-se um sinal característico da doença e daí sobrevir o nome Peste Bubónica (7,9,20).

Na forma Septicémica Primária (10 a 25%) ocorre um quadro de sépsis sem linfadenopatia primária (7,21,22). Clinicamente pode culminar em Falência Multi-orgânica e Coagulação Intravascular Disseminada com necrose de pequenos vasos, hemorragia na pele e mucosas e gangrena das extremidades (dedos e nariz). Este facto parece ser responsável pela designação de Peste Negra, na Segunda Pandemia (19-21).

A Peste Pneumónica Primária é a manifestação clínica mais rara e fulminante, resultando da inalação direta de bactérias (7,9). Os doentes rapidamente experimentam um quadro de febre, dispneia, tosse, hemoptise e pneumonia (7,9,21).

IV. Primeira Pandemia

O relato mais antigo referente à peste é encontrado na Bíblia no livro de Samuel I, que registra a devastação entre os Filistinos em 1320 a.C (17,23,24,26). Outro possível relato de peste é nos dado por Rufus de Ephesus, no século I a.C. Esta assolou a Líbia, a Síria e o Egito (19,25). Entre 430-426 a.C surge a Peste de Atenas. A única fonte que sobreviveu à doença foi Thucydides que escreveu “A Guerra de Peloponnesain”, um relato que oferece em detalhe os sintomas e as consequências da doença. Thucydides declara que o sucesso da guerra a favor dos Espartanos foi devido à peste (23,26). A interpretação de documentos históricos é muitas vezes limitante devido à ausência do texto original, a problemas com a tradução de palavras da linguagem antiga para a contemporânea e à falta de termos médicos específicos da época (25,27). Torna-se assim muito difícil, por vezes impossível, chegar a um diagnóstico correto. Varíola, Febre Tifoide e outras doenças infecciosas podem ser responsáveis por sintomas semelhantes (19,26).

A primeira descrição incontestável da infecção por *Y. pestis* foi o da Peste de Justiniano que ocorreu em meados do século VI durante o período Bizantino, tendo origem possivelmente no Norte de África e espalhou-se pelo Médio Oriente e Bacia do Mediterrâneo nos anos subsequentes através de rotas comerciais. Alcançou Constantinopla e Grécia em 541/542 d.C., Itália em 543, França e Alemanha em 545/546 d.C (19,25). Procopius de Cesareia, com o seu livro “De Bello Persico” dá-nos um relato cuidado sobre a doença em Constantinopla (19,26). Em termos políticos, a peste foi um fator desestabilizador que contribuiu para uma tentativa falhada do Imperador Justiniano restabelecer a unidade do Império (7). A doença continuou a sobrevir periodicamente durante os dois séculos seguintes com pequenos surtos 19,23).

V. Segunda Pandemia

A segunda pandemia, também conhecida de Peste Negra, ao contrário da pandemia anterior, está muito bem documentada, estando associada a uma mortalidade sem paralelo. Terá morto 15 a 23 milhões de europeus, o que representa um terço a um quarto da população de então (7,19,25). Esta pandemia surgiu primariamente na China por volta de 1334, e espalhou-se depois para o Ocidente através das rotas comerciais que se estabeleciam entre a Ásia e a Europa (1,7). Pelas vias marítimas, as cidades Italianas mantinham íntimas relações comerciais com o Oriente. Génova criou uma relação comercial com Crimeia (Rússia) no Mar Negro, e as mercadorias chegadas do Oriente a esse território terminal da rota eram encaminhadas para Génova e daí para a restante Europa (16). Após atingir Crimeia a partir da Índia, em 1347, a peste alcançou Génova, Veneza e Sicília, e assim entrou na Europa nesse ano (4). Por via marítima, alcançou Itália, França e Grécia, e mais tarde, de forma progressiva, o resto da Europa por via terrestre (19,25). Em 1348, a doença foi levada da França para a Inglaterra, e da Itália, atravessando os Alpes, chegou às regiões da Hungria e Suíça. Em 1349 a peste completou a sua migração ao atingir a Escócia, a Irlanda, os Países Baixos, a Noruega, a Finlândia e a Rússia (16). Uma das descrições mais precisas da doença foi escrita por Giovanni Boccaccio (1313-1374) no seu “Decameron”, que narra o desenvolvimento da peste na cidade de Florença (1,23,26).

