

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2020/2021

Ana Cláudia Ventura Correia

Desafios na abordagem diagnóstica de sépsis neonatal precoce

Challenges in the diagnostic approach of early-onset neonatal sepsis

Novembro, 2020

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Cláudia Ventura Correia

Desafios na abordagem diagnóstica de sépsis neonatal precoce
Challenges in the diagnostic approach of early-onset neonatal sepsis

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina Clínica - Neonatologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dra. Marta Cadima André Grilo

Trabalho efetuado sob a Coorientação de:

Professora Doutora Maria Inês Ferreira Agueda de Azevedo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

Novembro, 2020

FMUP

Eu, Ana Cláudia Ventura Correia, abaixo assinado, nº mecanográfico 200804412, 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, 07/11/2020.

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Cláudia Ventura Correia

NOME

Ana Cláudia Ventura Correia

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

200804412

up200804412@edu.med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina Clínica - Neonatologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Desafios na abordagem diagnóstica de sépsis neonatal precoce

ORIENTADOR

Dra.Marta Cadima André Grilo

COORIENTADOR (se aplicável)

Professora Doutora Maria Inês Ferreira Agueda de Azevedo

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA OBRA APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA OBRA (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 DESTA OBRA.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 07/11/2020.

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Cláudia Ventura Gomes

Desafios na abordagem diagnóstica de sépsis neonatal precoce

Challenges in the diagnostic approach of early-onset neonatal sepsis

Ana Correia¹, Marta Grilo², Maria Azevedo³

¹ Estudante da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

² Docente convidada da FMUP, Assistente Hospitalar de Pediatria no Serviço de Medicina Intensiva Pediátrica do Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria do Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

³ Docente convidada da FMUP, Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria do Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal

Correspondência:

Ana Cláudia Ventura Correia

Rua Manuel Pacheco Miranda, 29H, 3DTR

4200 – 804 Porto

Título breve para cabeçalho: “Desafios no diagnóstico de sépsis neonatal precoce”

Desafios na abordagem diagnóstica de sépsis neonatal precoce

Resumo

Introdução

A sépsis neonatal precoce é uma entidade desafiante, não só pelos dados epidemiológicos atuais e pelo contexto único do recém-nascido, mas, também, devido à inexistência de um teste diagnóstico ideal. A presente revisão da literatura tem como objetivo descrever as principais limitações no diagnóstico de sépsis neonatal precoce e as suas implicações.

Materiais e Métodos

Na pesquisa original foram selecionados 24 artigos da plataforma *Pubmed*. Foram introduzidas 2 referências não pesquisadas nessa base de dados e 17 artigos por referência cruzada.

Resultados

Verifica-se que a sintomatologia do recém-nascido é inespecífica e, frequentemente, pode estar ausente mesmo na presença de infecção. Relativamente aos fatores de risco, estes constituem um importante contributo para a suspeita de sépsis neonatal precoce. Por último, os parâmetros laboratoriais revelam sensibilidade e especificidade aquém das ideais, sendo mais úteis na exclusão do que na confirmação de sépsis. Não obstante, as hemoculturas permanecem o *gold standard*.

Discussão

A deteção da sépsis neonatal precoce necessita de um elevado índice de suspeição baseado na sintomatologia, fatores de risco e parâmetros laboratoriais. Deste modo, é imprescindível continuar o trabalho de investigação que tem sido desenvolvido ao longo dos últimos anos, numa perspetiva de melhoria contínua das ferramentas de diagnóstico empregues na deteção da sépsis neonatal precoce.

Conclusão

A identificação atempada desta entidade ainda constitui um enorme desafio para os especialistas, dadas as limitações inerentes à sintomatologia, fatores de risco e parâmetros laboratoriais apresentadas e discutidas na presente revisão da literatura.

Palavras-chave

Sépsis, Recém-nascido, Diagnóstico

Challenges in the diagnostic approach of early-onset neonatal sepsis

Abstract

Introduction

Early-onset neonatal sepsis is a challenging entity, not only due to current epidemiological data and the unique context of the newborn, but also due to the lack of an ideal diagnostic test. The present literature review aims to describe the main limitations in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis as well as its implications.

Materials and Methods

In the original research, 24 articles from Pubmed were selected. Another 2 references were introduced but were not searched in this platform. 17 articles were selected by cross-referencing.

Results

Newborn's symptoms are nonspecific and, often, may be absent even in the presence of infection. Regarding risk factors, these are an important contribution to the suspicion of early-onset neonatal sepsis. Finally, laboratory parameters reveal low sensitivity and specificity being more useful in the exclusion than in the confirmation of sepsis. Nevertheless, blood cultures remain the gold standard.

Discussion

The detection of early-onset neonatal sepsis requires a high index of suspicion based on symptoms, risk factors and laboratory parameters. Thus, it is essential to continue the research work that has been developed over the past years in a perspective of continuous improvement of the diagnostic tools used in the detection of early-onset neonatal sepsis.

