

Ana Raquel Ramos Gonçalves

**VANCOMICINA, UMA OPÇÃO NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA
MENINGITE AGUDA BACTERIANA NOS ADULTOS EM PORTUGAL?**

VANCOMYCIN, AN OPTION FOR EMPIRICAL TREATMENT OF ADULT
ACUTE BACTERIAL MENINGITIS IN PORTUGAL?

março de 2019

Ana Raquel Ramos Gonçalves

**VANCOMICINA, UMA OPÇÃO NO TRATAMENTO EMPÍRICO DA MENINGITE
AGUDA BACTERIANA NOS ADULTOS EM PORTUGAL?**

VANCOMYCIN, AN OPTION FOR EMPIRICAL TREATMENT OF ADULT ACUTE
BACTERIAL MENINGITIS IN PORTUGAL?

Mestrado Integrado em Medicina

Serviço de Infeciologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de **Prof. Doutor António Sarmiento**

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista: **Acta Médica Portuguesa**

março de 2019

FMUP

Eu, Ana Raquel Ramos Gonçalves, abaixo assinado, nº mecanográfico 201406430, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Raquel Ramos Gonçalves

NOME

Ana Raquel Ramos Gonçalves

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201406430 raquel.goncalves@live.com.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Infeuiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Vancomicina, uma Opção no Tratamento Empírico da Meningite Aguda Bacteriana nos Adultos em Portugal?

ORIENTADOR

António Carlos Megre Eugénia Sacramento

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Raquel Ramos Gonçalves

AGRADECIMENTOS

A realização desta monografia de mestrado só se tornou realidade graças aos importantes apoios e incentivos e aos quais estarei sempre muito grata.

Ao Professor Doutor António Sarmiento pela sua orientação, incentivo, disponibilidade, sugestões e críticas construtivas e total colaboração no solucionar de problemas que foram surgindo ao longo da elaboração deste projeto.

E por último, aos meus pais pelos conselhos, total disponibilidade, compreensão, generosidade e encorajamento naqueles momentos cruciais desta difícil caminhada, assim como pela leitura crítica das versões iniciais da monografia, contribuindo para o seu aperfeiçoamento.

Vancomicina, uma Opção no Tratamento Empírico da Meningite Aguda Bacteriana nos Adultos em Portugal?

Vancomycin, an Option for Empirical Treatment of Adult Acute
Bacterial Meningitis in Portugal?

Ana Raquel Gonçalves¹, António Sarmiento²

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

²Professor Catedrático Convidado e Membro do Conselho de Representantes da Faculdade de
Medicina da Universidade do Porto; Diretor do Serviço de Infeciologia do Centro Hospitalar de
São João

Autor correspondente: Ana Raquel Gonçalves raquel.goncalves@live.com.pt

Rua Quinta da Missilva, nº162, Baguim do Monte, Gondomar

Vancomicina, uma Opção no Tratamento Empírico da Meningite Aguda Bacteriana nos Adultos em Portugal?

Vancomycin, an Option for Empirical Treatment of Adult Acute Bacterial Meningitis in Portugal?

Resumo

Introdução: A meningite aguda é uma infeção com elevada taxa de morbilidade e mortalidade. O tratamento precoce é essencial para o prognóstico. A escolha inicial do antibiótico depende de fatores relacionados com o doente e da epidemiologia regional de resistência do *Pneumococcus* à penicilina. **Materiais e Métodos:** Artigos referentes às taxas de resistência do *Pneumococcus* à penicilina e a sua influência sobre o tratamento empírico da meningite bacteriana nos adultos foram pesquisados na base de dados *PubMed*, tendo sido incluídas outras publicações e *guidelines*. **Resultados:** A infeção por *Pneumococcus* resistentes à penicilina está associada a uma maior taxa de mortalidade. Países como Espanha, França e Estados Unidos da América têm registado elevadas taxas de resistência, apesar de globalmente a taxa de mortalidade e incidência de doença pneumocócica invasiva ter diminuído. Em Portugal não se verificou um aumento da taxa de resistência à penicilina estatisticamente significativo, permanecendo uma taxa de resistência baixa, quando comparada com outros países. A taxa de resistência em Portugal às cefalosporinas de 3ª geração continua a ser <1%, o que justifica o uso destes antibióticos como monoterapia ou em combinação com vancomicina na antibioterapia empírica desta infeção. **Discussão:** Em Portugal, nos últimos anos verificou-se uma diminuição da incidência e mortalidade da meningite aguda. Uma vez que a taxa de resistência à penicilina não aumentou de forma estatisticamente significativa e a resistência às cefalosporinas continua a ser baixa, não se justifica a adição obrigatória de vancomicina à cefalosporina de 3ª geração no tratamento empírico da meningite aguda em Portugal.

Abstract

Introduction: Acute meningitis is an infection with high morbidity and mortality rate. Empiric treatment is crucial for the prognosis, and the initial choice of antibiotic depends on patient-related factors and the regional epidemiology of resistance of *Pneumococcus* to penicillin. **Materials and Methods:** The articles on the resistance rates of *Pneumococcus* to penicillin and their influence on the empiric treatment of acute bacterial meningitis in adults were searched in the *PubMed* database, and other publications and guidelines. **Results:** *Pneumococcus* infection resistant to penicillin is associated with a higher mortality rate. Countries such as Spain, France and the United States of America have shown high rates of resistance of this pathogen to penicillin, although there has been a global decrease in the mortality rate and incidence of invasive pneumococcal disease. In Portugal, there has been no statistically increase in the resistance rate of *Pneumococcus*, remaining with a low resistance rate when compared with other countries. The rate of resistance in Portugal to third generation cephalosporins remains <1%, which justifies the use of these antibiotics as monotherapy or in combination with vancomycin in the empirical antibiotic of this infection. **Discussion:** Since there has been no statistically significant increase in the resistance rate of *Pneumococcus* to penicillin in recent years and resistance to cephalosporins remains low, the combination of vancomycin and third generation cephalosporins is not justified as a mandatory empirical treatment in Portugal.

