

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Mara João Sarmento da Costa

Infeção do Sistema Nervoso Central por *Cryptococcus neoformans*/

Cryptococcus neoformans Infection of the Central Nervous System

março, 2017

FMUP

U.PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mara João Sarmento da Costa

Infeção do Sistema Nervoso Central por *Cryptococcus neoformans*/
Cryptococcus neoformans Infection of the Central Nervous System

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Mestre João Miguel Nuak

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2017

FMUP

Eu, Mara João Sarmiento da Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 201107928, 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, 17/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Mara João Sarmiento da Costa

NOME

Mara João Sarmiento da Costa

NÚMERO DE ESTUDANTE

201107428

DATA DE CONCLUSÃO

17/03/2017

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Infeciologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Infeção do Sistema Nervoso Central por *Cryptococcus neoformans*

ORIENTADOR

Doutor João Miguel Nuak

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

| | |
|---|-------------------------------------|
| É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO 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 TRABALHO (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 TRABALHO. | <input type="checkbox"/> |

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 17/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação: Mara João Sarmiento da Costa

À minha família e ao meu namorado.

Infeção do Sistema Nervoso Central por *Cryptococcus neoformans*

***Cryptococcus neoformans* Infection of the Central Nervous System**

Mara Costa¹, João Nuak²

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

2 Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital São João, Porto, Portugal

Resumo

Introdução: A infecção do SNC por *Cryptococcus neoformans* é uma infecção fúngica oportunista potencialmente fatal que afeta doentes com defeito na função dos linfócitos T, sendo particularmente comum em doentes com VIH.

Materiais e Métodos: Efetuámos uma análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de infecção por *Cryptococcus neoformans*, internados de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2015.

Resultados: A infecção por *Cryptococcus neoformans* foi diagnosticada em 134 doentes, entre 18 e 79 anos, 115 homens. Infecção por VIH em 123 doentes (91,8%) com risco toxicodependência em 52,1%. As medianas de linfócitos T CD4⁺ e RNA VIH foram 33/mm³ e 135000 cópias/mL, respetivamente. Onze sem infecção VIH. Apresentavam cefaleias 62,7%, 53% febre, 35,1% vômitos e 22,4% alteração do estado de consciência. No LCR, 41,8% tinham exame direto com tinta da china positivo; 65,7% com antígeno e cultura positiva em 50,7%. A antigenemia foi positiva em 63,4% e a hemocultura em 30,6%. As TC e RMN cerebrais documentaram alterações sugestivas de atingimento do SNC em 16 (15,1%) e 4 (10%) doentes, respetivamente. Doze doentes faleceram (9,0%).

Discussão: A epidemiologia, clínica e estudo analítico dos doentes estudados são equiparáveis aos dados na literatura. Nenhum achado é altamente sensível para o diagnóstico. A pressão de abertura aumentada à punção lombar é um achado frequente considerado de mau prognóstico, cuja medição é essencial na prática clínica.

Conclusão: Esta infecção continua a ser uma causa importante de morbi-mortalidade não limitada a doentes imunodeprimidos. O seu diagnóstico pode constituir um desafio.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*; Criptococose; Meningite criptocócica; VIH

Abstract

Introduction: The *Cryptococcus neoformans* infection of the CNS is a potentially fatal, opportunistic fungal infection that affects patients with defected T lymphocytes, being particularly common in HIV-positive patients.

Methods and Material: This is a retrospective analysis of the clinical information of patients with the diagnosis of infection by *Cryptococcus neoformans*, admitted between January 2005 and December 2015.

Results: *Cryptococcus neoformans* infection of the CNS was diagnosed in 134 patients, between 18 and 79, 115 men. There were 123 patients (91,8%) HIV-positive, the risk was drug abuse in 52,1%. The median counts of CD4⁺ T lymphocytes and HIV ARN were 33/mm³ and 135000 copies/mL, respectively. Eleven were HIV-negative. Patients presented with headache in 62,7%, fever in 53%, vomiting in 35,1% and altered mental status in 22,4%. In the CSF, 41,8% had positive direct exam with India ink, 65,7% had antigen and 50,7% positive culture. Antigen in the blood was positive in 63,4% and blood culture in 30,6%. Brain CT and MRI documented suggestive abnormalities of CNS attainment in 16 (15,1%) and 4 (10%) patients, respectively. Twelve patients died (9,0%).