Conclusion

Timely identification of this entity is a huge challenge for specialists, given the limitations inherent to the symptoms, risk factors and laboratory parameters presented and discussed in this literature review.

Key-words

Sepsis; Newborn; Diagnosis

Introdução

A sépsis neonatal é uma infecção sistêmica que ocorre até aos 28 dias de vida e subdivide-se em duas entidades distintas: sépsis neonatal precoce e sépsis neonatal tardia. Vários autores, referem que a sépsis neonatal precoce se pode manifestar nos primeiros 7 dias de vida enquanto outros, apenas consideram as 72 horas iniciais.¹⁻³

As bactérias colonizadoras do trato urogenital materno são os principais agentes patogénicos, sobretudo por transmissão vertical, e o principal agente, em recém-nascidos de termo, permanece o *Streptococcus* beta hemolítico do grupo B (SGB) apesar da introdução da profilaxia antibiótica intraparto ter diminuído a incidência de sépsis precoce por este agente em cerca de 50-80%.⁴⁻⁶ No caso de recém-nascidos pré-termo e de muito baixo peso, a infeção é, maioritariamente, causada pela *Escherichia coli*.⁶ No total, as infeções por SGB e por *E. coli* superam os 70% de casos de sépsis neonatal precoce.^{3,7}

Não obstante o declínio na incidência desta entidade nas últimas duas décadas, esta mantém-se responsável por uma elevada mortalidade e morbilidade.⁸ Cerca de 60% dos recém-nascidos de termo, com sépsis precoce, necessitam de internamento numa unidade de cuidados intensivos.⁴ Verifica-se, ainda, um aumento da incidência de sépsis precoce inversamente proporcional à idade gestacional ao nascimento.⁹ O mesmo se verifica para a taxa de mortalidade.¹⁰ A título de exemplo, a incidência de sépsis precoce em recém-nascidos às 37 ou mais semanas é de 0.5 casos por 1000 recém-nascidos podendo atingir os 20 casos por 1000 recém-nascidos antes das 29 semanas de idade gestacional.⁹ A incidência global situa-se nos 0.8 casos por 1000 recém-nascidos já a taxa de mortalidade, em recém-nascidos às 35 ou mais semanas, ronda os 2-3% e em pré-termo de muito baixo peso pode atingir os 16%.^{2,4,8}

Múltiplos fatores inerentes à imaturidade imunológica do recém-nascido contribuem para um risco infeccioso aumentado, bem como para os dados supracitados. Destaca-se, desde já, o número limitado de imunoglobulinas e o défice na ativação dos fatores do complemento que levam a uma diminuição da eficiência da opsonização e da fagocitose.¹¹

A sépsis neonatal precoce é uma entidade desafiante, não só pelos dados epidemiológicos atuais e pelo contexto único do recém-nascido mas, também, devido à complexidade do seu diagnóstico. De facto, diagnosticar sépsis neonatal precoce requer uma avaliação de fatores de risco perinatais e testes laboratoriais com sérias limitações.¹² Em acréscimo, a apresentação sintomática é muitas vezes inespecífica e subtil envolvendo sinais e sintomas comuns a outras patologias como letargia e dificuldade respiratória.^{1,13} A apresentação assintomática não exclui completamente a

infecção, o que resulta no rastreio de sépsis precoce em recém-nascidos assintomáticos na presença de fatores de risco.^{12,14,15} Deste modo, é necessário um elevado índice de suspeição para efetivar o diagnóstico.

Em Portugal, o Consenso Clínico “Procedimento no recém-nascido com risco infeccioso”¹² recomenda que, perante um recém-nascido com sinais e sintomas de sépsis, se efetue uma avaliação completa com hemocultura, hemograma, doseamento da proteína C reativa (PCR), se inicie antibioterapia e, em caso de estabilidade clínica, se realize uma punção lombar. Neonatos assintomáticos, mas com fatores de risco, necessitam de uma observação mínima de 48 horas e, dependendo do risco, uma avaliação diagnóstica limitada com hemocultura, hemograma, doseamento da PCR e antibioterapia.¹²

Recentemente, a Academia Americana de Pediatria juntamente com o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) atualizaram os dados epidemiológicos, recomendações de avaliação e tratamento para neonatos em risco de doença por SGB.

Apesar dos esforços, a inexistência de um teste diagnóstico ideal justifica aprofundar o conhecimento das atuais ferramentas empregues no diagnóstico de sépsis neonatal precoce. Desta forma, poderão ser evitadas situações como o uso excessivo de antibioterapia no período neonatal.¹⁶

A presente revisão da literatura tem como objetivo descrever as principais limitações no diagnóstico de sépsis neonatal precoce e as suas implicações.

Materiais e Métodos

A presente revisão bibliográfica foi elaborada através da pesquisa de artigos científicos, publicados entre 2000 e 2020, na base de dados *Pubmed*.