Keywords: Meningitis, Pneumococcal Meningitis, *Streptococcus pneumoniae*, antimicrobial resistance

INTRODUÇÃO

A meningite bacteriana aguda é uma doença infecciosa do sistema nervoso central com elevadas taxas de morbidade e uma taxa de mortalidade que pode chegar aos 30%¹⁻¹⁰. A alteração das funções neuropsicológicas ou défices neurológicos focais podem ser algumas das sequelas provocadas por esta doença. Complicações intracranianas como a hemorragia intracraniana, edema cerebral, empiema, trombose dos seios venosos e isquemia cerebral são frequentes. Complicações como a sépsis e a coagulação vascular disseminada também podem ocorrer¹¹⁻¹³.

Na Europa as bactérias que causam mais frequentemente meningite são o *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e a *Listeria monocytogenes*. O *Pneumococcus* é o agente mais frequentemente isolado nos adultos e o segundo nas crianças^{1, 4}. Os agentes mais comuns da meningite bacteriana nos recém-nascidos são o *Streptococcus agalactiae* e a *Escherichia coli*^{1, 2}. A infeção por *Listeria monocytogenes* está sobretudo associada a doentes imunodeprimidos e idosos^{1, 14}.

O *Streptococcus pneumoniae* é um microorganismo colonizador da nasofaringe, sendo um patógeno responsável por infeções como a pneumonia, sinusite, otite média, meningite e outras patologias menos frequentes como a endocardite, artrite séptica e peritonite^{15, 16}. Existem diversas condições que predispõem para a infeção invasiva por este patógeno como a imunossupressão, o alcoolismo e os diabetes¹⁷.

A incidência da meningite bacteriana varia muito entre os diferentes países. Com a introdução das vacinas conjugadas, verificou-se uma grande diminuição da taxa de incidência e de mortalidade da meningite bacteriana nas últimas décadas^{4, 18-23}. Todavia, verificou-se um aumento da taxa de resistência do *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* aos antibióticos comumente utilizados no tratamento desta

doença. Esta taxa de resistência pode variar drasticamente entre os diferentes países europeus, pelo que o tratamento empírico deve ser feito de acordo com a epidemiologia local^{1, 9}.

A emergência destas estirpes resistentes à antibioterapia tornou-se uma grande preocupação, diminuindo o número de alternativas para o tratamento de infeções pneumocócicas. Assim, a prevalência de *Pneumococcus* resistentes à penicilina pode variar de acordo com a região e ao longo dos anos, pelo que é necessário vigiar os seus padrões de resistência de forma a escolher a antibioterapia mais apropriada^{24, 25}.

O atraso do tratamento num doente com suspeita de meningite aguda acarreta maior taxa de mortalidade, sendo também um fator de risco para sequelas neurológicas^{4, 26, 27}, pelo que deve ser iniciado o mais precocemente possível. A escolha da antibioterapia empírica depende não só da idade, mas também dos fatores de risco para infeção por *Listeria monocytogenes* e da epidemiologia regional de resistência do *Pneumococcus* à penicilina e às cefalosporinas de 3^a geração. A escolha do antibiótico é assim preponderante para o sucesso do tratamento desta infeção^{1, 2, 9, 27}.

O objetivo desta monografia consiste na análise do perfil de resistência do *Pneumococcus* à penicilina em Portugal e qual a implicação no tratamento empírico da meningite aguda bacteriana, refletindo se será necessário a adição de vancomicina ao tratamento empírico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma extensa pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados *PubMed*, com a finalidade de identificar as publicações sobre as taxas de resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina e a sua influência sobre o tratamento empírico da meningite bacteriana aguda nos adultos, com particular ênfase para a situação portuguesa. Foram pesquisadas publicações usando *Medical Subject Headings* (termos *MeSH*), publicados em português, inglês ou espanhol num período de 2000 a 2019 e apenas estudos realizados em humanos entre os 18 e os 65 anos. Utilizando a seguinte *query*, foram obtidos 410 artigos:

("Meningitis, Pneumococcal/classification"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/diagnosis"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/drug therapy"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/epidemiology"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/etiology"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/microbiology"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/mortality"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/pathology"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal/therapy"[Mesh]).

Os artigos foram selecionados através de uma leitura cuidadosa de todos os títulos e resumos, tendo sido incluídos aqueles considerados adequados ao tema. Outros artigos foram identificados por referências cruzadas dos resultados da pesquisa inicial, tendo sido também incluídos as *guidelines* internacionais de diagnóstico e tratamento da meningite aguda, o documento europeu com as diferentes taxas de resistência aos antimicrobianos dos vários países e a 19ª edição do *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

RESULTADOS

Clínica e Diagnóstico da Meningite Aguda Bacteriana nos Adultos

Cefaleias, febre, náuseas, vômitos, rigidez da nuca e alteração do estado mental são sintomas e sinais frequentes nos doentes com meningite, apesar de serem pouco específicos para esta patologia^{1, 28, 29}. Apesar da meningite bacteriana ser uma doença mais grave, não é muitas vezes possível pela clínica distinguir uma meningite bacteriana de uma vírica. Além disso, os doentes idosos e/ou imunodeprimidos podem ter uma apresentação clínica atípica, sendo mais propensos a alterações do estado mental, sendo menos comum sinais como a febre e a rigidez da nuca²⁸. Os doentes com meningite aguda bacteriana pneumocócica têm mais frequentemente convulsões, sinais neurológicos focais e alteração do estado de consciência²⁸.