Discussion: The epidemiology, clinical and analytical study of the patients studied is comparable to the data in the literature. None of the findings is highly sensitive to the diagnosis. The increased opening pressure to the lumbar puncture is a frequent finding considered marker of poor prognosis, being essential its measurement in clinical practice.

Conclusion: This infection remains a major cause of morbimortality not limited to immunosuppressed patients. Its diagnosis can be challenging.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; Cryptococcosis; Cryptococcal meningitis; HIV

Índice

| | |
|--|----|
| Abreviaturas e siglas | 5 |
| Introdução | 6 |
| Métodos..... | 7 |
| Desenho de estudo..... | 7 |
| Recolha de dados..... | 7 |
| Análise estatística..... | 7 |
| Resultados | 8 |
| Doentes com infeção VIH..... | 9 |
| Doentes sem infeção VIH | 10 |
| Apresentação clínica | 10 |
| Pesquisa de antígeno sérico e hemoculturas | 11 |
| Estudo imagiológico..... | 12 |
| Tratamento antifúngico e evolução | 12 |
| Resultados: Análise estatística | 12 |
| Sexo masculino <i>versus</i> sexo feminino | 12 |
| Internamento em 2006-2010 <i>versus</i> 2011-2015..... | 13 |
| VIH positivo <i>versus</i> VIH negativo..... | 14 |
| Exames auxiliares de diagnóstico | 15 |
| Doentes com TARV <i>versus</i> sem TARV | 16 |
| Óbito..... | 17 |
| Discussão..... | 18 |
| Conclusão | 21 |
| Referências..... | 22 |
| ANEXOS..... | 26 |
| 1 – Parecer da Comissão de Ética | 26 |
| 2 – Normas de Publicação segundo a Acta Médica Portuguesa..... | 26 |

Abreviaturas e siglas

CD – *Cluster of Differentiation*

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

RMN – Ressonância Magnética

RNA – Ácido Ribonucleico

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC – Sistema Nervoso Central

TC – Tomografia Computorizada

TARV – Terapêutica Antirretrovírica

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

O *Cryptococcus neoformans* é um fungo ubiquitário encontrado em solo contaminado com dejetos de aves, principalmente pombos. A inalação de esporos pode levar a uma infecção pulmonar primária, geralmente assintomática, que dependendo da imunidade do hospedeiro e da virulência do organismo, é eliminada, contida em granulomas em fase latente, ou disseminada.^[1-3] Quando se verifica um defeito na função dos linfócitos T a doença dissemina, tal como quando há doença maligna, medicação imunossupressora, doença auto-imune, sarcoidose ou infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).^[4-7] A infecção por VIH é a causa da imunodepressão subjacente em 70 a 80% dos casos.^[8]

A infecção criptocócica do sistema nervoso central (SNC) constitui a manifestação clínica com maior potencial de mortalidade apesar de ser apenas o segundo local mais provável de infecção.^[9]

O *Cryptococcus neoformans* surgiu como importante agente de infecção oportunista nos anos 80 com o crescimento da epidemia do VIH, ocorrendo em 5 a 10% dos doentes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Já nos anos 90, as taxas de infecção diminuíram graças ao tratamento antirretrovírico (TARV).^[1, 10-12]

No entanto, atualmente, a infecção criptocócica do SNC mantém-se como uma das principais infecções oportunistas nos países em desenvolvimento podendo atingir mortalidades na ordem dos 65% na África subsariana, o que equivale a 600 000 mortes por ano em doentes com infecção VIH.^[13-15] Consideram-se como principais fatores para uma mortalidade tão elevada, o custo elevado e o acesso limitado ao tratamento farmacológico dirigido.^[16, 17]

