



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Joana Patrícia Faitão Vasconcelos
Chagas Disease, a literature review:
Growing concerns over an old neglected disease

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Joana Patrícia Faitão Vasconcelos
Chagas disease, a literature review:
Growing concerns over an old neglected disease

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Dra. Cândida Manuela Ferreira Abreu**

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2015

FMUP

Eu, Joana Patrícia Faitão Vasconcelos, abaixo assinado, nº mecanográfico 200805551, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Joana Patrícia Faitão Vasconcelos

NOME

Joana Patrícia Faitão Vasconcelos

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

13725895

E-MAIL

joanapfvasconcelos@hotmail.com

TELEFONE OU TELEMÓVEL

919607166

NÚMERO DE ESTUDANTE

200805551

DATA DE CONCLUSÃO

03/2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Doenças Infecciosas

TÍTULO MONOGRAFIA

Chagas disease, a literature review: growing concerns over an old neglected disease

ORIENTADOR

Dra Cândida Manuela Ferreira Abreu

COORIENTADOR (se aplicável)

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, 20/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Joana Patrícia Faitão Vasconcelos

DEDICATÓRIA

À minha família, meu porto de abrigo eterno, especialmente à minha irmã, por todo o amor, apoio, paciência, companheirismo e bom senso inculcado.

Aos meus colegas e amigos mais próximos por tudo o que partilhamos e por me terem acompanhado neste percurso de 6 anos, especialmente à Adriana Silva, sem a qual certamente nada teria sido tão divertido e tão bom.

Aos professores da FMUP que marcaram a diferença neste trajeto e me contagiaram pelo seu entusiasmo, dedicação e vocação.

À Filipa, Poliana, Josilene e Felipe, amigos maravilhosos, cuja dedicação e força demonstrada nas respetivas áreas sempre foi para mim um exemplo a seguir.

A E.T., doente com miocardiopatia chagásica que acompanhei no internamento de Cardiologia do Hospital de São Paulo pela alegria e disponibilidade com que sempre me recebeu e pela partilha a que se permitiu.

Chagas disease, a literature review: growing concerns over an old neglected disease

Doença de Chagas, uma revisão de literatura: doença antiga e negligenciada assume dimensões preocupantes

Joana Vasconcelos, estudante de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Dra Cândida Abreu, Serviço de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Morada: Rua da Palmeira, nº15, 2ºDto, 4430-163 Mafamude e Vilar do Paraíso, Vila Nova de Gaia

Email: joanapfvasconcelos@hotmail.com; mimed08055@med.up.pt

Chagas disease, a literature review

Chagas disease, a literature review: growing concerns over an old neglected disease

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease is a neglected disease endemic in Central and Southern America, where it affects about 10 million people. Its chronic form is a major cause of cardiomyopathy and digestive “mega” syndromes, that annually kill circa 12.000 people. This disease is caused by protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. After being limited to tropical areas for almost a century, Chagas disease, following international migratory flows in the last two decades, is being increasingly reported in non-endemic countries. We provide an overall perspective of Chagas disease and its management, underlying the need for higher awareness in non-endemic countries.

Methods: We performed a literature review.

Results: The economic and health burden of Chagas disease prompted most endemic countries to promote multinational initiatives which have successfully controlled vectorial transmission and secured blood safety. The most affected non-endemic countries, mainly Spain and USA, have also begun to take action.

Discussion: Chagas disease is threatening industrialized countries. These countries welcome daily thousands of Latin immigrants and are mostly unprepared to diagnose and manage Chagas patients. Most of them are in the asymptomatic form of the chronic phase of the disease and can transmit Chagas disease through blood/organ donation and vertical transmission. Diagnosis can only be established using laboratory tests. Moreover, 20-30 % of patients will progress to clinically relevant disease.

Conclusion: Chagas disease is currently a global health concern, urging not only continued surveillance and control activities in endemic countries, but also an increase in awareness and effective action of non-endemic countries.

Keywords: ‘Chagas disease’, ‘*Trypanosoma cruzi*’, ‘Neglected diseases’, ‘Trypanosomiasis’

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas é uma doença negligenciada endémica na América Central e do Sul, onde afeta cerca de 10 milhões de pessoas. É uma doença crónica grave, sendo uma causa principal de cardiomiopatia e doença gastrointestinal, levando à morte anual de cerca de 12.000 pessoas. O seu agente etiológico é o parasita protozoário *Trypanosossoma cruzi*. Embora tenha sido considerada, durante quase um século, uma doença tropical confinada às fronteiras da América Latina, tem sido recentemente registada de forma consistente em países não endémicos.

Material e métodos: Foi realizada uma revisão de literatura.

Resultados: O impacto económico e demográfico da doença de Chagas motivou a promoção de iniciativas internacionais, que conseguiram controlar a transmissão vetorial e assegurar a vigilância dos bancos de sangue em muitos países endémicos. Alguns dos países não endémicos mais afetados, essencialmente a Espanha e os EUA, também já tomaram medidas nesse sentido.

Discussão: Considerada durante décadas uma doença das regiões rurais mais pobres da América Latina, a doença de Chagas está atualmente a ameaçar os países europeus e da América do Norte, que recebem todos os dias milhares de imigrantes latinos. Muitos são jovens e assintomáticos, embora cronicamente infetados. Estes podem mais tarde desenvolver doença clinicamente relevante e são uma possível fonte de disseminação, podendo transmiti-la através da doação de sangue/órgãos ou de modo vertical.

Conclusão: A doença de Chagas é atualmente um problema de saúde global, que requer não só a continuação de medidas de vigilância e controlo em países endémicos, mas também a implementação de medidas de deteção e prevenção nos países não endémicos.