A tríade clássica de febre, rigidez da nuca e alteração do estado mental só está reportada em cerca de 41 a 51% dos doentes, pelo que a sua ausência não exclui o diagnóstico^{1, 4, 28, 30}. Duas das seguintes alterações podem ocorrer até 95% dos doentes: cefaleia, febre, rigidez da nuca e alteração do estado mental^{4, 30}. Os sinais de *Brudzinski* e *Kernig* têm baixa sensibilidade e baixo valor preditivo negativo para o diagnóstico de meningite aguda, apesar de serem altamente específicos^{1, 28, 31}.

A hipertensão intracraniana é uma complicação frequente, sendo a principal causa de alteração do estado de consciência²⁹. Um exantema maculopapular eritematoso difuso que evolui rapidamente para petéquias, localizadas sobretudo no tronco, membros inferiores, mucosas e conjuntivas e que não poupa as palmas das mãos e plantas dos pés, é muito sugestivo de meningococemia²⁹.

Na suspeita de meningite aguda, três atitudes devem ser imediatamente tomadas em simultâneo: estabilização do doente, investigação diagnóstica e iniciar tratamento empírico^{27, 28}. Todos os doentes deverão realizar hemoculturas logo após a admissão hospitalar e, se possível, antes da administração da antibioterapia²⁸.

O diagnóstico de meningite bacteriana é feito após análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e caso não haja contraindicações, a punção lombar deverá ser realizada^{1, 4, 8, 28}. Caso não seja possível realizar a punção lombar, deverá iniciar-se antibioterapia empírica logo após as hemoculturas^{1, 27, 28}. A antibioterapia instituída horas antes da realização da punção lombar, não altera significativamente os resultados da análise do LCR, nem impede a visualização dos microorganismos pela coloração de *Gram* ou deteção de ácidos nucleicos bacterianos pela reação em cadeia da polimerase (PCR)²⁹.

Doentes com défices neurológicos focais, papiloedema, convulsões não controladas ou contínuas e/ou com alteração do estado mental (*Escala de Coma de Glasgow* menor ou igual a 12), deverão realizar uma tomografia computadorizada (TC) cerebral antes da realização da punção lombar^{1, 27, 28, 31, 32}. A realização de TC antes da punção lombar não deverá atrasar o início da antibioterapia e deve ser reservada a doentes com indícios de aumento de pressão ou efeito de massa intracraniana^{1, 26-28, 31-33}.

Uma cultura do LCR positiva é diagnóstico para meningite e permite avaliar *in vitro* a resistência do microorganismo aos diferentes antibióticos, possibilitando a otimização do tratamento^{1, 27}. Todos os doentes com suspeita de meningite aguda recomenda-se a determinação do número de leucócitos, proteínas e concentração de glicose no LCR e a realização de cultura com coloração *Gram*^{1, 27, 28}. A análise do LCR é o *gold-standard* para o diagnóstico de meningite aguda bacteriana⁴. O aumento do nível de proteínas e de leucócitos e a diminuição da glicose no LCR são achados clássicos característicos da meningite bacteriana e estão presentes em mais de 90% dos doentes [tabela 2]. As culturas bacterianas do LCR são positivas em mais de 80% dos doentes^{1, 27, 28}.

Tratamento Empírico da Meningite Aguda Bacteriana

A meningite aguda é uma emergência clínica e a antibioterapia deverá ser iniciada mal o doente contacte com os cuidados de saúde²⁹.

O tratamento empírico de adultos com suspeita de meningite aguda bacteriana entre os 18 e os 50 anos, sem fatores de risco para infeção por *Listeria monocytogenes*, deve ser feito com uma cefalosporina de 3^a geração numa região com baixa resistência do *Pneumococcus* à penicilina [tabelas 3 e 4]. Todavia, quando existir o risco de haver uma diminuição da suscetibilidade deste patógeno à penicilina, o tratamento empírico deverá incluir vancomicina e/ou rifampicina em conjugação com uma cefalosporina de 3^a geração^{1, 4, 9, 28}. A utilização prévia de antibióticos nos últimos 3 meses, alcoolismo e estados de imunossupressão como infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), doenças autoimunes, esplenectomia, doenças hemato-oncológicas, transplantados e quimioterapia são fatores de risco para a infeção por patógenos resistentes à penicilina^{34, 35}.

Doentes com mais de 60 anos, imunodeprimidos (incluindo os diabéticos e os doentes com histórico de abuso alcoólico) devem fazer antibioterapia empírica com ampicilina em adição a uma cefalosporina de 3^a geração^{34, 35}.

As cefalosporinas são excelentes antibióticos com uma boa capacidade de penetração na barreira hemato-encefálica, atingindo concentrações eficazes no LCR. Na meningite bacteriana não é recomendado o tratamento empírico isolado com vancomicina^{36, 37}.

A associação de rifampicina à antibioterapia empírica está recomendada em três situações: agravamento clínico; Concentração Inibitória Mínima (CIM) ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$ para ceftriaxona e cefotaxima e/ou culturas constantemente positivas do LCR^{36,37}.