Comparativamente, a mortalidade nos países desenvolvidos pode atingir os 20%. Na Europa e na América do Norte, a infecção do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* afeta até 10% dos doentes com infecção VIH e é a primeira doença definidora de SIDA em 40%.^[10, 11, 18-20]

Em Portugal, a criptococose extra-pulmonar, entre 2005 e 2014, foi a doença definidora de SIDA em 5% dos doentes e a toxicodependência foi o fator de risco mais frequente.^[21] O objetivo deste trabalho é obter uma melhor descrição da população com infecção do SNC por *Cryptococcus neoformans* num hospital de referência do norte de Portugal.

Métodos

Desenho de estudo

Este é um estudo retrospectivo, observacional e não controlado que inclui doentes internados no Serviço de Doenças Infeciosas do Hospital São João de 1 de Janeiro de 2005 a 31 de Dezembro de 2015. Selecionámos todos os doentes com diagnóstico de admissão ou da alta de meningite criptocócica ou criptococemia, registados nos livros de internamento do Serviço. A amostra corresponde ao total da população em estudo.

Recolha de dados

Recolhemos os seguintes dados dos livros de internamento: identificação do doente; data de admissão; proveniência; diagnóstico; data de alta; destino. Posteriormente consultámos todos os processos clínicos informáticos e em papel, relativo ao ano de 2005, dos doentes da amostra com extração de informação quanto a: antecedentes de criptococose; manifestações clínicas; dados relativos à punção lombar (pressão de abertura medida ou descrita, número de células, contagem diferencial de células, glicose, proteínas, exame direto com tinta da china, antigénio criptocócico, exame cultural micológico); hemocultura; antigenemia criptocócica; relatório da tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RMN) cerebrais; dados relativos à infeção por VIH (número de linfócitos T CD4⁺, contagem de ácido ribonucleico (RNA) de VIH, TARV, risco); causa da imunossupressão em doentes não VIH e medicação realizada; tratamento (fármacos e duração); desfecho clínico.

Análise estatística

A análise dos dados foi feita com recurso ao Software IBM SPSS Statistics 24.0®. Os valores médios apresentados correspondem à mediana. Nenhuma das variáveis contínuas avaliadas apresenta distribuição normal após análise com o teste Kolmogorov-Smirnov. O valor de p foi atribuído com base no teste Pearson Chi-Square.

Resultados

De 1 de Janeiro de 2005 a 31 de Dezembro de 2015, foram internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital São João 134 doentes com o diagnóstico de infeção por *Cryptococcus neoformans*, sendo que destes, 115 (85,8%) eram do sexo masculino. Cento e vinte e três (91,8%) doentes eram portadores da infeção por VIH. Em 11 casos (8,2%) a causa da imunodepressão não foi a infeção por VIH, 2 destes (1,5%) não tinham imunodepressão conhecida. Cinquenta e sete (42,5%) tinham internamento prévio por infeção por *Cryptococcus neoformans*.