INTRODUCTION

Chagas disease or American trypanosomiasis is a neglected tropical disease (NTD), known since 1909, when it was first described by Brazilian physician Carlos Chagas. In his unique original report,¹ a hallmark in tropical medicine history,² he identified the etiologic agent of this infectious disease, naming the parasite *Trypanosoma cruzi* after his mentor, Oswaldo Cruz.³

Chagas disease is endemic in Central and Southern America and in Mexico, where it affects circa 10 million people,⁴ annually killing approximately 12.000.⁵ It's one of the 10 NTDs targeted in the 'London Declaration on NTD',⁶ an international effort launched in 2012 to support the World Health Organization (WHO) goal of controlling and eliminating NTDs by 2020.⁷

These diseases, which also include blinding trachoma, Guinea worm disease, African trypanosomiasis, lymphatic filariasis, leprosy, onchocerciasis, schistosomiasis, soil-transmitted helminthes and visceral leishmaniasis, affect the poorest, most vulnerable people, who live in rural areas of developing countries.^{8,9} They're usually marginalized patients, victims of discrimination and social stigma.¹⁰ Despite afflicting nearly 1000 million people, NTDs seem not to capture the interest of industrialized countries, receiving little attention, resources and research funding^{11,12}. This has been the case for Chagas disease, a long-forgotten problem to the non-endemic world. However, in the last decades, due to new international migratory flows, we're witnessing the urbanization and globalization of American trypanosomiasis, currently an emergent threat in non-endemic regions in North America (USA, Canada), Europe and Western Pacific (Australia, Japan)^{13,14}. Recently a computational simulation model¹⁵ was used to address the economic burden of this disease, with alarming results. The annual health-care cost of an infected patient was calculated at US\$474 (€428), with an estimated global annual burden of \$627,46(€566,66) million. Chagas disease is annually responsible for 80.6170 disability-adjusted life years. Unsurprisingly, there's been a linear increase in the number of published articles on Chagas disease from 1940 to 2009¹⁶. Recently it has become not only a major health problem but also a potential multimillion dollar issue, rising in the ranking of international health priorities¹². But the full magnitude of the problem is not yet fully understood and despite recent efforts, detection, prevention and control of Chagas disease in non-endemic countries is only recently being systematical and consistently addressed.^{6,9,17}

In this review we provide an overall perspective of Chagas disease and its management, underlying the need for higher awareness in non-endemic countries.

METHODS

We performed a literature review using ISI Web of Knowledge, Pubmed, IRIS (WHO's Institutional Repository for Information Sharing), SCOPUS and Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) website as our main data sources. We considered peer-reviewed publications written in Portuguese, French, Spanish or English. The keywords '*Chagas disease*', '*Trypanosoma cruzi*', '*Neglected diseases*', '*Trypanosomiasis*' were used in our search. There were no restrictions on the type of study or publication date. The collected datasets were inserted in Endnote x6 and submitted to a second selection (abstract or full text analysis). Additional articles found in the references of the selected ones, pertinent book chapters and reports were also included.

Trypanosoma cruzi and its complex life cycle

Trypanosoma cruzi, the parasitic infectious agent of Chagas disease, is a flagellate protozoan¹⁸ with a very complex life cycle. It comprises several development stages in two types of host,^{19,20} which move between wild, domestic and peridomestic environments.^{2,21} The intermediate hosts are insect vectors called triatomines or "kissing bugs". Known since the 16th century,² they can be found in a large area that extends from the southern half of the USA to southern Argentina and Chile, accounting for the vectorial transmission of Chagas disease.^{13,22} Common species include genera *Triatoma*, *Rhodnius*, and *Panstrongylus* of the Reduviidae family. The most relevant vector in Southern Cone countries (Brazil, Argentina, Bolivia, Chile, Paraguay, Uruguay) is *Triatoma infestans*, while *Rhodnius prolixus* prevails in Central America and Mexico.^{9,19} The definitive hosts are mammals, including humans, domestic mammals namely dogs, cats and guinea pigs, and sylvatic ones (from 6 genera: Marsupialia, Chiroptera, Ridentia, Xenarthra, Carnivora and Primata).^{20,21}

Insert here Image1

Trypanosoma cruzi undergoes different stages (blood-form trypomastigotes, intracellular amastigotes, epimastigotes and metacyclic trypomastigotes) in its hosts (Image 1).¹⁸ It infects triatomines when they feed on infected mammals, ingesting non-replicative bloodstream trypomastigotes. Once in the vector's gut they transform into epimastigotes, which multiply by binary fission originating metacyclic trypomastigotes, the infectious form of *Trypanosoma cruzi*. Important variations in metacyclogenesis occur between different species of triatomines.^{19,23} *Triatoma infestans* and *Rhodnius prolixus* can transform most ingested parasites into their

infectious forms,²³ thus constituting excellent vectors. Infection of a new host occurs during blood meals. After feeding, triatomines excrete feces and urine containing infective trypomastigotes. Parasites can then penetrate through the wound bite or mucous membranes, infecting the new host. Pruritus occurs occasionally, leading to rubbing of the skin lesion, which promotes the entrance of the parasite into the blood stream. The transmitted metacyclic trypomastigotes, non-replicative forms, invade local tissues' cells, lose their flagellum and differentiate into reproductive amastigotes. They replicate by binary fission in the form of cytoplasmatic pseudocysts, which break and release new parasites. Amastigotes then differentiate back into trypomastigotes which are released into the circulatory system, infecting new cells and repeating the cycle.^{18-20,23,24} *Trypanosoma cruzi* can parasitize any cell, although it usually favors cells of the reticulo-endothelial, nervous and muscular systems.¹⁸

Thousands of years ago *Trypanosoma cruzi* was a parasite of non-sucking blood insects.^{2,23} Both parasite and host have adapted to multiple changes, establishing the current three interchangeable cycles of Chagas disease: wild, peridomestic and domestic.²¹

American trypanosomiasis was initially an enzootic condition, involving sylvatic mammals and insect vectors living in their wild ecotope. Three centuries ago, humans invaded these domains. Deforestation, human settlement, farming and construction of roads followed.^{2,23,25} Deprived from food, triatomines could have moved to (peri)domestic areas, either actively searching for potential food sources or passively transported by humans. They became hematophagous insects and *Trypanosoma cruzi* developed a flagellum to circulate in the blood.^{2,23} In this epidemiological scenario, triatomines occupied crevices of walls/roofs^{13,26} and fed on animals (humans and domestic mammals). Exposed to triatomines in wild and (peri)domestic areas, humans became infected, changing Chagas disease into an anthroponosis.

Vectors, humans and infected animals, which can intrude into each other's environment, moving between three cycles, have been perpetuating Chagas disease in rural endemic areas, where it can manifest characteristics of enzooty, anthroponosis, amphixenosis (a zoonosis maintained in nature by humans and lower animals) and rarely zooanthroponosis.²¹

Routes of transmission: vectorial and beyond

Vector-borne transmission is the main transmission route of Chagas disease. The chance of getting infected depends on the strain of the triatomine, the parasite load of the initial inoculation and the host's immune response.^{19,21}

There are also non-vectorial transmission mechanisms, involving oral transmission, blood transfusion, organ transplantation, vertical transmission and accidental laboratory exposure.^{19,27}

Although vectorial and oral transmission prevail in rural endemic areas, the other types also occur in non-endemic areas.²⁸