As *queries* introduzidas foram: “newborn[Mesh] AND sepsis[Mesh] AND early-onset” e “streptococcus group b[Mesh] AND maternal colonization” tendo sido encontrados 1324 artigos, avaliados pela leitura do título/resumo dos mesmos. Foram selecionados 24 artigos. A última pesquisa foi realizada a 7 de novembro de 2020.

Dada a sua relevância, foram também incluídas mais 2 referências não pesquisadas na base de dados supracitada e 17 artigos por referência cruzada. A bibliografia final contabiliza 43 referências.

Resultados

Sintomatologia Clínica

As manifestações clínicas de sépsis neonatal precoce são, frequentemente, inespecíficas.¹⁷ Segundo o estudo de coorte retrospectivo de *Li et al.*¹⁸, dificuldade respiratória (39.13%), icterícia (70.19%), hipoglicemia (12.42%), hipertensão pulmonar (14.19%) e asfixia perinatal (22.98%) são as mais comuns. Contudo, outros sinais como taquicardia/bradicardia, hipotensão, perfusão sanguínea inadequada, instabilidade térmica, irritabilidade, letargia, hipotonia, convulsões, vômitos, intolerância alimentar, apneia, cianose e taquipneia também se podem verificar.¹⁷ Em acréscimo à inespecificidade clínica, 1% dos recém-nascidos com infecção podem ser assintomáticos no período pós-natal imediato¹⁹ e só depois desenvolver sinais num período variável de tempo^{3,16}, a maioria entre as 12-24 horas.^{19,20} No estudo transversal de *Nanduri et al.*²¹, 94.7% dos casos de sépsis neonatal precoce são detetados até às 48 horas pós-parto.

Fatores de risco

Atualmente, reconhecem-se vários fatores de risco destacando-se a idade gestacional, a infecção intra-amniótica, a duração da rotura das membranas, a colonização materna por SGB, a adequação da administração de profilaxia antibiótica intraparto, a apresentação clínica do recém-nascido e a sua evolução nas primeiras 12-24 horas.^{3,8,12} No caso de gestações múltiplas, segundo as guidelines NICE, são considerados *red flags* a suspeita/infecção confirmada de um dos recém-nascidos e é recomendado o tratamento da progenitora com antibioterapia parentérica quando suspeita/infecção bacteriana confirmada durante o parto ou nas 24 horas prévias ou pós-parto.²²

Relativamente à colonização materna por SGB, sabe-se que é um pré-requisito para sépsis neonatal precoce causada por SGB.³ A revisão sistemática com meta-análise de *Russell et al.*²³ mostra que a prevalência global da colonização por SGB em grávidas se situa nos 18% (IC95%=17%-19%), com variações na distribuição geográfica entre os 11-35%. Em 98% dos casos, os serotipos mais encontrados foram o I, II, III, IV e V. Em 25% (IC95%=23%-28%), os resultados foram positivos para o serotipo III, causador de doença invasiva. Verifica-se também que o serotipo predominante varia de acordo com a região geográfica.²³ Cerca de 50% das mulheres colonizadas transmitem a bactéria ao recém-nascido, sendo que, a infecção por SGB totaliza perto de 45% de todos os casos de sépsis neonatal precoce em recém-nascidos de termo confirmados por hemocultura, enquanto que, nos muito baixo peso a percentagem se situa nos 25%.^{6,24,25} Nos casos de deteção de bacteriúria durante a gravidez, o risco de colonização materna por SGB durante o parto está aumentado.²⁶ Com a implementação da profilaxia antibiótica intraparto e do rastreio universal de grávidas portadoras de

SGB verificou-se um decréscimo na sépsis neonatal precoce por esta bactéria.²⁵ Outra revisão sistemática com meta-análise de *Russell et al.*²⁷ mostra que à medida que a profilaxia intraparto aumenta, o risco de sépsis neonatal precoce por SGB diminui linearmente. Salienta-se que as medidas preventivas supracitadas não resultaram num aumento dos casos de sépsis por *E. coli* e que mulheres colonizadas por SGB têm maior risco de parto pré-termo.^{6,28}

A prematuridade é considerada um fator de risco para sépsis precoce com elevado impacto, sendo que, recém-nascidos pré-termo têm um risco superior àqueles nascidos após as 37 semanas de gestação. Por um lado, porque necessitam de mais cuidados em regime intensivo responsáveis pela invasão das mucosas e por outro, devido ao desenvolvimento incompleto do sistema imunitário.^{3,11} De facto, a transferência transplacentária de quantidades significativas de IgG ocorre, maioritariamente, após as 32 semanas de gestação e a ativação das vias do complemento encontra-se deficitária resultando numa suscetibilidade superior à infeção.¹¹