Distribuição Mundial dos Serotipos e Resistência do *Streptococcus pneumoniae* à Penicilina

A infecção por *Pneumococcus* resistentes à penicilina está associada a uma maior taxa de mortalidade, sendo que estes patógenos têm sido reportados em várias regiões^{1, 4, 8, 9}. A diminuição da suscetibilidade do *Pneumococcus* à penicilina e às cefalosporinas de 3ª geração tem-se tornado um problema cada vez mais relevante na Europa, variando muito de região para região^{1, 8, 9}. Países como Espanha, França, Croácia, Roménia e os continentes Americano e Asiático têm reportado elevadas taxas de resistência do *Pneumococcus* à penicilina (20-50%), enquanto países como a Dinamarca, Alemanha e Inglaterra apresentam baixas taxas de resistência^{4, 38}.

As alterações das proteínas de ligação à penicilina (PBPs) são o mecanismo responsável pela resistência do *Pneumococcus* à penicilina, levando a uma diminuição da afinidade para a penicilina G e outros antibióticos beta-lactâmicos³⁹. As alterações destas PBPs são devido a recombinações homólogas do ácido desoxirribonucléico (ADN) com a sequência de genes das PBPs originárias desde microorganismo. A aquisição de diferentes mosaicos destas proteínas resulta em diferentes graus de resistência deste patógeno à penicilina. Com exceção da meningite bacteriana pneumocócica, outras infeções causadas por este patógeno com resistência intermédia à penicilina são tratadas com sucesso com altas doses de penicilina ou aminopenicilina³⁹.

Atualmente estão identificados mais de 90 serotipos de *Pneumococcus*, variando de acordo com os vários polissacarídeos da cápsula bacteriana. Nem todos os serotipos causam doença pneumocócica invasiva, sendo alguns apenas microorganismos colonizadores da nasofaringe e outros patógenos que provocam infeções respiratórias⁴.

Com a introdução das vacinas, verificou-se uma alteração dos serotipos causadores de doença, assim como uma diminuição de 39% da doença causada pelos serotipos cobertos pela vacina anti-pneumocócica conjugada com 13 serotipos (PCV-13), tendo-se registado, contudo, um aumento de 25% da doença causada por serotipos não cobertos por esta vacina^{4, 40}. O impacto destas vacinas variou muito de região para região⁴⁰. Apesar disso, globalmente a taxa de incidência de doença pneumocócica invasiva diminuiu, verificando-se também uma diminuição nos indivíduos não vacinados^{4, 40, 41}.

Antes da introdução das vacinas, os quatro serotipos mais prevalentes eram 19F, 23F, 11A/D, 6B em Portugal, 6B, 19F, 15B/C, 23F na Noruega, 6B, 19F, 23F, 14 na França, 6A, 11A, 10A, 35F na Grécia, 14, 19F, 23F, 6A/B na Hungria e 6B, 19F, 23F, 14 em Hong-Kong⁴².

A vacina anti-pneumocócica conjugada com 7 serotipos (PCV-7) foi introduzida nos Estados Unidos da América (EUA) em 2000 e um ano depois na Europa. Esta vacina cobria os serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Recentemente foram disponibilizadas mais duas vacinas a vacina anti-pneumocócica conjugada com 10 serotipos (PCV-10), que incluía os serotipos cobertos pela PCV-7 mais os serotipos 1, 4 e 7F e mais tarde a PCV-13, que incluía os serotipos cobertos pelas duas vacinas anteriormente referidas mais os serotipos 3, 6A e 19A^{40, 43, 44}.

Estudos realizados após a introdução das vacinas nos EUA, revelaram uma diminuição do número de infeções pneumocócicas invasivas e não invasivas e uma alteração dos serotipos causadores de doença após a introdução da PCV-7^{27, 45-48}. Após a introdução desta vacina, também se verificou uma diminuição do número de infeções por *Pneumococcus* resistentes à antibioterapia, todavia esta diminuição foi acompanhada de um aumento do número de infeções causadas por serotipos não cobertos pela PCV-7, particularmente a emergência do serotipo 19A, que se tornou um importante serotipo

causador de infecção pneumocócica invasiva nos EUA⁴⁵. Entre 2004 e 2008, a taxa de resistência do *Pneumococcus* à penicilina na América do Norte foi de 38,5%⁶.

Outro estudo realizado em oito países europeus entre 2001 e 2003, comparou taxa de resistência deste patógeno aos diferentes tipos de antibióticos⁵. No geral, verificou-se uma taxa de 24,6% de reduzida suscetibilidade do *Pneumococcus* à penicilina, havendo uma baixa prevalência deste microorganismo resistente à penicilina em países como a Alemanha (6%) e Áustria (4,4%), níveis intermédios em países como Portugal (19,0%), Bélgica (17,2%) e Itália (13%) e alta prevalência na França e Espanha, 47,5% e 61,9% respetivamente⁵. Apesar de não serem os países com o maior número de infeções por *Pneumococcus* resistentes à penicilina, a prevalência deste patógeno na Suíça e Itália, aumentou quando comparado com valores dos anos anteriores⁵.

Entre 2004 e 2008, verificou-se que o serotipo mais frequentemente isolado em todas as faixas etárias foi o 14 (15,6% das infeções), sendo que nos adultos entre os 18 e os 65 anos e idosos com mais de 65 anos seguiram-se ao 19A, os serótipos 6A, 7F e 3⁶. A taxa de resistência à penicilina foi cerca de 33% e a taxa de resistência à penicilina e eritromicina de 16,2%⁶. Os serotipos 19A, 6A, 19F, 14, 6B, 9V e 15A eram os mais associados a taxas elevadas de resistência a estes dois antibióticos⁶.