A Europa, no início do século XIV, enfrentou as primeiras grandes fomes agravadas pela guerra entre a França e a Inglaterra (Guerra dos Cem Anos). Foi nesse momento de crise em que a população se encontrava desnutrida e predisposta a doenças, que a peste deflagrou (16). O despovoamento crónico que daí surgiu, provocado também por outras epidemias, foi uma característica de relevo deste período (11). A segunda pandemia durou mais de 130 anos, fustigada por surtos recorrentes, causando repercussões políticas, económicas, médicas, religiosas e culturais (19,20,23).

Alguns historiadores afirmam que a Peste Negra exacerbou uma ressecção económica europeia que estava em curso desde o início do século XIV e é-lhe atribuída

causalidade nas Revoltas dos camponeses que ocorreram em diversas partes da Europa. Esta agitação social precipitou o Renascimento (23).

Sob o ponto de vista assistencial muitos médicos fugiram da doença, mas outros mantiveram elevados os ideais da profissão e permaneceram, ajudando os doentes expondo-se ao risco (19,23). Nesta época não havia tratamento uma vez que a causa era desconhecida, mas a noção de contágio teve importância capital (28). Várias medidas eram tomadas para combater a peste, acendiam-se fogueiras nas ruas e nas casas e usavam-se de substâncias aromáticas (vinagre, água das rosas e perfumes) para combater o ar pútrido. As casas dos doentes eram isoladas, os seus pertences queimados e a limpeza das ruas e mercados intensificava-se. Muitas cidades introduziram a Quarentena como medida profilática. A primeira vez que surgiu foi em Veneza no ano de 1384, como medida imposta aos navios de comércio que aportavam na cidade (1,16). No século dezassete alguns médicos adotaram um traje protetor, que consistia numa longa capa e uma máscara com bico de pássaro onde eram colocadas substâncias aromáticas (11). Outros, prescreviam à distância e lancetavam os bubões com facas de até 1,80 metros (26). Persistia a prática das sangrias e do uso de substâncias para provocar diarreia e vômitos. Mais tarde deu-se uma mudança no ensino e prática médica, que incluía o princípio da pesquisa clínica, a inclusão de cirurgiões e de cirurgia na educação médica, a regulamentação em saúde pública e o desenvolvimento de hospitais de procuravam a cura do doente e não apenas o isolamento (11). Guy de Chauliac (1300-1368), médico pessoal do Papa Clemente VI (1261 – 1352), foi o primeiro a conduzir disseções sobre as vítimas da peste, ordenado pelo próprio Papa, tendo apenas verificado congestão pulmonar nos doentes afetados pela peste pneumónica (1).

A população desesperada, procurava uma explicação para a calamidade. Para uns, tratava-se de castigo enviado por Deus para punir os pecados, e aumentara-se as penitências e as autopunições (16,26). Para outros, os culpados seriam os judeus, os quais foram perseguidos e trucidados (16,23,26). Em Estrasburgo 16 mil judeus foram mortos. Noutros casos, o grupo perseguido compreendia pessoas com atraso mental, deformações

e distúrbios psiquiátricos. Uma série de novos santos surgiu, juntamente com novas irmandades religiosas e santuários dedicados à proteção da população. Um exemplo foi São Roque que segundo a tradição católica, curou doentes com o sinal da cruz, iniciando-se procissões em seu nome. As suas relíquias encontram-se em Veneza e são veneradas ainda hoje (23).

A crise coletiva, o clima de insegurança, o medo e a ideia permanente de morte constituíam os sentimentos mais difundidos entre as populações, e tal refletia-se nas artes (7). Seguiu-se uma alteração nas representações da vida humana. As pinturas mostravam pessoas a socializar com esqueletos, e os artistas abandonaram as tradições de pintura que idolatrava a religião cristã e começaram a pintar retratos de pessoas tristes e de mortos (23). Com a invenção da imprensa, a partir do século XV, houve uma explosão de publicações. Obras como “Ars moriendi” (A Arte de Morrer) em 1497, a “La Dance Macabre ” (A Dança dos Mortos) em 1493 e outras sobre o apocalipse dominavam o pensamento da época (25).