Relativamente à corioamnionite, esta tem sido utilizada para identificar recém-nascidos com risco de sépsis precoce. Recentemente, o ACOG optou pela terminologia infeção intra-amniótica em detrimento do termo corioamnionite.²⁵ Na prática clínica pode manifestar-se por febre materna >38°C (ou uma única medição ≥39°C) e um ou mais dos seguintes: leucocitose materna, drenagem uterina purulenta ou taquicardia fetal. Apesar da existência de um diagnóstico definitivo de corioamnionite, essa informação raramente está disponível no momento do parto de termo/pré-termo tardio.²⁹ Esta entidade pode causar morte fetal nos segundo e terceiro trimestres de gravidez e induzir partos pré-termo e rutura prolongada de membranas em 25% dos casos, particularmente em idades gestacionais inferiores.^{9,30} O consenso clínico “*Procedimento no recém-nascido com risco infeccioso*”¹² refere que um recém-nascido assintomático de mãe com corioamnionite deve realizar uma avaliação diagnóstica limitada com hemoculturas e antibioterapia ao nascimento e hemograma com contagem de plaquetas e doseamento da proteína C reativa (PCR) entre as 8-12 horas de vida. Segundo o ACOG, a antibioterapia intraparto deve ser administrada em casos de confirmação/suspeita de infeção intra-amniótica e considerada na presença de febre materna >38°C sem causa identificável.²⁵ *Wortham et al.*³¹ mostra que a maioria dos recém-nascidos de mães com corioamnionite tem sintomas nas primeiras 6 horas de vida, contudo, cerca de 13% são, inicialmente, assintomáticos. Os autores referem que no contexto de corioamnionite, a profilaxia antibiótica intraparto pode mascarar os sintomas de infeção nos neonatos com mães que receberam antibióticos durante a gestação. De referir que em *Wortham et al.*³¹, a *E. coli* foi a bactéria mais frequentemente encontrada, facto relacionado com o maior número de prematuros registados, nomeadamente com menos de 34 semanas de gestação.³¹

Parâmetros Laboratoriais

Designa-se por rastreio séptico o diagnóstico de sépsis neonatal precoce.¹² A utilização de vários exames prende-se com o facto de ainda não existir um exame diagnóstico com elevada sensibilidade e especificidade.³

A hemocultura permanece o *gold standard* no diagnóstico de sépsis neonatal precoce.⁸ Segundo o consenso que vigora em Portugal¹², a hemocultura deve ser realizada em recém-nascidos com sinais e sintomas de sépsis; em assintomáticos de mães com infeção intra-amniótica ou com infeção bacteriana sistémica ou irmão gêmeo com sépsis precoce; em assintomáticos pré-termo espontâneo com qualquer outro fator de risco; em assintomáticos de termo com alterações hematológicas. Contudo, segundo *Fjalstad et al.*³² a incidência de sépsis precoce confirmada por hemoculturas positivas é baixa, na ordem dos 0,4-0,8 por 1000 neonatos. Consequentemente, entre 6-16 vezes mais neonatos recebem antibioterapia com hemoculturas negativas. O elevado número de hemoculturas negativas pode ter como explicação a existência de níveis baixos de bacteriemia, um volume da amostra de sangue do recém-nascido inadequado ou a utilização de antibióticos antes e durante o parto.^{32,33} Contudo, os sistemas de hemocultura mais recentes incorporam meios de cultura específicos que contêm agentes neutralizadores de β -lactâmicos e gentamicina e permitem detetar com segurança níveis de bacteriemia entre 1-10 UFC/ml quando um mínimo de 1 ml de sangue é inoculado.^{8,34} *Yaacobi et al.*³⁵ corrobora o valor de sangue anterior, preferencialmente dividido por dois meios de cultura: um anaeróbio e outro aeróbio. A colheita deve priorizar uma veia periférica, porém, pode ser usada a artéria umbilical ou o cordão umbilical através de punção venosa com agulha. Deve, no entanto, evitar-se a veia umbilical dado o maior risco de contaminação.¹² Alguns autores referem que os resultados das hemoculturas são obtidos passadas 48-72 horas³⁶ enquanto outros evidenciam que 98% dos agentes patogénicos positiva em 24 horas.³⁷

Na presença de neonatos sintomáticos ou assintomáticos, com fatores de risco para sépsis precoce, é frequente requisitar-se um hemograma com contagem de leucócitos totais e o seu diferencial após 6-12 horas do nascimento.³⁸ Os achados mais encontrados registam-se ao nível dos índices de neutrófilos: contagem total de neutrófilos, contagem de neutrófilos imaturos e relação neutrófilos imaturos/total de neutrófilos (NI/NT). Estudos consideram que a neutropenia está mais associada a sépsis do que neutrofilia. Contudo, as definições de neutropenia variam de acordo com a idade gestacional, o tipo de parto (recém-nascidos de parto por cesariana têm contagens de neutrófilos inferiores às do parto eutócico), o local de colheita da amostra (valores inferiores de neutrófilos no sangue arterial) e a altitude (valores de neutrófilos inversamente relacionados com a altitude).^{16,38} O mesmo acontece na presença de leucopenia e do aumento de neutrófilos imaturos.^{16,39}