Blood transfusion, first documented in 1952,²⁹ is the second most common mode of transmission.³⁰ Transmission risk associated to transfusion of one unit of infected blood (500mL) is in the 12-20% range³¹ and depends on numerous factors: type of blood component transfused (higher risk for platelets concentrates),^{19,28,29} strain and number of parasites in the sample and immunological status of the recipient.²⁹ Although rare, infection following organ transplantation from chagasic individuals has been reported, demanding post-transplant monitoring.³²

Vertical transmission (mother to fetus) occurs in 1-10% of infected pregnancies. It has been associated to placental lesions which facilitate *Trypanosoma cruzi's* infection of the chorionic villi.² Reported risk factors include maternal parasitemia, HIV infection, multiple pregnancies and younger age.³³

Oral transmission can occur through various ways: ingestion of foods/drinks contaminated with infected triatomines or their feces, or with anal gland secretions of marsupials; raw/undercooked meat from infected animals and breastfeeding.²⁰ Fruit juices obtained from "açai" (palm fruit) and sugar cane ingested *in natura* without adequate washing have been the most frequently reported sources of oral transmission.²¹ Oral infection assumes an acute serious presentation, with high mortality,¹⁹ explained by the massive parasitic load ingested and by *Trypanosoma cruzi's* ability to penetrate mucosae.^{13,19,20} It has been responsible for acute outbreaks in endemic countries. The largest so far happened in two schools in Caracas, Venezuela, after ingestion of guava juice.²⁰

Due to progress in eliminating transfusion and vectorial transmission, vertical and oral transmission are presently the most frequent routes of Chagas disease acquisition in some endemic countries.^{34,35}

Pathogenesis and Clinical Course

Chagas disease has two clinically well-defined phases: acute and chronic.³⁶

Acute phase usually lasts 4-8 weeks,³⁷ following an incubation period of 1-2 weeks or longer (reaching 24 weeks)³² in transfusion/transplantation acquired infection. It's characterized by high-grade parasitemia and direct tissue parasitism, leading to an acute immunoinflammatory response from the host.^{2,23,38} Organ and tissue damage ensue, typically affecting the heart, gastrointestinal and nervous systems. Most patients are asymptomatic and unrecognized.³⁷ Circa 10-30% experience a self-limited and nonspecific febrile syndrome, with symptoms like anorexia, abdominal pain, lymphadenopathy or rash.¹³ Classical signs may be present at the

entry sites of the parasite, namely erythematous and indurated lesions in the skin (chagomas) and painless unilateral and bipalpebral edema (Romaña's sign) when conjunctiva's involved.^{19,38} A minority of patients (<1%) develop severe acute myocarditis or meningoencephalitis.^{3,5} The mortality rate is 5-10%,^{13,19} the majority of deaths occurring in infants.^{5,13}

Subsequently patients may enter a **chronic phase** that may be avoided by antiparasitic treatment of the acute phase. This phase usually results in a prolonged indeterminate form, with parasitologic/serologic evidence of infection in the absence of clinical signs of cardiac or gastrointestinal disease (normal 12-lead electrocardiogram and normal radiologic examination of the chest, esophagus and colon).^{3,39} Patients are mostly asymptomatic and unaware of their condition. For decades, this phase was perceived as a classic autoimmune disease.³⁶ Polyclonal lymphocyte activation, molecular mimicry between parasite and host antigens and exposure to cryptic antigens were the main hypotheses for development of autoimmunity.^{19,36} Paradigm has changed and it's now accepted that *Trypanosoma cruzi's* persistence is essential to perpetuate disease.^{18,19,36} This parasite may have multiple ways to escape the host's immune response and to survive and establish a symbiotic-like relationship with it, including the ability to express an antioxidant system to evade the oxidative assault of macrophages, to hide and accumulate in adipose tissues and to signalize destructive and regenerative processes.¹⁸ Nonetheless, the chronic phase is considered multifactorial, and aside from parasite persistence, immune responses and even autoimmune mechanisms may also have a role in its pathogenesis.^{19,24,36}

Circa 20-35% of chronically infected patients will develop over 10-35 years a clinically relevant form: the symptomatic chronic form.³⁹ It comprises three presentations: cardiac, digestive or rarely, cardio-digestive.³ It's still not fully understood why some patients manifest cardiac and others gastrointestinal presentations, while most remain in the indeterminate phase, with a life expectancy similar to the non-infected.^{3,23} **Cardiac form** is the most frequent and serious manifestation of Chagas disease and it's associated to worse outcomes than other types of cardiopathy.^{3,19} It's believed that a low-grade parasite persistence is responsible for a silent and chronic progressive myocarditis. The association of immune injury, autonomic impairment and microvascular dysfunction of the heart, leads to a continuous and cumulative destruction of cardiomyocytes and fibrosis with dilation of cardiac chambers.^{3,37} Major disorders are associated to this picture: dilated cardiomyopathy with development of classic apical ventricular aneurysms and establishment of biventricular heart failure; thromboembolic events, Chagas disease constituting an independent risk factor for strokes in endemic countries;^{19,40} and arrhythmias, typically including sinus node dysfunction, right bundle-branch and left anterior fascicular block or serious and late manifestations like ventricular tachycardia or fibrillation and complete atrioventricular block.^{3,19,37,38} Multiple classification systems are used to assess the severity of

Chagas cardiomyopathy using ECG findings and evidence of cardiac heart failure as discriminating factors.^{37,41} Sudden death is the main cause of death by Chagas disease (two-thirds of deaths), heart failure and thromboembolism are second and third, respectively.⁴²

Digestive form develops only in 10-15% of the patients, affecting mainly the esophagus and distal colon, associated with destruction of enteric neurons.^{2,19,37} It's exclusive of Southern Cone countries, suggesting a specific role for certain parasite strains.^{19,37} It can ultimately lead to megaesophagus and megacolon. Esophageal dysmotility, achalasia, fecaloma and sigmoid volvulus, hence bowel obstruction can also occur.^{13,37} The development of megaesophagus and possibly megacolon increases the risk of carcinoma.¹⁹

Congenital infection is associated with a higher prevalence of premature birth, stillbirth, and low-birthweight babies.³³ Infection is symptomatic in 10-30% of infants, with mortality rates of 10% if not treated.⁴³ Common symptoms include hypotonicity, fever, anemia and hepatosplenomegaly.¹⁹ Severe presentations (myocarditis, meningoencephalitis, pneumonitis) are rare.³⁷

In **immunocompromised individuals** reactivation of Chagas chronic infection, with exacerbation of parasitemia and characteristic clinical manifestations, is described.¹⁹ In patients with AIDS, the central nervous system is typically involved. Meningoencephalitis and other space-occupying lesions are the most common manifestations of reactivation and can be confused with toxoplasmosis or other opportunistic infections HIV associated.³⁷ In transplanted patients receiving immunosuppressive drugs, reactivation has been associated with subcutaneous nodules and panniculitis.³⁷