Entre 2014 e 2017, a taxa de resistência do *Pneumococcus* na Europa permaneceu estável, não havendo um aumento ou uma diminuição significativa da taxa de resistência desde microorganismo à penicilina, apesar de continuar a haver grandes variações entre os diferentes países. A taxa de resistência à penicilina na Europa variou desde 0,2% a 45,5%³⁹. A taxa mais alta de não suscetibilidade registou-se no Chipre (45,5%), seguindo-se Malta, Roménia, Bulgária e França³⁹. A taxa de resistência mais baixa foi na Bélgica (0,2%), seguindo-se a Estónia, Holanda, Dinamarca e a Alemanha³⁹.

Distribuição dos Serotipos e Resistência à Penicilina do *Streptococcus pneumoniae* em Portugal

O *Pneumococcus* altamente resistente à penicilina surgiu pela primeira vez em Portugal em 1992, contribuindo para 0,8% dos isolados, tendo aumentado para 5,5% em 1993⁴⁹.
50.

Antes da introdução das vacinas em Portugal, o serotipo 14 era o mais prevalente ou o segundo mais prevalente em todas as infeções causadas por este microorganismo, independentemente da faixa etária, sendo que 22,9% dos isolados eram resistentes à penicilina¹⁵. O serotipo mais associado à diminuição da suscetibilidade à penicilina foi o serotipo 14¹⁵. Outro estudo demonstrou um aumento da resistência à penicilina de 12% em 1994 para 28,5% em 2000⁴⁹.

Em Portugal, as vacinas PCV-7, a PCV-10 e a PCV-13 ficaram disponíveis em 2001, 2009 e 2010 respetivamente⁴⁰. Em 2015, a PCV-13 foi introduzida no Plano Nacional de Vacinação e desde aí a Direção-Geral da Saúde também recomenda a vacinação de adultos de certos grupos de risco com a vacina PCV-13 e a vacina anti-pneumocócica polissacárida polivalente com 23 serotipos (PPV-23)^{40, 43}.

Entre 2000 e 2003, verificou-se uma diminuição da taxa da resistência do *Pneumococcus* à penicilina, havendo um aumento posterior para 23,2% em 2004⁴⁹. Todavia, apesar da taxa de resistência ter aumentado, verificou-se uma diminuição dos *Pneumococcus* altamente resistentes à penicilina de 2001 para 2004⁴⁹. Os serotipos mais frequentemente associados a resistência eram 6B, 14 e 19A, em contraste com os serotipos 1, 3, 4, 7F e 8 que mostraram ser suscetíveis à maioria dos antibióticos, isto pode dever-se ao aumento do serotipo 19A, que está associado à multirresistência^{45, 51}.

Após a introdução da PCV-7, houve uma redução do número de infeções invasivas nos adultos causadas pelos serotipos 4, 5 e 14 cobertos pela vacina. Estas alterações foram acompanhadas por um aumento da proporção de doenças causadas por serotipos não cobertos pela vacina, como o 19A e 7F⁴⁵. O aumento do serotipo 7F foi único em Portugal, enquanto o aumento do serotipo 19A entre os adultos foi reportado em estudos realizados nos EUA⁴⁵. Mesmo assim, quando comparando com outros países europeus como Espanha e França, a taxa de resistência do *Pneumococcus* à penicilina em Portugal continuou a ser mais baixa, apesar de ser mais alta que os valores registados em países como Itália, Bélgica e Holanda^{49, 52, 53}.

A resistência às cefalosporinas de 3^a geração em Portugal continua a ser muito baixa (<1% em 2004), ao contrário de países como a Espanha que pode chegar até aos 13%, não sendo este antibiótico uma escolha tão segura no tratamento empírico de infeções pneumocócicas invasivas^{15, 49, 54}. Estes dados justificaram o uso de cefalosporinas, em monoterapia ou em combinação com vancomicina no tratamento empírico da meningite bacteriana em Portugal até 2004⁴⁹.

A doença pneumocócica invasiva nos adultos causada por serotipos cobertos pela PCV-13 foi mais alta em 2008 (70% das infeções) e diminuiu posteriormente até 2011 (53% das infeções invasivas)⁴⁰.

Entre 2012 e 2013, um estudo em Portugal mostrou que o serotipo mais frequentemente isolado foi o 3, seguido pelos serotipos 8, 19A, 22F, 14 e 7F⁴⁰. Enquanto a proporção de doença pneumocócica invasiva causada pelos serotipos cobertos pela PCV-7 se manteve estável durante estes anos, a doença causada pelos serotipos cobertos pela PCV-13 diminuiu de 51% em 2012 para 38% em 2014, devido a diminuições sobretudo dos serotipos 7F e 19A⁴⁰. Os serotipos não cobertos por esta vacina continuaram a aumentar e os serotipos 8 e 22F tornaram-se serotipos emergentes⁴⁰. O serotipo 15A também aumentou entre 2012 e 2014 (0,7% para 3,5%) e está fortemente associado a

resistência aos antibióticos⁴⁰. Apesar deste aumento, verificou-se uma diminuição das resistências a outros antibióticos como a eritromicina e chegou mesmo a verificar-se uma diminuição da resistência à penicilina, que contudo não foi estatisticamente significativo⁴⁰. Os serotipos 14 e 19A permaneceram como os mais associados a resistência aos antibióticos⁴⁰.