Contudo, verifica-se que o valor preditivo positivo (VPP) destas alterações, para o diagnóstico de sépsis precoce, é baixo e que estas têm mais utilidade na exclusão da infeção.¹⁶ *Hornik et al.*³⁹ constataram que para valores de leucócitos $<5000/\text{mm}^3$ e $<1000/\text{mm}^3$ a especificidade aumentava porém, a sensibilidade permanecia baixa. Em acréscimo, 60% dos neonatos com hemoculturas positivas apresentava valores de leucócitos normais.³⁹ De entre os supracitados, o rácio NI/NT é o índice com maior sensibilidade, todavia, pode ser influenciado por situações de depleção da medula óssea, erros na contagem de neutrófilos imaturos e pode estar elevado em 25-50% de neonatos sem infeção.¹⁶ *Hornik et al.*³⁹ refere que, quando todos os parâmetros analisados no estudo (contagem de plaquetas e leucócitos, contagem absoluta de neutrófilos e rácio NI/NT) têm valores normais no mesmo dia, apenas 0,6% dos pacientes são positivos nas hemoculturas. Constata-se, ainda, que a contagem de plaquetas é pouco útil na avaliação de sépsis neonatal precoce. *Newman et al.*³⁸ mostram que os valores de plaquetas não diferem significativamente em infetados/ não infetados, independentemente da idade. *Hornik et al.*³⁹ mostra que a trombocitopenia tem uma *odd* de infeção ligeiramente aumentada e corrobora outros estudos que demonstram baixa sensibilidade e VPP.

Relativamente aos marcadores inflamatórios, os mais investigados são a proteína C reativa e a procalcitonina.¹⁶ As concentrações destes biomarcadores são afetadas pelo peso ao nascimento e idade gestacional. Por cada aumento de 100g, as concentrações de procalcitonina e PCR diminuem entre 2.2%-2.4% enquanto que, por cada semana gestacional, as concentrações de procalcitonina e PCR diminuem 11.4% e 6%, respetivamente.⁴⁰ O doseamento da PCR é simples, rápido, custo-efetivo e amplamente disponível, contudo, perante um estímulo inflamatório, as suas concentrações só começam a aumentar após 6-8 horas atingindo o pico às 24 horas.¹⁶ No estudo de coorte prospetivo de *Altunhan et al.*⁴¹, a sensibilidade da determinação da PCR ao nascimento é baixa (valor meta-analítico=44.5%; IC95%=33.59%-56.77%), aumentando (valor meta-analítico=76.4%; IC95%=68.18%-85.28%) se doseada passadas 24 horas. O VPP da PCR às 24h situa-se nos 79.75%, valor justificável pela existência de condições não infecciosas, no período perinatal, que despoletam uma reação inflamatória com consequente subida dos valores da PCR.^{33,41} Outro fator a ter em conta é o aumento fisiológico da PCR, nas primeiras 48 horas de vida, em neonatos de termo saudáveis. Todavia, este incremento é menos pronunciado nos pré-termo saudáveis.³³ Deste modo, perante a baixa sensibilidade da PCR, alguns autores sugerem que seja usada em combinação com outro biomarcador, nomeadamente a procalcitonina.⁴² Este precursor é mais sensível que a PCR (valor meta-analítico=83.3%; IC95%=76.28%-90.08%) quando doseado às 24 horas.⁴¹ A revisão sistemática com meta-análise de *Ruan et al.*⁴² mostra que quando combinadas, a sensibilidade aumenta (valor meta-analítico=91%; IC95%=84%-95%), podendo auxiliar na confirmação e exclusão de sépsis. Em resposta à infeção, a procalcitonina começa a elevar-se 2-4 horas depois, atinge um *plateau* passadas 6-8 horas

e volta aos valores basais depois de 24 horas. À semelhança da PCR, também se verifica um aumento fisiológico até às 24h em ambos recém-nascidos a termo e pré-termo. Os VPN da procalcitonina e da PCR são 88.57% e 81.62%, respetivamente.⁴¹ Estudos mostram que a procalcitonina tem um VPN mais elevado para infeções mais graves e que após antibioterapia apropriada, diminui rapidamente. Ao contrário da PCR, infeções bacterianas locais, infeções víricas graves e outras reações inflamatórias não infecciosas, parecem não afetar ou afetar apenas subtilmente a procalcitonina.⁴²