Diagnostic Methods

Direct parasitologic methods are used during the **acute phase**. Since there's a high-grade parasitemia it's possible to observe blood trypomastigotes by microscopy of fresh preparations of anticoagulated blood or in the buffy coat.³⁷ Concentration methods like Strout or microhematocrit are sometimes used to increase sensitivity.²⁵

In the **chronic phase** diagnosis is based on indirect serologic methods to detect IgG antibodies against *Trypanosoma cruzi*. Most commonly used assays include ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), IFA (immunofluorescent antibody assay) and IHA (indirect hemagglutination assay).^{23,44}

Since there's no universal gold standard diagnostic technique, the sequential use of at least two serologic tests using different antigens or techniques is recommended.^{19,37,38} Serologic methods can only be used in infants after 9 months when there are no longer maternal antibodies in circulation.³⁷

Additionally, blood culture can demonstrate the presence of parasites after inoculation into an adequate medium; xenodiagnosis can detect parasites on triatomines' feces after they feed on blood from a suspected infected patient (directly or through a feeding device); this methodology requires potentially hazardous triatomine colonies and is being abandoned; both methodologies are very specific but yield low sensitivity.⁴⁵ Molecular techniques like PCR, not yet largely implemented due to the high variability of results between laboratories and its poor standardization, are being increasingly used to detect infections earlier with greater sensitivity and are important in clinical studies to evaluate the efficacy of antiparasitic drugs.^{19,38}

Approach and evaluation of a suspected Chagasic patient

To correctly identify, diagnose and treat suspected chagasic patients it's important to raise awareness of this global problem. Keeping in mind a few steps will help lower the number of misdiagnosis in endemic but specially in non-endemic countries (Figure1).^{19,37}

Insert here Figure1

Treatment

Antitrypanosomal therapy for Chagas disease still requires further improvement: since the 1970s only two options are available:⁴⁶ benznidazole and nifurtimox (Table1). Both drugs act on amastigote and trypomastigote forms and cure up to 75% of acute cases and almost 100% of congenital cases.⁴⁷ Nonetheless, they aren't widely available,¹³ have limited efficacy in chronic cases (<20%),²³ treatment's duration's long and important side effects are reported in up to 30% of the cases (Table1).⁴⁷ Parasitological cure criteria are controversial: some experts consider crucial reaching serologic negativity but frequently this is only achieved after many years/decades of follow-up.^{37,47}

Insert here Table1

Antitrypanosomal treatment is consensually indicated for acute, congenital or reactivated infections and in chronic phase patients under 18 years.¹⁴ Although there's no evidence of cure after treatment of chronically infected patients aged 19 to 50, some studies reported delay or prevention of cardiac disease progression, thus treatment is usually recommended.^{5,37} In patients over 50, careful and individualized decisions should be made, since drug toxicity is more

common.^{25,37} In advanced cardiomyopathy treatment isn't effective, therefore not recommended.³⁷ Research investment is mandatory to search for new drugs that can replace or be combined with the existent ones. Inhibitors of ergosterol like posaconazole have been studied and although recent trials show they're insufficiently effective alone, they might be useful in combination therapies.⁴⁷⁻⁴⁹

Cardiac and gastrointestinal manifestations of Chagas disease require further specific and specialized evaluation and treatment, which won't be discussed.

Global picture: what's been done? What should be improved?

American trypanosomiasis is a well-known disease in the endemic epidemiological setting. In the last 25 years, the knowledge and clinical experience gathered guided the development of successful strategies to control vectorial transmission and prevent transfusion associated infection.^{38,50} These included four international initiatives supported by Pan-American Health Organization²¹ (Image2) focusing on population education (emphasis in schools), periodic domestic spraying with residual insecticides (pyrethroids), better housing conditions, improvement of hygiene measures during food preparation, training of healthcare providers and blood donations' mandatory screening.^{21,26} Their results were undeniable: 7,7million infected cases in 2005 vs 17,4million between 1980 and 1985, with a reduction of annual deaths from 50.000 to 12.000.¹⁹ Additionally, blood bank-screening was successfully implemented in 20 out of 21 endemic countries and transmission by common vectors eliminated in some (Image2).^{21,26,39}

Meanwhile another problem emerged: Chagas disease started to be increasingly reported in non-endemic countries (North America, Europe, Australia, New Zealand, Japan).^{39,50,51}

This change in the traditional epidemiological paradigm was caused by international migratory flows.³ Although international mobility in the late 1880s to 1940s was mainly from Europe to America (driven by political repression and economic recession), the flow reversed in the 80s-90s when political agitation and development stagnation prevailed in Latin America.²² Latin Americans then moved to industrialized countries; the most common destination was the USA, followed by European countries, whose number of Latin American residents more than doubled since the 09/11/2001 attacks in the USA (which toughened migration policies); European Union foundation and extension and the long cultural ties between the new world and Europe were also strong contributors.^{16,39} In 2008 Latin Americans represented 15% of all European Union migrants. The majority was born in Brazil, Ecuador, Colombia and Bolivia and favored western European countries: Spain, Italy, UK and Portugal.¹² Spain was by far the preferred European

destination, chosen mostly by Spanish-speaking immigrants³⁹, with an estimated prevalence of 46000-86000 cases of Chagas disease.⁵²

The emergence of American trypanosomiasis in non-endemic areas poses important challenges. 1) it only affects a small fraction of the population (mainly immigrants and their descendants, but also those who traveled or lived in endemic regions); 2) usually this population has suboptimal access to health services (undocumented immigrants might not seek help out of fear or language difficulties); 3) it needs to be actively detected by health workers that are unprepared to do so (missing the opportunity to stop transmission).³⁹

Despite these difficulties, some non-endemic countries became progressively aware of this problem and are taking actions (Image2).⁵³ USA and Spain are the most involved and prepared. Strategies used in endemic regions should serve as a model for the non-endemic ones, where control of vertical and transfusion/transplantation transmission stands as a priority.