As epidemias retornavam com frequência às cidades, e foram causa de medo constante. Entre 1347 e 1536, a França sofreu 24 epidemias, e entre 1536 a 1670 mais 12 surtos. Em 1575 Veneza relatou a morte de 180 mil pessoas, metade da sua população. Em 1649 Sevilha perdeu 60 mil habitantes, e 3 anos depois foi a vez de Barcelona que perdeu 44 mil habitantes. Em Nápoles, registaram-se 250 mil mortes no ano de 1656. Na segunda metade do século XVII, foi a vez dos países baixos documentarem os piores anos de peste. Finalmente no ano 1720, em Marselha, foi relatada a última epidemia da segunda pandemia (16).

O motivo para o declínio da primeira e segunda pandemias permanece desconhecido (11). Excetuando casos esporádicos, constata-se a inexistência de mais relatos (16).

VI. Terceira Pandemia

A terceira pandemia teve origem provavelmente na província chinesa de Yunnan em 1855, e rapidamente se espalhou pela costa sul do país através do tráfego militar, causando epidemias de pequenas dimensões (11,19,25). Alcançou Canton e Hong Kong em 1894, a partir do qual se sucederam grandes epidemias, marcando o início da 3ª pandemia (19). Nos anos que se seguiram a doença disseminou-se através de navios infestados de ratos por todo o mundo (35). O transporte foi mais rápido em comparação com a pandemia anterior, devido à modernização dos transportes (25). Seguiram-se o Japão, a Tailândia e as fronteiras do Paquistão. Em 1896, a doença alcançou Bombay e a partir daí a restante Índia (7,25). Em 1903, morriam um milhão de pessoas por ano na Índia, e entre 1898 e 1918 estima-se que tenham morrido um total de 12 milhões de Indianos (11). Foi o local com maior número de mortes no mundo (1). Entre 1894 e 1903 a ligação marítima entre vários países permitiu a entrada da peste em setenta e sete portos dos vários continentes (7,19,25). Em 1900, a peste entrou na América do Norte por São Francisco (19). Rapidamente a infeção disseminou-se pela população nativa de roedores (1).

Após 35 anos do início da peste em Hong Kong estima-se que 26 milhões de pessoas tenham sido infetadas (4). Posteriormente, na década de 70 (1960-1970) durante a guerra, o Vietnam tornou-se o país com maior número de relatos de peste, tendo reportado cerca de 100 mil casos por ano (1).

A partir de 1905, a propagação internacional da peste foi amplamente restringida pela vigilância reforçada e pela regulamentação implantada nos portos relativa à inspeção dos navios e isolamento dos casos (4). Devido às novas reformas em saúde pública e à introdução da antibioterapia em 1950, a mortalidade e o número de casos diminuiu. No entanto, esta pandemia estabeleceu vários focos de peste enzoótica em quase todos os continentes, exceto Austrália (4,11,17).

VII. Evolução do Conhecimento

No decorrer da primeira pandemia, o conhecimento médico da época baseava-se nas Teorias Hipocráticas (ac 430 – ac 370) e nas de Galeno de Pérgamo (129-199?), cuja crença assentava na corrupção miasmática do ar como causa da doença (25). Durante séculos, a teoria humoral explicou de forma universal as alterações associadas à doença e orientava o tratamento (29). Segundo esta teoria, as doenças eram manifestações do desequilíbrio dos quatro fluidos corporais (sangue, fleuma, cólera e bilis amarela). Galeno desenvolveu o trabalho “De februm differentis” no século II que desempenhou um papel importante na Idade Média. Nesta, afirmava que o contacto com pessoas doentes poderia ser arriscado, pelo que a correcta observação de que a Peste e outras doenças infecciosas podiam ser transmitidas entre pessoas, foi integrada na sua teoria, mesmo que de forma imperfeita (25). Aristóteles (384-322 a.C), postulou que o ar aprisionado no interior da Terra exercia pressão sobre a crosta terrestre, resultando numa fenda através da qual o ar se misturava com o atmosférico, contaminando-o e assim originando a peste (1).

Na segunda pandemia, a causa da peste permanecia desconhecida e as teorias de Galeno continuavam presentes, ao lado de novas teorias que iam surgindo (25). Gentile de Foligno, médico de Perugia, ele próprio uma vítima da peste em 1348, ensinava que a doença era produzida pela atmosfera pestilenta. O judeu Ilyas ibn Ibrahim, autor de “Micennetii Taun” (Tratado da Peste) escrito entre 1500 e 1512, culpava certos eventos ambientais, tais como terremotos, conjunções de certas estrelas, ar fétido e a fuga de animais e pássaros. De salientar que a segunda pandemia teve início após inundações e secas na China, França e Alemanha, e após terremotos na China, Grécia e Itália (1).