A punção lombar (PL) também acarreta limitações. Segundo *Schrag et al.*⁶, o diagnóstico de meningite foi estabelecido em 4.2% dos casos de sépsis neonatal precoce, metade dos quais com recurso a cultura do líquido cefalorraquidiano. Outros autores referem que, em 30% dos casos de sépsis precoce confirmados por hemocultura, se confirma a presença de meningite bacteriana, porém, em 15% dos casos de meningite, as culturas de sangue são negativas.⁴³ Em *Nanduri et al.*²¹, registaram-se 9.5% de casos de meningite. Em acréscimo, a PL só deve ser realizada se a condição clínica do recém-nascido o permitir e se não atrasar o início da antibioterapia.⁸ As análises ao líquido cefalorraquidiano sugerem particularidades. Os valores de leucócitos são influenciados pela idade gestacional ao nascimento sendo que após as 34 semanas de gestação, um recém-nascido com meningite evidencia maior concentração de leucócitos do que um nascido antes das 34 semanas. Atrasos na leitura dos resultados superiores a 2 horas dificultam a interpretação dos valores, visto que, as concentrações de glicose e leucócitos diminuem significativamente. Em recém-nascidos de termo com meningite, as concentrações de proteínas são superiores enquanto que as de glicose são inferiores quando comparados com pré-termo.¹⁶

Discussão

Os estudos envolvidos nesta revisão são unânimes quando classificam a sépsis neonatal precoce como uma entidade clínica potencialmente fatal, sobretudo entre os recém-nascidos pré-termo e de muito baixo peso. Apesar dos avanços científicos nas áreas da Obstetrícia e da Neonatologia, ainda não existe um teste diagnóstico ideal para a sua deteção.

As divergências entre autores são notórias na sua definição temporal, fazendo variar a seleção da população em estudo, visto que, alguns consideram um período até 7 dias^{7,10,21} enquanto que outros, consideram no máximo 72 horas.^{15,18,31,42} Este facto tem implicações a vários níveis, nomeadamente, no estudo de *Li et al.*¹⁸ que mostra as manifestações clínicas mais comuns na sépsis neonatal precoce (até 72 horas) e na sépsis neonatal tardia (após 72 horas). De acordo com os resultados de *Li et al.*¹⁸, se no estudo fosse definida sépsis precoce até aos 7 dias, a sintomatologia mais comumente observada seria alterada. Este facto pode revelar-se importante na avaliação inicial do recém-nascido, nomeadamente no estudo de *Escobar et al.*²⁰ que define uma estratégia de estratificação de risco baseada na clínica do recém-nascido e em fatores de risco maternos. Contudo, os autores são concordantes quanto à inespecificidade das manifestações clínicas e quanto à existência de recém-nascidos assintomáticos infetados.¹⁹ De acordo com os resultados de *Escobar et al.*¹⁹, o rastreio, tratamento e elaboração de protocolos não devem ter por base, unicamente, a ausência de sintomatologia ao nascimento. Um exemplo disso surge no estudo de *Wortham et al.*³¹, onde se identificaram 13% de neonatos assintomáticos (alguns até 72 horas) de mães com corioamnionite e hemoculturas positivas para sépsis precoce. De sublinhar que, os autores consideram necessário aprofundar a investigação científica para definir a prevalência da corioamnionite, de modo a aumentar a precisão do diagnóstico de sépsis precoce.

A definição da maioria dos fatores de risco e a necessidade de uma avaliação dos mesmos é consensual entre os autores.

A importância da avaliação dos fatores de risco prende-se, não só com o diagnóstico de sépsis precoce, mas também, com a administração de antibioterapia. Em assintomáticos, a decisão de iniciar antibioterapia foca-se em fatores de risco e/ou parâmetros laboratoriais que poderão estar na base de tratamentos e internamentos desnecessários, no aumento da exposição a antibióticos e na interferência na relação entre o recém-nascido e a progenitora.¹⁷

Quanto aos exames laboratoriais, a hemocultura permanece o *gold standard*. A sensibilidade e especificidade da hemocultura depende do agente infeccioso, características da colheita e dos métodos de análise. Os meios de cultura mais recentes permitem reduzir a influência do grau de

bacteriemia e da administração prévia de antibioterapia. Contudo, é necessária a colheita de, no mínimo, 1ml de sangue. Com receio de provocar anemia no neonato, ainda se colhem volumes inferiores, o que pode falsear os resultados.³⁵ Relativamente ao hemograma, os achados encontrados revelam um VPP baixo, concluindo que este é mais útil na exclusão de sépsis.⁴² Também a contagem de plaquetas revela baixa sensibilidade e VPP. Quanto aos marcadores inflamatórios, uma PCR alterada é indicadora de inflamação aguda, mas pode não indicar, necessariamente, infeção. O seu VPP e sensibilidade são baixos, contudo, o VPN é elevado. Particularidades como a hora do seu doseamento e o seu aumento fisiológico devem ser tidos em conta. Um cenário semelhante é demonstrado para a procalcitonina, contudo com algumas diferenças. Ruan et al.⁴² constata que a combinação da PCR com a procalcitonina aumenta a precisão do diagnóstico de sépsis precoce, em contraste com o doseamento em separado dos marcadores. Contudo, os autores consideram necessários mais estudos para confirmar os achados. Por último, existe consenso em protelar a punção lombar nos casos de instabilidade clínica e caso esta implique atrasar a administração de antibióticos.⁸

Perante estes dados, torna-se imprescindível continuar o trabalho de investigação que tem sido desenvolvido ao longo dos últimos anos, numa perspectiva de melhoria contínua das ferramentas de diagnóstico empregues na deteção da sépsis neonatal precoce.