Insert here Image2

European initiatives, namely EuroTravNet (a travel medicine surveillance network) and WHO consultations⁵⁰ are raising awareness and demanding action. Portugal's involved through the "Instituto de Higiene e Medicina Tropical"(IHMT).⁵⁴ According to EuroTravNet we're in the third group of European non-endemic countries with higher estimated cases (Spain is the first; the second includes France, UK and Italy) and we have the highest proportion of migrants from endemic areas (mostly Brazilians).⁵⁵ Nonetheless, underdiagnosis exceeds 99%.⁵⁵ According to last census, circa 170.000 Latin Americans (only legal residents) live in Portugal (mostly Brazilians and Venezuelans: 139.703 and 25.157, respectively)⁵⁶. Considering Chagas disease prevalence in those countries⁵⁰ 1.717 immigrants should be infected but only eight cases were reported.^{25,50} Systemic screening of at-risk blood donors or pregnant women isn't performed in Portugal.⁵⁷ However IHTM and Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) laboratories perform diagnostic tests and drugs can be acquired through hospital pharmacies. Besides, Portugal provides relatively easy access to healthcare system for all immigrants.³⁹ Active detection of cases to better characterize the Portuguese situation and implementation of prevention measures are goals which haven't been met.⁵⁸ The alarmingly high underdiagnosis rate and our long cultural ties with Brazil are strong arguments urging action.

CONCLUSION

Trypanosoma cruzi is an old protozoan, identified by paleoparasitology⁵⁹ in Chinchorro mummies (7.000BC-1.500AD).¹⁹ It's been afflicting Latin Americans ever since mankind interfered with its sylvatic habitat. For decades Chagas disease was neglected, presumably confined within endemic countries' boundaries, home for its vectors. Even so it assumed huge proportion in those areas with a burden of disease greater than any other parasitic condition, leading to well-planned international efforts to stop it. These have successfully halted important vectorial routes of transmission and prevented transfusion associated transmission. However, some endemic foci have proven hard to eliminate (Gran Chaco region and Amazon Basin) emphasizing the need for continued surveillance and action.

But Chagas disease has left endemic countries along with Latin Americans migrants, spreading first to the USA and then globally. Uninformed and unprepared countries have been welcoming thousands of cases, mostly young, asymptomatic and unrecognizable actively working carriers.¹⁴ 20-30% of them will develop clinically relevant cardiac or gastrointestinal disease and some might transmit the infection through blood or organ donation before being diagnosed. Feminization of migration is observed,⁵⁰ which greatly increases the risk of congenital infection. American trypanosomiasis is now a health concern for countries, like Portugal, that have a close historical relationship with endemic areas. This globalization requires prioritization, through epidemiologic characterization, adequate screening programs, funding for new investigations and clinical trials, education and training of healthcare professionals.

REFERENCES

1. Chagas C. Nova tripanozomíase humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.g., n.s.p., agente etiológico de nova entidade mórbida no homem. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1:159-218.
2. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):5-13.
3. Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL, Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of C. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(9):767-76.
4. Hotez PJ, Dumonteil E, Woc-Colburn L, Serpa JA, Bezek S, Edwards MS, et al. Chagas disease: "The New HIV/AIDS of the Americas". *PLoS Negl Trop Dis*, 2012. 6, e1498 DOI: 10.1371/journal.pntd.0001498.
5. Montgomery SP, Starr MC, Cantey PT, Edwards MS, Meymandi SK. Neglected parasitic infections in the United States: Chagas disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):814-8.
6. Tarleton RL, Gurtler RE, Urbina JA, Ramsey J, Viotti R Chagas Disease and the London Declaration on Neglected Tropical Diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014. 8, e3219 DOI: 10.1371/journal.pntd.0003219.
7. Uniting to Combat Neglected Tropical Diseases. Delivering on promises and driving progress - Executive Summary. 2014 [Accessed 2015 January 15]. Available at <http://unitingtocombatntds.org/resource/uniting-combat-ntds-delivering-promises-and-driving-progress-executive-summary>.
8. Holmes P. Neglected tropical diseases in the post-2015 health agenda. *Lancet*. 2014;383(9931):1803.
9. Schmuñis G. Status of and cost of Chagas disease worldwide. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):283-4.
10. World Health Organization. A Human Rights-Based Approach to Neglected Tropical Diseases. 2009 [Accessed 2015 February 1]. Available at <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/human-rights/en/>.
11. Molyneux DH. Neglected tropical diseases-beyond the tipping point? *Lancet*. 2010;375:3-4.
12. Girolamo CD, Bodini C, Marta BL, Ciannameo A, Cacciatore F. Chagas disease at the crossroad of international migration and public health policies: why a national screening might not be enough. *Euro Surveill*. 2011. [Accessed 2015 January 5]. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19965..>
13. Bonney KM. Chagas disease in the 21st century: a public health success or an emerging threat? *Parasite*. 2014;21:11.
14. Perez-Molina JA, Perez-Ayala A, Parola P, Jackson Y, Odolini S, Lopez-Velez R. EuroTravNet: imported Chagas disease in nine European countries, 2008-2009. *Euro Surveill*. 2011. [Accessed 2015 January 5]. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19966>.
15. Lee BY, Bacon KM, Bottazzi ME, Hotez PJ. Global economic burden of Chagas disease: a computational simulation model. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):342-48.
16. Ramos JM, González-Alcaide G, Gascón J, Gutiérrez F. Mapping of Chagas disease research: analysis of publications in the period between 1940 and 2009. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:708-16.
17. Tanowitz HB, Weiss LM, Montgomery SP Chagas disease has now gone global. *PLoS Negl Trop Dis*, 2011. 5, e1136 DOI: 10.1371/journal.pntd.0001136.
18. Nagajyothi F, Machado FS, Burleigh BA, Jelicks LA, Scherer PE, Mukherjee S, et al. Mechanisms of *Trypanosoma cruzi* persistence in Chagas disease. *Cell Microbiol*. 2012;14(5):634-43.
19. Jr AR, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2013;375:1388-402.