Na Universidade de Paris formou-se a primeira teoria científica sobre a doença. Acreditava-se que o mal era transmitido pelo ar contaminado cujo contágio teria ocorrido por fenómenos naturais de conjugação de planetas e cometas (16). Outros autores faziam também esta associação, como é o caso do matemático Johannes Kepler (1571-1630) que conectava a peste com a conjugação favorável de Júpiter e Saturno. Segundo Guy de

Chauliac, a doença era provocada pela conjugação de Júpiter, Saturno e Marte e pela debilidade dos que eram atacados (1).

Ao longo dos séculos XVI e XVII, muitos foram os livros e os tratados publicados sobre a peste. A primeira teoria completa para explicar a doença foi proposta por Girolamo Fracastoro (1474-1553) e publicada em 1546 (7,23). Esta explicava que a peste era devida a partículas com características materiais e espirituais de tamanho minúsculo, conhecidas por “seminaria contagionis” (19,25). Em 1657, Athanasius Kircher (1602 – 1680), matemático e filósofo da Universidade de Wurzburg, examinou sangue de vítimas febris, e descreveu os “vermes” da peste (1). Estas partículas inicialmente sem vida, transformavam-se em pequenos e invisíveis vermes pelo calor do ar contaminado, capazes de se gerarem de forma espontânea (25). Desde a Antiguidade considerava-se que os animais organizados eram capazes de nascer de forma espontânea a partir de matéria em decomposição (29). Só mais tarde com a invenção do microscópio por Von Leeuwenhoek (1632 – 1723), em 1674, é que foi possível a observação das bactérias, e assim o aparecimento de novas hipóteses. Em 1776, Lazzaro Spallanzi afirmou que as partículas não se geravam espontaneamente, facto provado por Louis Pasteur (1822 – 1895) um século mais tarde, com a demonstração da contaminação da cerveja por microrganismos do ar, e ainda pela introdução da pasteurização(25,29).

Já no decorrer da terceira pandemia, após a demonstração da origem infecciosa de certas doenças por Robert Koch (1843 – 1920), atingiu-se um progresso considerável na identificação do agente (23). Quando a peste atingiu Hong Kong em 1894, o governo japonês organizou uma comissão para descobrir a sua causa, incluindo o bacteriologista Shibasaburo Kitasato (1852 – 1931). Ao mesmo tempo, Alexandre Yersin (1863 – 1943) foi enviado para a região pelo ministro da colónia francesa, com os mesmos objetivos (25). Ambos chegaram a Hong Kong em junho de 1894 e independentemente começaram as suas pesquisas. Kitasato e Yersin encontraram-se apenas uma vez e a cooperação entre eles era mínima. O japonês foi notavelmente favorecido pelo governo e todos

Ihe eram cedidos, enquanto a Yersin não lhe foram providas quaisquer facilidades (30). Ambos estudaram o líquido aspirado dos gânglios de doentes que morreram de peste (18).

Com alguns dias de diferença, os dois bacteriologistas anunciaram de forma independente o isolamento da bactéria causadora da peste. Apesar de Kitasato ter sido o primeiro a publicar uma nota preliminar sobre a descoberta no "The Lancet" em 25 de agosto de 1894, a descrição feita por Yersin uns dias mais tarde, era mais precisa com todas as características bem enfatizadas (25). Kitasato foi inicialmente creditado pela descoberta, mas o bacilo da peste descrito por Yersin corresponde de forma mais fiel à descrição atual (23). Yersin deu ainda uma descrição clara da peste bubónica e relatou a ocorrência dos bubões em 75% dos casos (27). Após o primeiro relato, seguiram-se declarações contraditórias entre Kitasato e seus colegas (2,30). O organismo identificado por Kitasato, diferente daquele identificado por Yersin, tinha características provavelmente causados por um pneumococo contaminante (23). Uma vez que a infecção secundária por este agente era frequente nas vítimas de peste, permaneceu a ideia de que a contaminação das amostras por *Streptococcus pneumoniae*, levou a estes resultados inconsistentes (25,30). Nos 80 anos que se seguiram, foi disputado a quem o título da descoberta devia ser reconhecido. A nomenclatura da bactéria sofreu várias alterações. Foi denominada por *Bacterium pestis* até 1900, depois por *Bacillus pestis* até 1923. Seguidamente *Pasteurella pestis* e finalmente, a partir de 1970, *Yersinia pestis* em honra de Alexander Yersin (11,25).