O diagnóstico oportuno de sépsis neonatal precoce é fulcral para prevenir complicações graves e ameaçadoras à vida. Contudo, a identificação atempada desta entidade ainda constitui um enorme desafio para os especialistas, dadas as limitações inerentes à sintomatologia, fatores de risco e parâmetros laboratoriais apresentadas e discutidas na presente revisão da literatura.

Referências

1. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21-47
2. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, Filaninno A, De Giorgi E, Schetinni F, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(4):265-273
3. Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Risk assessment in neonatal early onset sepsis. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):408-415
4. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Meurs KPV, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817-826
5. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(4):201-213
6. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20162013
7. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics.* 2001;108(5):1094-1098
8. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20182894
9. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at ≤ 34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20182896
10. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet.* 2004;363(9405):292-294
11. Strunk T, Currie A, Richmond P, Simmer K, Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(1):25-31
12. Rogrigues, P, Pereira A, Ameida A, Ferreira M, Silva N, Neto MT. Procedimento no recém-nascido com risco infeccioso. 2014. *Sociedade Portuguesa de Neonatologia*
13. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, Turner MA, Hoogen AVD, Bliss JM, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res.* 2020;88(1):14-26

14. Singh M, Gray CP. Neonatal Sepsis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020
15. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155-e1163
16. Polin RA; Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-1015
17. van Herk W, Stocker M, van Rossum AM. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016;72 Suppl:S77-S82
18. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14686
19. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000;106(2 Pt 1):256-263
20. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30-36
21. Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset and Late-Onset Group B Streptococcal Disease in the United States, 2006 to 2015: Multistate Laboratory and Population-Based Surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3):224-233
22. Nice.org.uk [homepage na Internet]. Antibiotics for early-onset neonatal infection. NICE clinical guideline 149. [consultado 2020 Agosto 24]. Disponível em: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/early-onset-neonatal-infection>
23. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):e51-e72
24. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937-941
25. Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, et al. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S100-S111
26. Pérez-Moreno MO, Picó-Plana E, Grande-Armas J, Centelles-Serrano MJ, Arasa-Subero M, Colomé-Ochoa N, et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for

- maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol.* 2017;66(4):454-460
27. Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE, et al. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease With Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S152-S159
 28. Bianchi-Jassir F, Seale AC, Kohli-Lynch M, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, et al. Preterm Birth Associated With Group B Streptococcus Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S133-S142
 29. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20191881
 30. Goldenberg RL, McClure EM, Saleem S, Reddy UM. Infection-related stillbirths. *Lancet.* 2010;375(9724):1482-1490
 31. Wortham JM, Hansen NI, Schrag SJ, Hale E, Meurs KV, Sánchez PJ, et al. Chorioamnionitis and Culture-Confirmed, Early-Onset Neonatal Infections. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20152323
 32. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(1):1-6
 33. Klingenberg C, Kornelisse RF, Buonocore G, Maier RF, Stocker M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis - At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front Pediatr.* 2018;6:285
 34. Dunne WM Jr, Case LK, Isgriggs L, Lublin DM. In-house validation of the BACTEC 9240 blood culture system for detection of bacterial contamination in platelet concentrates. *Transfusion.* 2005;45(7):1138-1142
 35. Yaacobi N, Bar-Meir M, Shchors I, Bromiker R. A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(4):351-354
 36. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics.* 2005;116(3):595-602
 37. Huggard D, Powell J, Kirkham C, Power L, O'Connell NH, Philip RK. Time to positivity (TTP) of neonatal blood cultures: a trend analysis over a decade from Ireland [published online ahead of print, 2019 Jul 30]. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-7
 38. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics.* 2010;126(5):903-909

39. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Jr Benjamin DK, Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(8):799-802
40. Chiesa C, Natale F, Pascone R, Osborn JF, Pacifico L, Bonci E, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period. *Clin Chim Acta.* 2011; 12;412(11-12):1053-9
41. Altunhan H, Annagür A, Örs R, Mehmetoğlu I. Procalcitonin measurement at 24 hours of age may be helpful in the prompt diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Int J Infect Dis.* 2011;15(12):e854-8
42. Ruan L, Chen GY, Liu Z, Zhao Y, Xu G, Li S, et al. The combination of procalcitonin and C-reactive protein or presepsin alone improves the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care.* 2018;22(1):316
43. Srinivasan L, Harris MC, Shah SS. Lumbar puncture in the neonate: challenges in decision making and interpretation. *Semin Perinatol.* 2012;36(6):445-453

Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA

Please rate the quality of the narrative review article in question, using categories 0–2 on the following scale. For each aspect of quality, please choose the option which best fits your evaluation, using categories 0 and 2 freely to imply general low and high quality. These are not intended to imply the worst or best imaginable quality.