Entre 2014 e 2017, houve um aumento da taxa de resistência à penicilina deste microorganismo de 10,2% para 12,8%, sendo que este aumento não foi estatisticamente significativo³. Países vizinhos como Espanha e França continuaram a registar taxas de não suscetibilidade mais altas que Portugal chegando, aos 22,5% e 25,9%, respetivamente³⁹.

DISCUSSÃO

A meningite bacteriana aguda é uma infecção das meninges e espaço subaracnoideu, estando associada a uma resposta inflamatória do sistema nervoso central e pode levar a alterações do estado mental, convulsões, défices neurológicos focais e até mesmo aumento da pressão intracraniana, acidentes vasculares cerebrais e morte^{1, 2, 4-13}.

O microorganismo mais frequentemente isolado da meningite aguda bacteriana da comunidade é o *Pneumococcus*, sendo a causa mais comum de meningite bacteriana aguda em adultos. Apesar da taxa de mortalidade ter diminuído nas últimas décadas, sobretudo após a introdução das vacinas conjugadas, esta permanece elevada, apesar da antibioterapia^{1, 4, 18-23}.

A infecção por *Pneumococcus* resistentes à penicilina e cefalosporinas de 3^a geração está associada a uma maior taxa de mortalidade, variando muito de região para região, sendo que essa taxa de não suscetibilidade influencia posteriormente a escolha da antibioterapia^{1, 2, 9, 27}.

A antibioterapia empírica de adultos entre os 18 e os 50 anos, sem outros fatores de risco para infecção por *Listeria monocytogenes*, depende da taxa de resistência regional do *Pneumococcus* à penicilina. Se a região for considerada de baixa resistência deve ser feito com cefalosporina de 3^a geração, se houver uma diminuição da suscetibilidade à penicilina deverá ser adicionado vancomina^{1, 4, 9, 28}.

Assim, continentes como a América, onde estão reportadas elevadas taxas de resistência deste patógeno à penicilina, o recomendado é realizar antibioterapia empírica com cefalosporina de 3^a geração e vancomicina. Ao contrário de países como Inglaterra

onde a taxa de resistência do *Pneumococcus* à penicilina é baixa, a antibioterapia empírica continua a ser feita apenas com uma cefalosporina de 3ª geração^{4, 38}.

Na Europa entre 2014 e 2017, não se verificou um aumento ou diminuição estatisticamente significativo na taxa de resistência do *Pneumococcus* à penicilina, tendo a situação permanecido estável, sendo que os valores de não suscetibilidade mais altos verificaram-se em países como o Chipre. Países europeus como a França e Espanha também registraram elevadas taxas de resistência à penicilina³⁹.

A taxa de resistência às cefalosporinas em Portugal atualmente é muito baixa, representando menos de 1% dos isolados, ao contrário de Espanha que pode chegar até aos 13%, o que justifica o facto de em Espanha a escolha isolada de uma cefalosporina de 3ª geração para o tratamento empírico da meningite bacteriana aguda não seja o mais adequado, dada a elevada taxa de resistência do *Pneumococcus* à penicilina e a importante taxa de resistência às cefalosporinas^{15, 49, 54}.

Desde a introdução das vacinas conjugadas em Portugal tem-se verificado uma diminuição não só da incidência, mas também da mortalidade da meningite aguda bacteriana^{40, 45}. E, apesar de entre 2014 e 2017 se ter verificado um ligeiro aumento da taxa de resistência do *Pneumococcus* à penicilina, esse aumento não foi estatisticamente significativo e as taxas de resistência às cefalosporinas de 3ª geração continuaram a ser muito baixas, pelo que em Portugal poderá ser legítimo não adicionar vancomicina à cefalosporina de 3ª geração no tratamento empírico desta infeção³⁹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van de Beek, D., et al., *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis*. Clin Microbiol Infect, 2016. **22 Suppl 3**: p. S37-62.
2. van Ettehoven, C.N., D. van de Beek, and M.C. Brouwer, *Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges*. Clin Microbiol Infect, 2017. **23**(9): p. 601-606.
3. van de Beek, D., et al., *Community-acquired bacterial meningitis*. Nat Rev Dis Primers, 2016. **2**: p. 16074.
4. McGill, F. and T. Solomon, *Acute bacterial meningitis in adults - Authors' reply*. Lancet, 2017. **389**(10079): p. 1610.
5. Reinert, R.R., et al., *Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae in eight European countries from 2001 to 2003*. Antimicrob Agents Chemother, 2005. **49**(7): p. 2903-13.
6. Hackel, M., et al., *Serotype prevalence and antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae clinical isolates among global populations*. Vaccine, 2013. **31**(42): p. 4881-7.
7. McIntyre, P.B., et al., *Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide*. Lancet, 2012. **380**(9854): p. 1703-11.
8. Brouwer, M.C., A.R. Tunkel, and D. van de Beek, *Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis*. Clin Microbiol Rev, 2010. **23**(3): p. 467-92.
9. van de Beek, D., et al., *Advances in treatment of bacterial meningitis*. Lancet, 2012. **380**(9854): p. 1693-702.
10. Geyik, M.F., et al., *Acute bacterial meningitis as a complication of otitis media and related mortality factors*. Yonsei Med J, 2002. **43**(5): p. 573-8.