20. Pereira KS, Schmidt FL, Guaraldo AMA, Franco RMB, Dias VL, Passos LAC. Chagas' Disease as a Foodborne Illness. *J Food Prot.* 2009;72:441-6.
21. Coura JR. Chagas disease: control, elimination and eradication. Is it possible? *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(8):962-7.
22. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):14-21.
23. Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45:286-296.
24. CDC.gov [homepage]. Parasites - American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease). Biology. Centers for Disease Control and Prevention [Accessed 2015 February 3]. Available at <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>.
25. Cortez J, Ramos E, Valente C, Seixas J, Vieira A. A Expressão Global da Doença de Chagas - Oportunidades Emergentes e impacto em Portugal. *Acta Med Port.* 2012;25:332-39.
26. World Health Organization. Weekly epidemiological record 6. 2010;90:33-40. [Accessed 2015 January 15]. Available at: <http://www.who.int/wer/2015/wer9006/en/>.
27. Herwaldt BL. Laboratory-Acquired Parasitic Infections from Accidental Exposures. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:659-88.
28. Gabrielli S, Girelli G, Vaia F, Santonicola M, Fakeri A, Cancrini G. Surveillance of Chagas disease among at-risk blood donors in Italy: preliminary results from Umberto I Polyclinic in Rome. *Blood Transfus.* 2013;11(4):558-62.
29. Castro E. Chagas' disease: lessons from routine donation testing. *Transfus Med.* 2009;19(1):16-23.
30. Garraud O, Andreu G, Elghouzzi MH, Laperche S, Lefrere JJ. Measures to prevent transfusion-associated protozoal infections in non-endemic countries. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5(2):110-2.
31. Guhl F, Lazdins-Helds JK. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. 2005. [Accessed 2015 February 2]. Available at: <http://www.who.int/tdr/publications/tdr-research-publications/reporte-enfermedad-chagas/en/>.
32. Kun H, Moore A, Mascola L, Steurer F, Lawrence G, Kubak B, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis.* 2009;48(11):1534-40.
33. Yadon ZE, Schmunis GA. Congenital Chagas Disease: Estimating the Potential Risk in the United States *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:927-33.
34. Rueda K, Trujillo JE, Carranza JC, Vallejo GA. Transmisión oral de *Trypanosoma cruzi*: una nueva situación epidemiológica de la enfermedad de Chagas en Colombia y otros países suramericanos. *Biomedica.* 2014;34:631-641.
35. Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral Transmission of Chagas Disease. *Clin Infect Dis.* 2012;54:845-52.
36. Le Loup G, Pialoux G, Lescure FX. Update in treatment of Chagas disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(5):428-34.
37. Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Jr AR, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and Treatment of Chagas disease in the United States. A systematic Review. *JAMA.* 2007;298:2171-81.
38. Lescure F-X, Le Loup G, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:556-70.
39. Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop.* 2010;115(1-2):22-7.
40. Murray DL, Burke A. Chagas disease often asymptomatic but can be life-threatening if untreated. *AAP news.* 2012;33:12.
41. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:7-29.
42. Jr AR, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas disease. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76:75-96.

43. Torrino F, Alonso-Vega F, Suarez E, Rodriguez P, Torrico M-C, Dramaix MI, et al. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and non-infected newborns in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004.
44. Otani MM, Vinelli E, Kirchoff LV, del Pozo A, Sands A, Vercauteren G, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion.* 2009;49(6):1076-82.
45. Bern C. Chagas disease: Natural history and diagnosis. Uptodate. 2014. [Accessed 2015 January 11]. Available at: http://www.uptodate.com/contents/chagas-disease-natural-history-and-diagnosis?source=search_result&search=chagas+disease+diagnosis&selectedTitle=1%7E63#H541206420
46. Fuentes BR, Maturana AM, de la Cruz MR. Eficacia de nifurtimox para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Chagas crónica. *Rev Chilena Infectol.* 29:82-6.
47. Apt W. Current and developing therapeutic agents in the treatment of Chagas disease. *Drug Des Devel Ther.* 2010:243.
48. Urbina JA. Recent Clinical Trials for the Etiological Treatment of Chronic Chagas Disease: Advances, Challenges and Perspectives. *J Eukaryot Microbiol.* 2015;62:149-56.
49. Molina I, i Prat JG, Salvador F, Treviño B, Sulleiro E, Serre N, et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. *N Engl J Med.* 2014;370:1899-908.
50. Control and prevention of Chagas disease in Europe. Report of a WHO Informal Consultation (jointly organized by WHO headquarters and the WHO Regional Office for Europe), Geneva, Switzerland 17–18 December 2009. 2010. [Accessed 2015 February 10]. Available at <http://apps.who.int/iris/handle/10665/95586>
51. Jackson Y, Pinto A, Pett S. Chagas disease in Australia and New Zealand: risks and needs for public health interventions. *Trop Med Int Health.* 2014;19(2):212-8.
52. Navarro M, Navaza B, Guionnet A, Lopez-Velez R Chagas disease in Spain: need for further public health measures. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012. 6, e1962 DOI: 10.1371/journal.pntd.0001962.
53. Requena-Méndez A, P A-V, Angheben A, P C, Gascón J, Muñoz J, et al. Health Policies to Control Chagas Disease Transmission in European Countries. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014. 8(10): e3245. doi:10.1371/journal.pntd.0003245.
54. Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical – Edição Comemorativa. Universidade Nova de Lisboa. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. 2012. Vol. 11,49-50; ISSN 0303-7762.
55. Basile L, Jansà JM, Carlier Y, Salamanca DD, Angheben A, Bartoloni A, et al. Working Group on Chagas Disease. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveill.* 2011. [Accessed 2015 February 2]. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19968>.
56. Censos.ine.pt [homepage]. XV recenseamento geral da população Censos 2011 Instituto Nacional de Estatística [Accessed 2015 February 27]. Available at http://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos2011_apresentacao.
57. Pereira BI, Nazareth C, Malcata L, Alves H, Fernández JR, Sargento C, et al. Infecções parasitárias transmitidas por transfusão de sangue Qual o Risco nos Países Não Endémicos? *Acta Med Port.* 2011;24:897-906.
58. Seixas J. Relatório do 1º Workshop sobre Doença de Chagas em Portugal. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Unidade de Ensino e Investigação em Clínica das Doenças Tropicais. 2010.
59. Araújo A, Jansen AM, Reinhard K, Ferreira LF. Paleoparasitology of Chagas disease - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104:9-16.
60. Fearon MA, Scalia V, Huang M, Dines I, Ndao M, Lagacé-Wiens P. A case of vertical transmission of Chagas disease contracted via blood transfusion in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2013;24:32-4.
61. Kitchen AD, Hewitt PE, Chiodini PL. The early implementation of *Trypanosoma cruzi* antibody screening of donors and donations within England: preempting a problem. *Transfusion.* 2012;52(9):1931-9.

62. Jackson Y, Chappuis F. Chagas disease in Switzerland: history and challenges. Euro Surveill. 2011; [Accessed 2015 February 20] Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19963>.
63. Angheben A, Anselmi M, Gobbi F, Marocco S, Monteiro G, Buonfrate D, et al. Chagas disease in Italy: breaking an epidemiological silence. Euro Surveill. 2011. [Accessed 2015 January 13]. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19969>.