Em 1897, Ogata (1906-1954) sugeriu a intervenção das pulgas na transmissão da bactéria. Um ano mais tarde, Paul-Loius Simond (1858-1947) demonstrou que pulgas alimentadas de ratos infetados conseguiam transmitir a *Y. pestis* a ratos saudáveis (2,3,7,11). Mais tarde, no ano 1902, em Marselha, Gauthier e Raybaud comprovaram a teoria de Simond através da transmissão da doença em dois ratos, colocados em gaiolas separadas sem contacto corporal, mas com a possibilidade da permuta de pulgas (25). O modo específico de transmissão foi descoberto por Martin e Bacot em 1914 enquanto estudavam as pulgas *Xenopsylla cheopis* (14,25). Em 1927, Ricardo Jorge (1858-1939) encontrou a explicação para a ocorrência de casos esporádicos e surtos de peste em

diferentes regiões. Este médico, epidemiologista e higienista português esclareceu que roedores selvagens constituíam o reservatório da infecção endêmica (19,25,29).

Desde meados do século XX, as características genéticas da *Y.pestis* e os seus fatores de virulência têm sido investigados. O seu genoma foi completado em 2001 com 4,65 milhões de pares de base (25).

VIII. Peste em Portugal

Foi num clima de crise económica, social e política europeias que a peste entrou pela primeira vez em Portugal no ano de 1348. Aos maus anos agrícolas, à fome e à guerra que se assistiam nos anos anteriores, juntava-se a mortalidade crescente de norte a sul do país devido à peste. A recorrência da doença (1361, 1384, 1385 e 1386) levou ao trágico declínio populacional e à duradoura recessão demográfica. As populações abandonavam os campos e refugiavam-se nas cidades. A consequente quebra da produção de cereais levou à inflação dos preços e a uma desvalorização monetária.

Face a esta situação, os reis D. Afonso IV e D. Fernando tomaram algumas medidas para resolver a crise instalada. D. Afonso IV publicou as Leis do Trabalho, em 1349, proibindo a mendicância e obrigava os trabalhadores a exercerem as profissões anteriores à peste, enquanto que D. Fernando publicou, em 1375, a Lei das Sesmarias, obrigando todos os proprietários a cultivarem as suas terras ou arrendá-las a quem as pudesse cultivar (7,31).

Em 1384, quando o Rei de Castela veio pôr cerco a Lisboa após a morte de D. Fernando, desenvolveu-se uma pavorosa epidemia de peste (32). Este confiava que a fome acabaria com a resistência de Lisboa. Porém, a doença assolou os soldados castelhanos, e o seu número diminuiu com o passar dos dias. Chegaram a sucumbir diariamente cerca de 200 soldados. A 3 de setembro de 1384, o rei de Castela cedeu e mandou levantar o cerco à cidade. Este episódio da história portuguesa vai de encontro ao ditado popular “Há males que vêm por bem” (7).

IX. Atualidade

a) Bioterrorismo

Nos últimos anos, o receio de um ataque terrorista com armas biológicas tem crescido largamente (8,19). A *Y. pestis* foi identificada pelo CDC como um organismo de categoria A, reconhecido como agente prioritário segundo o seu potencial uso no bioterrorismo (7,19,33). Vários fatores combinam-se para tornar a *Y. pestis* num agente atrativo: ampla acessibilidade devido à distribuição zoonótica da bactéria, fácil disseminação ou transmissão pessoa-a-pessoa e alta taxa de mortalidade (19,22,33). A peste pneumónica, devido às características citadas, seria provavelmente a forma implicada num ataque terrorista (7,8,24).

Embora a peste represente uma doença generalizada nos tempos antigos, vários surtos ocorreram na sequência da sua utilização e propagação deliberada (19). O relato mais antigo do que hoje se considera bioterrorismo, ocorreu durante o cerco dos Tártaros no porto de Crimeia, entre 1346 e 1347 (23). Após os atacantes terem sido afetados pela peste, catapultavam os seus cadáveres para dentro dos muros da cidade com vista a iniciarem um surto entre os defensores (8,16,19). Mais tarde, na Batalha de Carolstein em 1422, os lituanos, sob a ordem do Príncipe Coribat, lançaram os corpos dos soldados vítimas da peste, juntamente com excrementos contra as tropas inimigas (23). O mesmo aconteceu durante a batalha em Reval em 1710, onde as tropas russas catapultavam cadáveres para as fileiras do inimigo (19,23).