1) Justification of the article's importance for the readership

- The importance is not justified. _____ 0
 The importance is alluded to, but not explicitly justified. _____ 1
 The importance is explicitly justified. _____ 2

2

2) Statement of concrete aims or formulation of questions

- No aims or questions are formulated. _____ 0
 Aims are formulated generally but not concretely or in terms of clear questions. _____ 1
 One or more concrete aims or questions are formulated. _____ 2

2

3) Description of the literature search

- The search strategy is not presented. _____ 0
 The literature search is described briefly. _____ 1
 The literature search is described in detail, including search terms and inclusion criteria. _____ 2

2

4) Referencing

- Key statements are not supported by references. _____ 0
 The referencing of key statements is inconsistent. _____ 1
 Key statements are supported by references. _____ 2

2

5) Scientific reasoning

(e.g., incorporation of appropriate evidence, such as RCTs in clinical medicine)

- The article's point is not based on appropriate arguments. _____ 0
 Appropriate evidence is introduced selectively. _____ 1
 Appropriate evidence is generally present. _____ 2

2

6) Appropriate presentation of data

(e.g., absolute vs relative risk; effect sizes without confidence intervals)

- Data are presented inadequately. _____ 0
 Data are often not presented in the most appropriate way. _____ 1
 Relevant outcome data are generally presented appropriately. _____ 2

2

Sumscore

12

- 1) Página 2: “Apesar dos esforços, a inexistência de um teste diagnóstico ideal justifica aprofundar o conhecimento das atuais ferramentas empregues no diagnóstico de sépsis

neonatal precoce. Desta forma, poderão ser evitadas situações como o uso excessivo de antibioterapia no período neonatal.¹⁶”

- 2) Página 2: “A presente revisão da literatura tem como objetivo descrever as principais limitações no diagnóstico de sépsis neonatal precoce e as suas implicações.”
- 3) Página 3: “A presente revisão bibliográfica foi elaborada através da pesquisa de artigos científicos, publicados entre 2000 e 2020, na base de dados *Pubmed*. As *queries* introduzidas foram: “newborn[Mesh] AND sepsis[Mesh] AND early-onset” e “streptococcus group b[Mesh] AND maternal colonization” tendo sido encontrados 1324 artigos, avaliados pela leitura do título/resumo dos mesmos. Foram selecionados 24 artigos. A última pesquisa foi realizada a 7 de novembro de 2020. Dada a sua relevância, foram também incluídas mais 2 referências não pesquisadas na base de dados supracitada e 17 artigos por referência cruzada. A bibliografia final contabiliza 43 referências.”
- 4) Página 1: “A sépsis neonatal é uma infecção sistémica que ocorre até aos 28 dias de vida e subdivide-se em duas entidades distintas: sépsis neonatal precoce e sépsis neonatal tardia. Vários autores, referem que a sépsis neonatal precoce se pode manifestar nos primeiros 7 dias de vida enquanto que outros, apenas consideram as 72 horas iniciais.¹⁻³”
- 5) Página 4: “Segundo o estudo de corte retrospectivo de *Li et al.*¹⁸, dificuldade respiratória (39,13%), icterícia (70,19%), hipoglicemia (12,42%), hipertensão pulmonar (14,19%) e asfixia perinatal (22,98%) são as mais comuns.”; Página 4: “No estudo transversal de *Nanduri et al.*²¹, 94,7% dos casos de sépsis neonatal precoce são detetados até às 48 horas pós-parto.”; Página 5: “Outra revisão sistemática com meta-análise de *Russell et al.*²⁷ mostra que à medida que a profilaxia intraparto aumenta, o risco de sépsis neonatal precoce por SGB diminui linearmente.”
- 6) Página 4: “A revisão sistemática com meta-análise de *Russell et al.*²⁶ mostra que a prevalência global da colonização por SGB em grávidas se situa nos 18% (IC95%=17%-19%), com variações na distribuição geográfica entre os 11-35%. Em 98% dos casos, os serotipos mais encontrados foram o I, II, III, IV e V. Em 25% (IC95%=23%-28%), os resultados foram positivos para o serotipo III, causador de doença invasiva.”; Página 7: No estudo de corte prospetivo de *Altunhan et al.*⁴¹, a sensibilidade da determinação da PCR ao nascimento é baixa (valor meta-analítico=44.5%; IC95%=33.59%-56.77%), aumentando (valor meta-analítico=76.4%; IC95%=68.18%-85.28%) se doseada passadas 24 horas.”; Página 7: “A revisão sistemática com meta-análise de *Ruan et al.*⁴² mostra que quando combinadas, a sensibilidade aumenta (valor meta-analítico=91%; IC95%=84%-95%), podendo auxiliar na confirmação e exclusão de sépsis.”.



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

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 Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 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* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

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 carregamento na plataforma electrónica 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 (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

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 no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- 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, Conclusão, 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 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, 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, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo “Agradecimentos”.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências 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. 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.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

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: pági-

nas.

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>.