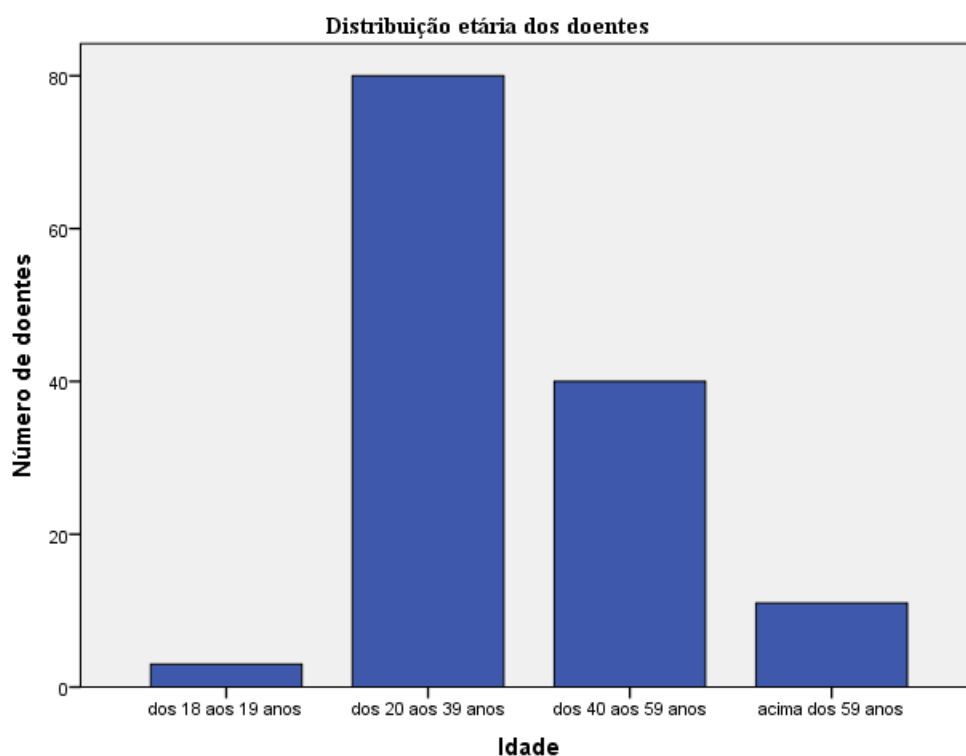


Gráfico 1: Distribuição etária dos doentes.

A idade variou entre os 18 e 79 anos, sendo o número médio de anos de idade ao internamento 37. Foram relatados 3 casos (2,2%) entre os 18 e os 20 anos de idade, 80 doentes (59,7%) apresentavam idade entre os 20 e os 39 anos, 40 (29,9%) entre os 40 e os 59 e 11 (8,2%) acima dos 59.

O número médio de dias de internamento foi 22, com variação de 2 a 148 dias de internamento.