A partir do século XX, sabe-se que muitos países conduziram investigações no âmbito do bioterrorismo (19,22). Durante a Segunda Guerra Mundial, foi relatado que uma organização secreta do exército japonês lançou pulgas infetadas sobre áreas populacionais Chinesas com consequentes surtos de peste (20,24). Em Chuhsien resultou na morte de 21 pessoas, e em Ningpo, região sem relatos de peste até então, o surto matou 99 pessoas (23). Após a Segunda Guerra Mundial, os Estados Unidos da América e a União Soviética, iniciaram investigação sobre este tema e focaram a sua pesquisa na possibilidade de libertar

a bactéria sob a forma de aerossóis, eliminando a dependência do vetor e produzindo a forma pneumónica da doença (19,20,22). Enquanto que os cientistas norte americanos não tiveram sucesso, os cientistas soviéticos conseguiram manufaturar grandes quantidades de organismo capaz de originar bio-armas (20). Em 1950 o Reino Unido encerrou o seu programa de investigação de armas biológicas, seguindo-se os Estados Unidos da América em 1969. Após os acontecimentos de setembro de 2001, a consciência pública aumentou substancialmente em relação à ameaça de bioterrorismo. Nova legislação antiterrorismo foi aprovada, e medidas foram tomadas para educar e alertar o público e a comunidade médica em caso de ataque desta ordem (23).

b) Epidemiologia

A peste, uma das principais doenças infecciosas conhecidas pela Humanidade, é ainda hoje endêmica em muitos locais (2,5). Todos os anos vários focos da *Y.pestis* causam surtos esporádicos em humanos (5). A doença é atualmente endêmica na América do Norte (sudoeste e costa do Pacífico), América do Sul, África e Ásia (10). Atualmente a peste é uma doença de declaração obrigatória. Todos os casos têm que ser reportados à Organização Mundial de Saúde (OMS) (1,4). Esta doença constitui uma de três sujeitas a quarentena pela OMS International Health Regulations (peste, febre amarela e cólera) (4,6,11). A OMS declara 1000 a 3000 casos de peste por ano (2,24). Estas contagens podem estar subestimadas uma vez que o sistema de diagnóstico e seguimento é inadequado em determinadas regiões do mundo (10).

Entre 1987 e 2001 foram relatados 36876 casos de peste, entre os quais 2847 mortes. Entre 2000 e 2001, mais de 95% dos casos foram descritos em África, tendo sido Madagáscar responsável por mais de 40% dos casos em todo o mundo (7,10,22). Em África, a peste continua a ser uma ameaça epidemiológica e um grave problema de saúde pública, sendo as regiões mais afetadas a República Democrática do Congo, Madagáscar, Uganda, Moçambique e Reino Unido da Tanzânia. O número de casos de peste tem aumentado nos últimos anos. Em 1991, o número de casos de peste em seres humanos foi de 1966. Em 1997, esse número cresceu para 4058 (7). Por outro lado, a doença está a ressurgir noutras regiões, como aconteceu na Argélia (surto em 2003 após 48 anos de silêncio), Equador e Índia (5,27). O crescente número de casos e o reaparecimento de surtos após anos de silêncio, levou a que fosse considerada como uma doença infecciosa reemergente (7,27).

O entendimento da forma de transmissão, o avanço nas políticas em saúde pública e o desenvolvimento dos antibióticos possibilitou a transformação da peste de uma doença que causava pandemias, para uma doença relativamente rara e tratável. Porém, surtos

ocasionais, resistência aos antibióticos e a possibilidade do seu uso como bioterrorismo mantêm a sua importância em termos de saúde pública (18).

XI. Conclusão

Durante séculos, a presença da peste como uma doença de carácter persistente e devastador, desempenhou um papel crucial no curso da história. Perante a elevada mortalidade, precipitou grandes mudanças na sociedade, aos mais diversos níveis.

Contudo, a perspetiva de que a peste tem apenas interesse histórico tem vindo a ser substituída. Apesar do número de casos reportados ser relativamente baixo, é essencial que esta doença infecciosa seja reconhecida na sua situação atual. A *Y. pestis* encontra-se inserida na natureza e a sua erradicação é uma condição dificilmente viável.