11. Buchholz, G., et al., *Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 312.
12. Kastenbauer, S. and H.W. Pfister, *Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases*. Brain, 2003. **126**(Pt 5): p. 1015-25.
13. Weisfelt, M., et al., *Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series*. Lancet Neurol, 2006. **5**(2): p. 123-9.
14. Koopmans, M.M., et al., *Listeria monocytogenes sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study*. Clin Infect Dis, 2013. **57**(2): p. 247-53.
15. Serrano, I., M. Ramirez, and J. Melo-Cristino, *Invasive Streptococcus pneumoniae from Portugal: implications for vaccination and antimicrobial therapy*. Clin Microbiol Infect, 2004. **10**(7): p. 652-6.
16. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Recomm Rep, 2000. **49**(Rr-9): p. 1-35.
17. Taylor, S.N. and C.V. Sanders, *Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection*. Am J Med, 1999. **107**(1a): p. 12s-27s.
18. Okike, I.O., et al., *Trends in bacterial, mycobacterial, and fungal meningitis in England and Wales 2004-11: an observational study*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(4): p. 301-7.
19. Bijlsma, M.W., et al., *Community-acquired bacterial meningitis in adults in the Netherlands, 2006-14: a prospective cohort study*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(3): p. 339-47.

20. Thornorethardottir, A., et al., *Bacterial meningitis in adults in Iceland, 1995-2010*. Scand J Infect Dis, 2014. **46**(5): p. 354-60.
21. Castelblanco, R.L., M. Lee, and R. Hasbun, *Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(9): p. 813-9.
22. Parra, E.L., et al., *Changes in Streptococcus pneumoniae serotype distribution in invasive disease and nasopharyngeal carriage after the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Bogota, Colombia*. Vaccine, 2013. **31**(37): p. 4033-8.
23. Shibl, A.M., Z.A. Memish, and K.M. Al-Kattan, *Antibiotic resistance and serotype distribution of invasive pneumococcal diseases before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA)*. Vaccine, 2012. **30 Suppl 6**: p. G32-6.
24. Sousa, N.G., et al., *Properties of novel international drug-resistant pneumococcal clones identified in day-care centers of Lisbon, Portugal*. J Clin Microbiol, 2005. **43**(9): p. 4696-703.
25. Dias, R. and M. Canica, *Trends in resistance to penicillin and erythromycin of invasive pneumococci in Portugal*. Epidemiol Infect, 2008. **136**(7): p. 928-39.
26. Proulx, N., et al., *Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis*. Qjm, 2005. **98**(4): p. 291-8.
27. Tunkel, A.R., et al., *Practice guidelines for the management of bacterial meningitis*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(9): p. 1267-84.
28. McGill, F., et al., *The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults*. J Infect, 2016. **72**(4): p. 405-38.

29. Kasper, D.L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J., *Harrison's principles of internal medicine (19th edition.)*. New York: McGraw Hill Education, 2015.
30. van de Beek, D., et al., *Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis*. N Engl J Med, 2004. **351**(18): p. 1849-59.
31. Brouwer, M.C., et al., *Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis*. Lancet, 2012. **380**(9854): p. 1684-92.
32. van de Beek, D., et al., *Community-acquired bacterial meningitis in adults*. N Engl J Med, 2006. **354**(1): p. 44-53.
33. Aronin, S.I., P. Peduzzi, and V.J. Quagliarello, *Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing*. Ann Intern Med, 1998. **129**(11): p. 862-9.
34. Yu, V.L., et al., *An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome*. Clin Infect Dis, 2003. **37**(2): p. 230-7.
35. Ziglam, H.M. and R.G. Finch, *Penicillin-resistant pneumococci-implications for management of community-acquired pneumonia and meningitis*. Int J Infect Dis, 2002. **6 Suppl 1**: p. S14-20.
36. Butler, J.C., S.F. Dowell, and R.F. Breiman, *Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention*. Vaccine, 1998. **16**(18): p. 1693-7.
37. Fiore, A.E., et al., *Clinical outcomes of meningitis caused by Streptococcus pneumoniae in the era of antibiotic resistance*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(1): p. 71-7.
38. Kim, S.H., et al., *Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for*

- Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. Antimicrob Agents Chemother*, 2012. **56**(3): p. 1418-26.
39. Control, E.C.f.D.P.a., *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017*. 2018(Stockholm: ECDC).
 40. Horacio, A.N., et al., *Serotype 3 Remains the Leading Cause of Invasive Pneumococcal Disease in Adults in Portugal (2012-2014) Despite Continued Reductions in Other 13-Valent Conjugate Vaccine Serotypes*. *Front Microbiol*, 2016. **7**: p. 1616.
 41. Horacio, A.N., et al., *The majority of adult pneumococcal invasive infections in Portugal are still potentially vaccine preventable in spite of significant declines of serotypes 1 and 5*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e73704.
 42. Gjini, E., *Geographic variation in pneumococcal vaccine efficacy estimated from dynamic modeling of epidemiological data post-PCV7*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 3049.
 43. Aguiar, S.I., et al., *Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012*. *Euro Surveill*, 2014. **19**(12): p. 20750.
 44. Pilishvili, T., et al., *Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. *J Infect Dis*, 2010. **201**(1): p. 32-41.
 45. Aguiar, S.I., et al., *Changes in Streptococcus pneumoniae serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine*. *Clin Microbiol Infect*, 2008. **14**(9): p. 835-43.