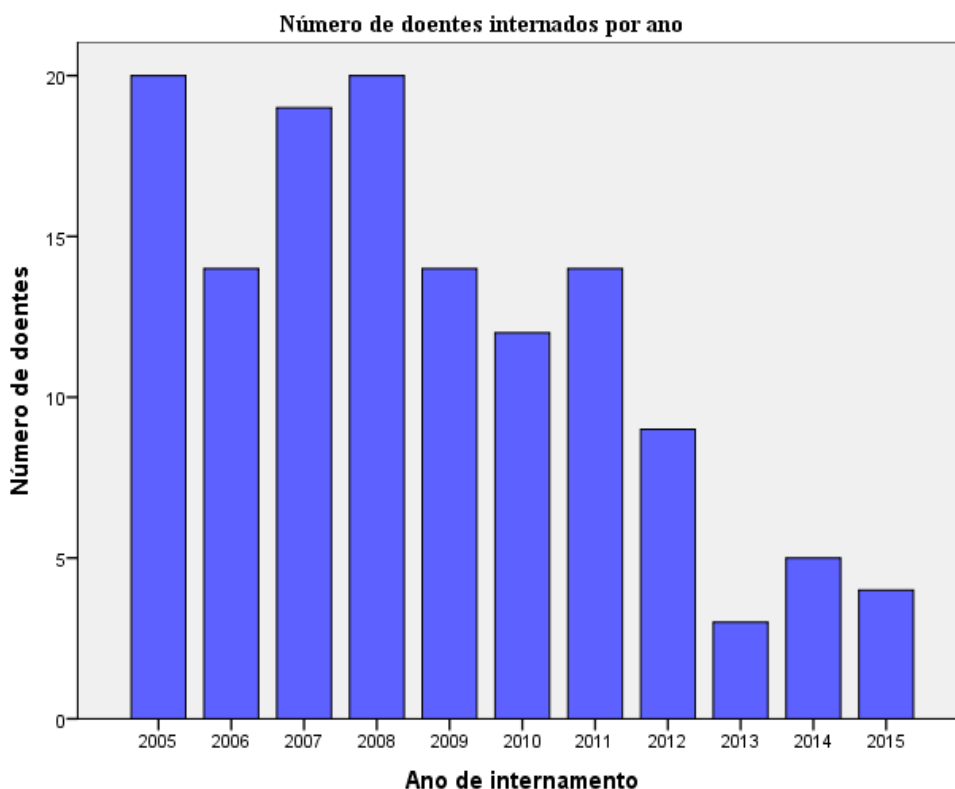


Gráfico 2: Distribuição dos doentes por ano de internamento.

Em 2005 e em 2008 foram internados 20 doentes (14,9%). Já em 2013, 2014 e 2015 o número de internamentos é consideravelmente mais baixo, respetivamente, 3, 5 e 4 internamentos.

Doentes com infeção VIH

Cento e vinte e três doentes (91,8%) tinham infeção por VIH, sendo que em 7 (5,7%) o diagnóstico foi inaugural.

O risco foi toxicodependência em 62 doentes (52,1%) e sexual em 56 (47%). Um doente é descrito como tendo risco transfusional.

Quarenta e nove doentes (40%) encontravam-se sob TARV. A contagem de linfócitos T CD4⁺ teve como valor médio 33/mm³ e variou entre 1 e 419/mm³. Documentámos valores inferiores a 50/mm³ em 76 doentes (56,7%) e inferiores a 200/mm³ em 114 doentes (85,1%).

O valor médio de RNA VIH foi de 135.000 cópias/mL, tendo sido 8.220.000 cópias/mL o valor mais alto registado. Foi indetetável ou <50 cópias/mL em 9 doentes (6,7%) e <100 cópias/mL em 8,4%.

Doentes sem infeção VIH

Registámos 11 casos com outro tipo de imunodepressão. Destes, dois eram transplantados renais (um deles sob prednisolona, tacrolimus e micofenolato mofetil e o outro sob ciclosporina e prednisolona); um com colite ulcerosa sob adalimumab; um com sarcoidose sob corticoterapia e recidiva da infeção por *Cryptococcus neoformans*; um doente com lúpus eritematoso sistémico sob prednisolona e micofenolato mofetil; um com imunodeficiência primária por hipogamaglobulinemia/Síndrome de Hiper-IgM tipo 1; um com Síndrome de Goodpasture sob azatioprina e prednisolona e um doente a fazer pulsos de dexametasona por mieloma múltiplo.

Em 2 doentes não havia imunodepressão conhecida: um com hepatite C crónica e outro com insuficiência cardíaca e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), sem corticoterapia conhecida.

Apresentação clínica

Em relação ao total de doentes, 84 (62,7%) apresentavam cefaleias à admissão, 71 (53%) apresentavam febre, 47 (35,1%) vómitos e 30 (22,4%) alteração do estado de consciência.

Cento e quatro doentes (77,6%) apresentavam envolvimento do sistema nervoso central (baseado na positividade de pelo menos um dos seguintes: exame direto com tinta da china, exame cultural micológico ou antigénio do LCR). Oitenta e três doentes tinham concomitantemente envolvimento central e criptococemia (antigenemia e/ou hemocultura positivas). Dezasseis doentes tinham apenas envolvimento central e 9 tinham apenas criptococemia.

Dentro dos doentes com envolvimento central, foram relatados 4 doentes com isolamento de *Cryptococcus neoformans* a nível pulmonar (no lavado bronco-alveolar, no líquido pleural ou por biópsia pulmonar com evidência de estruturas características de *Cryptococcus*). Identificámos: 3 doentes com exame cultural micológico positivo da urina; 2 com isolamento do patogénio em exame cultural do exsudado ou do raspado de lesão cutânea e 1 com envolvimento hepático com biópsia hepática sugestiva. É de realçar que 1 doente apresentava *Cryptococcus neoformans* nos seguintes sistemas: SNC, pulmonar, ganglionar (identificado por biópsia de gânglio axilar), cutâneo e criptococemia. Um doente apresentou criptococemia, envolvimento pulmonar e da medula óssea. Um doente apresentou envolvimento pulmonar sem envolvimento

central, tal como 1 doente com envolvimento urinário, 1 a nível cutâneo e 1 a nível hepático.