A investigação desta doença continua a ser desenvolvida pelas mais diversas áreas do saber, sendo de destaque os avanços registados no domínio da profilaxia, do diagnóstico e do tratamento.

A *Y. Pestis*, atualmente, é considerada um agente potencial de bioterrorismo pelo seu carácter patológico.

BIBLIOGRAFIA

1. Khan IA. Plague: the dreadful visitation occupying the human mind for centuries. Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Elsevier 2004: 98, 270-277
2. CDC Division of vector borne Infections Disease. Plague. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/history.htm>. Acedido em Novembro de 2011.
3. Gage KL, Kosoy M. Natural History of Plague: Perspectives from more than a century of research. Annu. Rev. Entomol. 2005; 50:505-28
4. Dennis DT. Plague as an emerging disease. Emerging Infectious, ed. WM Scheld, WA Craig, JM Hughes, Washington, DC: ASM Press. 1998. pp. 169-83.
5. World Health Organization. Interregional meeting on prevention and control of plague. WHO/HSE/EPR/2008.3
6. Dennis DT, Mead PS. Plague. In: Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice. 2nd edition. 2006, p471-481.
7. Sousa L. A Peste Negra: Da História à Biologia Molecular. 1º Edição. Vilaverde, 2010.
8. Ertner RA. Gates SI. Waagner DC. Kaye AD. Smallpox and Plague as Agents of Bioterrorism. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2006. Vol17 issue 3 pag 161-170.
9. Dennis DT. Mead PS. Yersinia Species, Including Plague. In: Gerard L, Mandell JE, Bennett ND. Principles and practice of infectious disease. 7ª edição. Churchill Livingstone Elsevier; EUA; 2010.
10. Sexton DJ. Epidemiology, microbiology and pathogenesis of plague (Yersinia pestis infection). UptoDate 19.3: 2011
11. Perry RD, Fetherston JD. Yersinia pestis – etiologic agente of the plague. Clinical Microbiology Reviews 1997; 10:35-66
12. Collins FM. Pasteurella, Yersinia and Francisella. In: Baron S. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.

13. Brooks GF, Carral KC, Butel JS, Marse SA, Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 24th edition. 2007. The McGrou-Hill Companies. UEA. International Ediction. Chapter 20.
14. Hinnebusch BJ. Bubonic plague: a molecular genetic case history of the emergence of an nfectious disease. *J.Mol.Med* 1997. 75:645-52
15. Stenseth NC, Atshabar BB, Began M, Belmain SR, Bertherat E, Carniel E, Gage KL, Leirs H, Rahalison L. Plague: Past, Present, and Future. *PLOS medicine* 2008: volume 5.issue1.e3
16. Ujvari SC. A Peste Bubónica. In: *A História e as suas Epidemias. A convivência do Homem com os Microrganismos. 2ªedição.* Rio de Janeiro. Senac Rio de Janeiro, Senac São Paulo. 2003.
17. Gorbach S.L, Bartlett J.G, Blacklow N.R. *Infectious Diseases.* 2nd edition. W.B. Saunders Company.EUA;1998 pg1568-1574
18. Rollins SE, Rollins SM, Ryan ET. *Yersinia pestis and the Plague.* *American Society for Clinical Pathology* 2003; 119 (Suppl 1): S78-S85.
19. Riedel S. *Plague: From natural disease to bioterrorism.* *Baylor University Medical Center Proceedings* 2005; 18:116-124.
20. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. *Plague as a biological weapon.* *JAMA.* 2000; 283:2281-90.
21. Stratton CW. *An Overview of Plague: Pathogenesis and Clinical Manifestations.* *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter.*1997. 16(7)49-56.
22. Prentice MB, Rahalison L. *Plague.* *Departments of Pathology and Microbiology.* *Lancet.* 2007. 369(9568):1196-207.
23. Ligon BL. *Plague: A Review of its History and Potencial as a Biological Weapon.* *Seminars in Pediatric infectious diseases.* Elsevier 2006. 17:161-170.
24. Josko D. *Yersinia pestis: Still a Plague in the 21st Century.**Clinical Laboratory science* 2004; 17 (1):25.