SUBTITLES

IMAGE 1. Life cycle of *Trypanosoma cruzi*. Courtesy of DPDx, available in Public Health Image Library (PHIL), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>

TABLE 1. Antitrypanosomal treatment: benznidazole and nifurtimox (mechanisms of action, pharmacokinetics, dosage and duration, adverse effects, contraindications). Based on information found in the articles^{36,37,46,47}

FIGURE 1. Basic approach to a suspected chagasic patient. Based on information found in the articles^{19,37}

IMAGE 2. Global Picture of Chagas Disease. 4 important control and prevention initiatives were created by the Ministries of Health of Latin American countries and supported by PAHO/WHO: Southern Cone Initiative (red) in 1991 (including Argentina, Brazil, Chile, Paraguay and Uruguay); Andean Country Initiative (orange) in 1997 (Bolivia, Colombia, Ecuador, Peru and Venezuela); Central America and Mexico initiative (yellow) in 1998 (Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua and Panama) and Amazon Country Initiative (black dots) in 2004 (Bolivia, Brazil, Colombia, Guyana, French Guyana, Suriname, Venezuela)²¹. These initiatives have successfully eliminated transmission associated to frequent vectors in some countries, being also responsible for blood screening implementation at blood-banks in virtually every endemic country. Outside the endemic world, Chagas disease has been reported and associated to migratory flows. USA, followed by Spain and other European countries are the most affected. Western Pacific Region, mainly Australia and New Zealand and Japan have also been affected^{39,51}. The green colored countries are non-endemic countries which have begun to take action and implemented screening programs. USA: universal blood donor testing was implemented in 2006 and recommended by FDA (Food and Drug Administration) in 2007³⁹; Canada: at-risk blood donors screening was implemented in 2010 by the Canadian Blood Services and Hema Quebec⁶⁰; Spain: national screening of blood risk donors, systematic screening in all transplant donors, congenital infection screening is only done in three autonomous communities – Catalonia, Galicia and Valencia⁵²; France-Etablissement Français du Sang implemented at-risk donor screening⁵⁰; UK-since 1998 National Blood Services have been involved in detection and screening of at-risk donors, systematic screening is done in all transplant donors.^{53,61} Switzerland⁶² and Italy^{28,63} are light green since only some Italian Centres (in Florence, Verona and Rome) and Swiss cantons (Genève, Lausanne and Val-de-Aoste) perform blood screening.

IMAGE 1 Life cycle of *Trypanosoma cruzi*.

Trypanosomiasis, American (Chagas disease) (*Trypanosoma cruzi*)

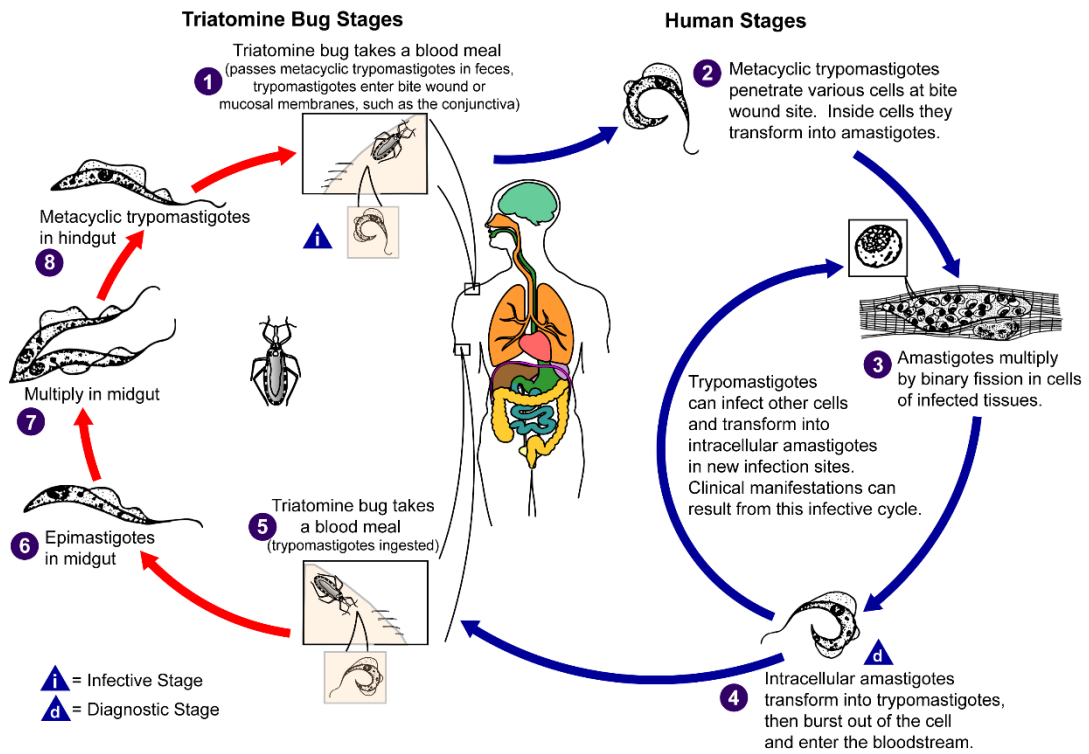


TABLE 1 Antitrypanosomal treatment: benznidazole and nifurtimox (mechanisms of action, pharmacokinetics, dosage and duration, adverse effects, contraindications).

	BENZNIDAZOLE		NIFURTIMOX	
MECHANISM OF ACTION	Inhibition of protein synthesis, disrupting macromolecule biosynthesis. Inhibition of respiratory chain. Interaction with parasite's DNA.		Eliminates the capacity of <i>T. cruzi</i> to detoxify free radicals (making it vulnerable to them). Leads to a higher oxygen consumption.	
PHARMACOKINETICS	Half-life of 12 hours Mostly renal elimination		Half-life of 3 hours Liver metabolism (CYP450) Mostly renal elimination	
DOSAGE & DURATION	<12years	5-7.5 mg/kg per day orally in 2 divided doses for 60 days	≤10 years	15-20 mg/kg per day orally in 3 or 4 divided doses for 90 days
	≥12years	5-7 mg/kg per day orally in 2 divided doses for 60 days	11-16 years	12.5 to 15 mg/kg per day orally in 3 or 4 divided doses for 90 days
			≥17 years	8-10 mg/kg per day orally in 3 or 4 divided doses for 90 days
ADVERSE EFFECTS (children have higher tolerance to both drugs)	Dermatologic: Photosensitization leading to rash and rarely exfoliative dermatitis, Stevens-Johnson syndrome Neurologic: peripheral neuropathy dose-dependent Hematologic: bone marrow suppression-leukopenia, thrombocytopenia, agranulocytosis Gastrointestinal: anorexia, weight loss, nausea and vomiting, abdominal discomfort Dissulfiram-like effects with alcohol			
CONTRAINDICATIONS	Pregnancy Advanced kidney or liver disease			

FIGURE 1 Basic approach to a suspected chagasic patient.