Punção lombar e estudo analítico do Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

Em 12 doentes não há informação relativa à punção lombar.

A pressão de abertura na punção lombar não foi medida em 97 doentes (72,4%). No entanto, nos 37 doentes em que foi realizada medição (>20 cmH₂O) ou houve relato de aumento aparente, 28 tinham pressão de abertura aumentada (75,7% dos casos em que houve medição).

Em relação aos achados no LCR, o número médio de células foi de 30 e o seu valor variou entre 0 e 2200 células. Em 61,9% dos doentes havia mais de 20 células no LCR.

Em 79,1% dos doentes não foi relatada a predominância do tipo de células, sendo que quando esta foi feita, em 82,1% foi linfocítica. O valor médio da glicose no LCR foi de 0,45g/L e variou entre 0,01 e 1,28 g/L. A glicose no LCR foi menor que 0,75g/L em 116 doentes (95,1% dos casos em que esta foi relatada). As proteínas tiveram como valor médio 0,63g/L, tendo variado entre 0,02 e 6,93 g/L. Foram documentados valores acima de 0,15g/L em 102 doentes (83,6%). O exame direto com tinta da china foi positivo em 56 doentes (41,8%) e negativo em 54 (40,3%). Em 24 doentes (17,9%) não foi realizado este exame ou foi relatado como inconclusivo.

A pesquisa de antigénio no LCR foi positiva em 88 doentes (65,7%), negativa em 21 (15,7%) e não foi pedida em 25 (18,7%). A cultura foi positiva para *Cryptococcus neoformans* em 68 doentes (50,7%), negativa em 55 (41,0%) e não foi pedida em 11 (8,2%). Em 1 doente a cultura foi positiva para outra estirpe de *Cryptococcus* (*Cryptococcus spp., not neoformans yeast*), sendo que este doente foi submetido a igual tratamento farmacológico e teve uma evolução clínica favorável.

Pesquisa de antigénio sérico e hemoculturas

No sangue, a pesquisa de antigénio foi positiva em 85 doentes (63,4%), negativa em 10 (7,5%) e não foi realizada em 39 (29,1%). A hemocultura foi realizada em 120 doentes, tendo sido positiva para *Cryptococcus neoformans* em 41 (30,6%).

Estudo imagiológico

Em relação aos exames de imagem, 106 doentes (79,1%) realizaram TC cerebral. Em 45 doentes (42,5%) não foram relatadas alterações e em igual número foram relatadas alterações inespecíficas (nas quais foram incluídas: atrofia cerebral, alargamento ventricular, alargamento dos sulcos e edema corticosubcortical). Em 16 (15,1%) foram encontradas alterações sugestivas de atingimento do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* (descrição sugestiva de criptococoma e/ou hidrocefalia).

A RMN cerebral foi realizada em 30% dos doentes (40). Vinte e três (57,5%) tinham alterações inespecíficas e 13 (32,5%) apresentavam alterações sugestivas, tendo sido relatados 2 casos com pseudocistos gelatinosos. Apenas 4 doentes (10%) não mostravam alterações na RMN cerebral.

Em 36 doentes ambos os exames complementares foram realizados.

Encontrámos associação estatisticamente significativa entre os resultados de ambos os exames imagiológicos ($p = 0,014$).

Tratamento antifúngico e evolução

Em 9 doentes não há informação relativa ao tratamento anti-fúngico de indução e em 7 este não foi realizado. Cinquenta e um doentes (38,1%) foram submetidos a anfotericina B em associação com flucitosina, 39 (29,1%) fizeram anfotericina B isoladamente e 15 (11,2%) fluconazol. Nove doentes (6,7%) fizeram a associação anfotericina B e fluconazol, sendo que 4 (3%) fizeram anfotericina B, flucitosina e fluconazol. O número médio de dias de tratamento foi 15.