25. Zietz BP, Dunkelberg H. The history of the plague and the research on the causative agente *Yersinia pestis*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. Elsevier 2004;207:165-178
26. Rezende JM. As Grandes Epidemias da História. In: *À Sombra do Plátano, Crônicas de História da Medicina*. UNIFESP. 2009
27. Drancourt M, Raoult D. Molecular insights into the history of plague. *Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée France* 2002.
28. Sloan A.W. The Black Death in England. *SA Mediese Tydskrif*. 1981; 59:646-650
29. Ferraz AR. Ricardo de Almeida Jorge: Médico e Humanista Portuense, Higienista Intemporal. *Arquivos de Medicina* 2008, 22 (2/3):91-100
30. Bibel DJ, Chen TH. Diagnosis of plague: an analysis of the Yersin-Kitasato controversy. *Bacteriological Reviews* 1976;40:633-651
31. Neves PA. Maia C. Baptista D. Crises e revolução no século XIV. In: *Clube de História* 7.1ª edição. Porto Editora. Porto. 1999.
32. *História da Medicina em Portugal: Doutrinas e Instituições*. Lisboa. Publicações Dom Quixote/Ordem dos Médicos;1991
33. Walf C. Identifying and managing casualties of biological terrorism. Uptodate. [http://www.uptodate.com/contents/identifying-and-managing-casualties-of-biological-terrorism?source=search_result&search=biological+terrorism&selected Title=1~38](http://www.uptodate.com/contents/identifying-and-managing-casualties-of-biological-terrorism?source=search_result&search=biological+terrorism&selected%20Title=1~38)

Tabela 1. Eventos Históricos de interesse relacionados com a peste e com a evolução no conhecimento da doença.

1320 a.C.	Peste entre os Filistinos. Bíblia Livro de Samuel I
Séc. I a.C.	Epidemia na Líbia, Síria e Eipto
430 - 426 a.C.	Peste de Atenas
542 - 546 d.C.	Primeira epidemia da Primeira Pandemia. Peste de Justiniano
1334	Início da Segunda Pandemia (China)
1347	Primeira epidemia da Segunda Pandemia na Europa. Peste Negra
1359 - 1361	Surtos em França, Inglaterra, Escócia, Polónia, Rússia, Itália
1546	Primeira teoria completa sobre a infeção por Girolamo Fracastoro
1603 - 1611	Epidemias na Alemanha, Inglaterra, França, Suíça, Rússia, Eipto
1658	Primeira reclamação da observação de microrganismos no sangue de doentes com peste por Athanasius Kircher
1663 - 1684	Epidemias no norte de África, Turquia, Polónia, Austria, Alemanha, Inglaterra, Itália e Holanda
1665	Maior epidemia relatada em Londres
1674	Introdução do microscópio por Van Leeuwenhoek
1776	Afirmação por Lazzaro Spallanzani que as partículas não se geram espontaneamente
1798	Epidemia em Alexandria no Egipto, que afetou as invasões napoleónicas nesse país
1855	Início da Terceira Pandemia, provavelmente na província chinesa de Yunnan
1866 - 1876	Louis Paster verificou a pasteurização e demonstrou a contaminação da cerveja por microrganismos do ar
1894	Peste alcança Hong Kong Com alguns dias de diferença, Yersin e Kitasato anunciam de forma independente o isolamento do agente etiológico da peste
1896	Peste em Bombay, Índia Haffkine demonstrou a eficácia de vacina inativada
1897	Ogata propôs o papel da pulga na transmissão da peste
1898	Paul- Louis Simond propôs o papel central da pulga na transmissão da peste
1899/1900	Disseminação universal da peste por via marítima
1902	Gauthier e Raybaud demonstram a transmissão entre pulgas e ratos
1914	Martin e Bacot esclareceram o modo específico de transmissão da peste
1927	Ricardo Jorge identifica os ratos como reservatórios da infeção
1938	Introdução de Antibioterapia no tratamento da peste
1966 - 1972	Epidemia no Vietnam
2001	Publicação da sequência do genoma da <i>Y. pestis</i>

A tabela foi compilado a partir das referências citadas no texto, especialmente as referências 1,23,25.

ANEXOS

NORMAS DA REVISTA ARQUIVOS DE MEDICINA

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

Todos os manuscritos são avaliados por membros do corpo editorial e a publicação dos artigos de investigação original, casos clínicos ou séries de casos que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de revisores externos. Os revisores podem propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Será mencionada a avaliação por revisores externos no final dos artigos, quando aplicável.

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 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.

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, incluído 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 a 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 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 pancreatobiliary 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 Eletrônico

- 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 adotado 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 (secretaria@arquimed.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) 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 dum 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.