46. Whitney, C.G., et al., *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine*. N Engl J Med, 2003. **348**(18): p. 1737-46.
47. Oosterhuis-Kafeja, F., P. Beutels, and P. Van Damme, *Immunogenicity, efficacy, safety and effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (1998-2006)*. Vaccine, 2007. **25**(12): p. 2194-212.
48. Kyaw, M.H., et al., *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med, 2006. **354**(14): p. 1455-63.
49. Dias, R., D. Louro, and M. Canica, *Antimicrobial susceptibility of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Portugal over an 11-year period*. Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(6): p. 2098-105.
50. Pato, M.V., C.B. Carvalho, and A. Tomasz, *Antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolates in Portugal. A multicenter study between 1989 and 1993*. Microb Drug Resist, 1995. **1**(1): p. 59-69.
51. Aguiar, S.I., et al., *Denmark14-230 clone as an increasing cause of pneumococcal infection in Portugal within a background of diverse serotype 19A lineages*. J Clin Microbiol, 2010. **48**(1): p. 101-8.
52. Oteo, J., et al., *Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive Streptococcus pneumoniae strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(12): p. 5571-7.
53. Flamaing, J., J. Verhaegen, and W.E. Peetermans, *Streptococcus pneumoniae bacteraemia in Belgium: differential characteristics in children and the elderly population and implications for vaccine use*. J Antimicrob Chemother, 2002. **50**(1): p. 43-50.

54. Baquero, F., et al., *Antimicrobial resistance of 1,113 Streptococcus pneumoniae isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrob Agents Chemother*, 1999. **43**(2): p. 357-9.

ANEXOS

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.atamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

- **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

- **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1.CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.

APÊNDICES

Tabela 1: Características do Líquido Cefalorraquidiano^{1, 4, 28, 31}

	Normal	Vírica	Bacteriana	Tuberculosa	Fúngica
Pressão de abertura (cm LCR)	12-20	Normal/ Ligeiramente aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Aparência	Límpido	Límpido/ Turvo	Turvo/ Purulento	Límpido/Turvo	Límpido/ Turvo
Leucócitos (células/uL)	<5	Aumentados ^a (5-1000)	Aumentados ^a (>100)	Aumentados ^a (5-500)	Aumentados ^a (5-500)
Célula predominante	n/a	Linfócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Linfócitos
Proteínas (g/L)	<0.4	Ligeiramente aumentada (0.5-1) ^b	Aumentada (>1.0) ^c	Marcadamente aumentada ^d	Aumentada
Glicose (mmol)	2.6-4.5	Normal/ Ligeiramente diminuída	Muito diminuída	Muito diminuída	Diminuída

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

Uma punção lombar traumática irá afetar aumentar erroneamente os leucócitos devido ao excesso de eritrócitos.

^aOcasionalmente o número de leucócitos poderá ser normal em estados de imunossupressão ou na tuberculose meníngea.

^bPode ser neutrofílica na meningite enterovírica, principalmente nos estádios iniciais da doença.

^cPoderá ser linfocítica caso tenha sido administrado antibióticos antes da punção lombar ou em certas infecções bacterianas como a *Listeria monocytogenes*.

^dPoderá ser neutrofílica nos estádios iniciais da doença.

Tabela 2: Microorganismos Mais Frequentes Na Meningite Aguda Bacteriana^{1, 4, 28, 31}

Idade	Microorganismos mais frequentes
Recém-Nascido (RN) -Precoce ^a (até à 1ª semana de vida) -Tardia (2-6 semanas de vida)	<i>Escherichia coli K1</i> , outras <i>Enterobacteriaceas</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
1- 3 meses	<i>Enterobacteriaceas</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
3 meses – 5 anos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
6-18 anos	<i>Neisseria meningitidis</i> ^b , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Adultos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> ^c , <i>Haemophilus influenzae</i> ^d , <i>Staphylococcus aureus</i> ^d

^aNa meningite precoce do RN os patógenos mais frequentes são o *Streptococcus agalactiae* e a *Escherichia coli* (2/3 dos casos).

^bA meningite meningocócica é sobretudo encontrada nos adolescentes, sendo o serogrupo B o mais frequente.

^cA meningite bacteriana por *Listeria monocytogenes* é o terceiro microorganismo mais frequente nos adultos, estando sobretudo associada a doentes imunodeprimidos e/ou idosos.

^dMeningite por *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* são responsáveis por 1-2% das meningites nos adultos, sendo mais associadas a condições específicas como a otite média e a sinusite (*H.influenzae*) ou endocardite (*S.aureus*).

Tabela 3: Antibioterapia Empírica na Meningite Aguda Bacteriana^{1, 4, 28, 31}	
Idade	Antibioterapia Empírica
Recém-Nascido	Ampicilina/ Penicilina + Cefotaxima ou Ampicilina + Aminoglicosídeo
2 - 3 meses	Ampicilina + Cefotaxima ± Vancomicina ^a
>3 meses - 18 anos	Ceftriaxona ou Cefotaxima + Vancomicina ^a
>18 anos - 50 anos	Região com alta resistência do <i>Pneumococcus</i> à Penicilina: Cefotaxima/ Ceftriaxona + Vancomicina Região com <i>Pneumococcus</i> sensível à Penicilina: Cefotaxima/ Ceftriaxona
>50 anos ou >18 anos e <50 anos com fatores de risco para infecção por <i>Listeria monocytogenes</i> ^b	Região com alta resistência do <i>Pneumococcus</i> à Penicilina: Cefotaxima/ Ceftriaxona + Vancomicina/ Rifampicina + Ampicilina/ Penicilina Região com <i>Pneumococcus</i> sensível à Penicilina: Cefotaxima/ Ceftriaxona + Ampicilina/ Penicilina
^a A vancomicina é recomendável a todos os lactentes e crianças com mais de 1 mês de idade, com suspeita de meningite por <i>Streptococcus pneumoniae</i> dada a elevada incidência de resistência à penicilina e às cefalosporinas de 3ª geração nesta faixa etária. ^b Diabetes Melitus, uso de fármacos imunossupressores, infecção por VIH, cancro, esplenectomizados e outras condições que curse com imunossupressão.	