O tratamento de manutenção com fluconazol foi realizado em 102 doentes (76,1%) e com anfotericina B em 3 (2,2%). Este tratamento não foi realizado em 23 (17,2%) e não há informação disponível em 6 (4,5%).

Doze doentes faleceram (9,0%), 6 (4,5%) foram transferidos para outro hospital e em 7 (5,2%) houve abandono ou saída do internamento contra o parecer médico.

Resultados: Análise estatística

Sexo masculino versus sexo feminino

No presente estudo, foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a idade e o sexo: 68,4% das mulheres tinham idade entre os 20 e os 39 versus

58,3% dos homens, enquanto apenas 3 mulheres (15,8%) tinham idade entre os 40 e os 59 *versus* 37 (32,2%) dos homens ($p=0,032$). Encontrámos associação entre cefaleias e o sexo ($p=0,016$), sendo este achado clínico menos frequente nas mulheres (68,1% nos homens *versus* 38,9% nas mulheres). O envolvimento central é menos frequente no sexo feminino (47,4% das doentes do sexo feminino *versus* envolvimento central em 82,6% dos doentes do sexo masculino, $p=0,001$). O risco sexual é o predominante no sexo feminino (13 em 18 doentes), sendo que o risco toxicod dependência mais evidente no sexo masculino (57,9% *versus* 17,7% nas mulheres, $p=0,002$).

Internamento em 2006-2010 *versus* 2011-2015

| Características | Internamentos | Internamentos | valor de p |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------|
| | 2006-2010 (n = 79) | 2011-2015 (n = 35) | |
| Sexo masculino | 67 (84,8%) | 29 (82,9%) | 0,792 |
| Infeção prévia por <i>Cryptococcus</i> | 36 (46,2%) | 12 (34,3%) | 0,238 |
| Apresentação clínica | | | |
| Cefaleias | 50 (64,9%) | 18 (52,9%) | 0,232 |
| Febre | 44 (57,9%) | 15 (44,1%) | 0,181 |
| Vómitos | 30 (39,5%) | 7 (20,6%) | 0,053 |
| Alteração do estado de consciência | 15 (19,7%) | 10 (28,6%) | 0,301 |
| Envolvimento orgânico | | | |
| Central | 58 (73,4%) | 27 (77,1%) | 0,674 |
| Criptococemia | 58 (77,3%) | 27 (81,8%) | 0,600 |
| Cutâneo | 0 (0%) | 3 (8,2%) | 0,008 |
| Infeção VIH positiva | 76 (96,2%) | 27 (77,1%) | 0,001 |
| Risco toxicod dependência | 41 (56,2%) | 10 (37,0%) | 0,030 |
| Contagem de linfócitos T CD4⁺ | | | |
| <50/mm ³ | 47 (59,5%) | 18 (51,4%) | 0,039 |
| entre 50 e 200/mm ³ | 24 (30,4%) | 7 (20,0%) | |
| acima de 200/mm ³ | 8 (10,1%) | 10 (28,6%) | |
| RNA VIH < 100 cópias | 5 (6,4%) | 2 (6%) | 0,733 |

Tabela 1: Comparação entre doentes internados no período 2006 a 2010 *versus* 2011 a 2015. As percentagens são relativas à coluna. Valor de p atribuído pelo teste Pearson Chi-Square.

Relativamente à comparação entre os internamentos nos anos de 2006 a 2010 e de 2011 a 2015, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no envolvimento cutâneo por *Cryptococcus neoformans*. Os 3 casos relatados verificaram-se de 2011 a 2015, tendo 2 deles infecção do SNC concomitante.