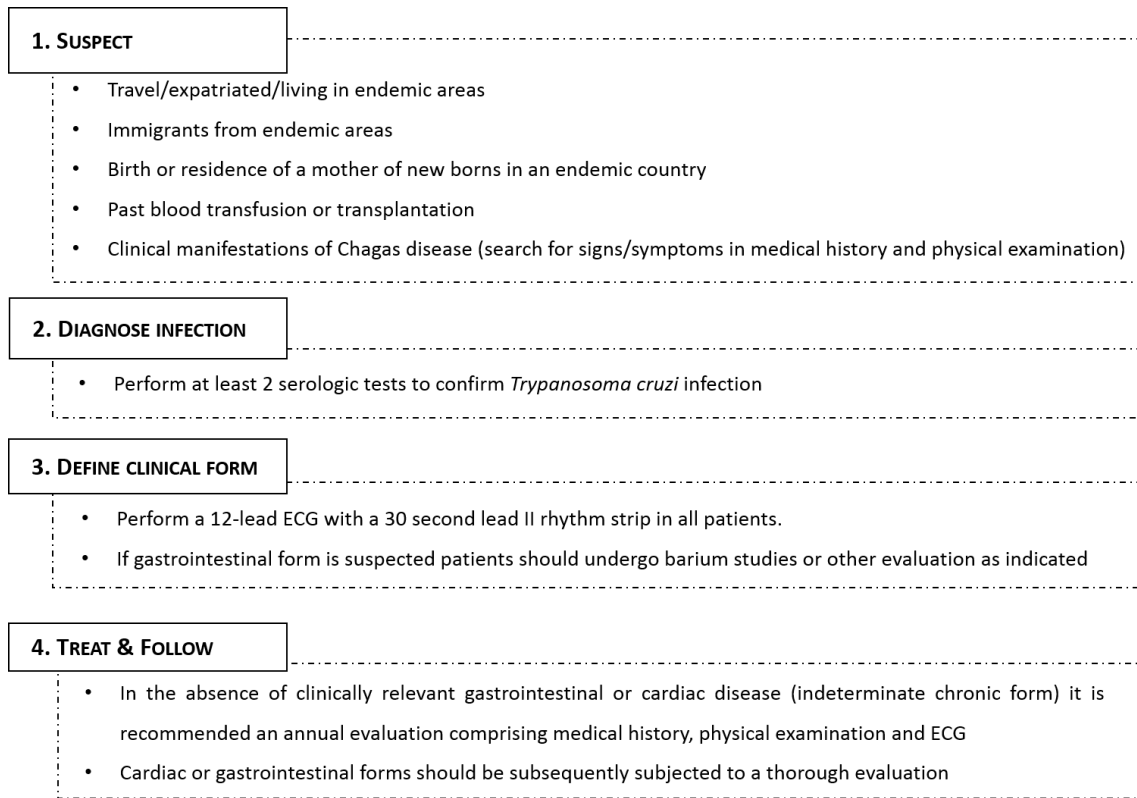
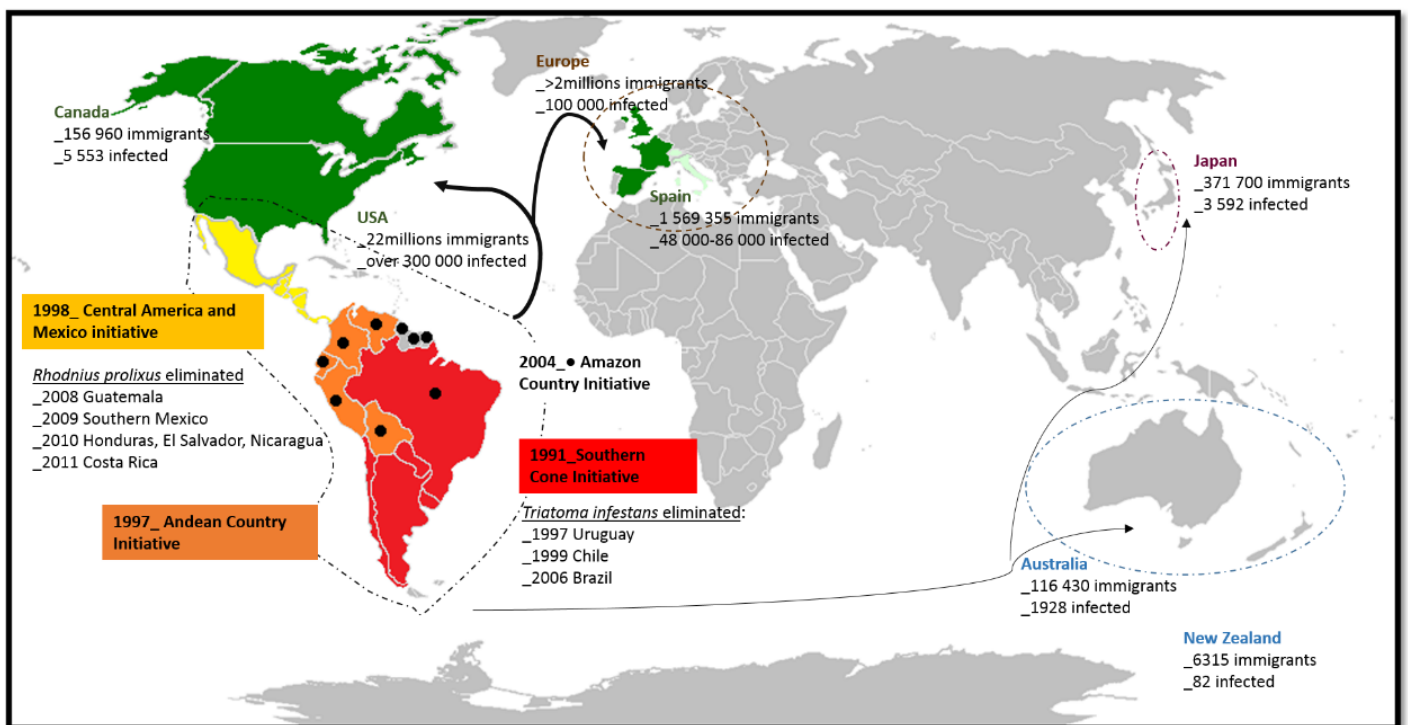


IMAGE 2 Global Picture of Chagas Disease



AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra Cândida Abreu, pela sua simpatia, compreensão, dedicação e disponibilidade, e pela orientação e incentivos imprescindíveis à realização deste trabalho.

Ao Professor Doutor Jorge Beirão Seixas, do Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, pela simpatia e disponibilidade demonstradas, pela leitura crítica do trabalho e pelas importantes sugestões efetuadas.

ANEXOS

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2014, 14 Novembro 2014

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 afetam 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.actamedicaportuguesa.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
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 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 mandatório 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 referencias 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). 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 sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

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>.