A maioria (96,2%) dos doentes de 2006 a 2010 apresentava infecção por VIH *versus* 77,1% dos doentes entre 2011 e 2015. O risco toxicod dependência é mais predominante nos doentes VIH internados entre 2006 e 2010 *versus* os doentes internados no 2º intervalo considerado. Em relação à contagem de linfócitos T CD4⁺, é mais prevalente a contagem acima dos 200/mm³ em doentes cujo internamento foi depois de 2011 (p=0,039). No entanto, não se verificou uma associação semelhante para RNA VIH.

VIH positivo *versus* VIH negativo

| Características | VIH positivo (n = 123) | VIH negativo (n = 11) | valor de p |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|
| Idade | | | |
| Até aos 19 anos | 1 (0,8%) | 2 (18,2%) | |
| Dos 20 aos 39 anos | 79 (64,2%) | 1 (9,1%) | 0,0001 |
| Dos 40 aos 59 anos | 36 (29,3%) | 4 (36,4%) | |
| Acima dos 60 | 7 (5,7%) | 4 (36,4%) | |
| Sexo masculino | 105 (85,4%) | 10 (90,9%) | 0,614 |
| Apresentação clínica | | | |
| Cefaleias | 78 (64,5%) | 6 (60,0%) | 0,777 |
| Febre | 65 (54,2%) | 6 (60,0%) | 0,722 |
| Vómitos | 46 (38,3%) | 1 (10,0%) | 0,073 |
| Alteração do estado de consciência | 24 (20,0%) | 6 (54,5%) | 0,009 |
| Hemocultura | 38 (34,9%) | 3 (27,3%) | 0,613 |

Tabela 2: Comparação entre doentes VIH positivo *versus* VIH negativo. As percentagens são relativas à coluna. Valor de p atribuído pelo teste Pearson Chi-Square.

Encontrámos associação estatisticamente significativa entre não ter infecção por VIH e alteração do estado de consciência à admissão (p = 0,009).

Observámos associação entre a infeção VIH e a idade, sendo que os doentes não VIH são tendencialmente mais velhos (8 doentes têm idade acima dos 40 e apenas 1 está na faixa etária em que a infeção criptocócica é mais frequente nos VIH positivo, isto é, entre os 20 e os 39 anos de idade).

Exames auxiliares de diagnóstico

| Características | Hemocultura positiva | Hemocultura negativa | valor de p |
|--|---|---|---------------|
| Exame direto com tinta da china | | | |
| Negativo | 9 (26,5%) | 41 (63,1%) | 0,001 |
| Positivo | 25 (73,5%) | 24 (36,9%) | |
| Antigénio no LCR | | | |
| Negativo | 0 (0,0%) | 19 (30,6%) | 0,0001 |
| Positivo | 36 (100,0%) | 43 (69,4%) | |
| Exame micológico do LCR | | | |
| Negativo | 1 (2,6%) | 49 (69,0%) | 0,0001 |
| Positivo | 38 (97,4%) | 22 (31,0%) | |
| | Exame micológico no LCR positivo | Exame micológico no LCR negativo | |
| Exame direto com tinta da china | | | |
| Negativo | 20 (32,8%) | 34 (70,8%) | 0,0001 |
| Positivo | 41 (67,2%) | 14 (29,2%) | |
| Antigénio no LCR | | | |
| Negativo | 2 (3,4%) | 19 (38,8%) | 0,0001 |
| Positivo | 57 (96,6%) | 30 (61,2%) | |
| Antigenemia | | | |
| Negativa | 2 (4,3%) | 7 (17,9%) | 0,039 |
| Positiva | 45 (95,7%) | 32 (82,1%) | |

Tabela 3: Comparação entre os exames auxiliares de diagnóstico. As percentagens são relativas à coluna. Valor de p atribuído pelo teste Pearson Chi-Square.

Encontrámos associação entre o exame direto com tinta da china e a positividade da hemocultura. Em 73,5% dos doentes com hemocultura positiva, o exame direto com tinta da china é também positivo ($p=0,001$).

Da mesma forma encontrámos associação entre antígeno positivo no LCR e hemocultura ($p = 0,0001$). Em todos os doentes com hemocultura positiva, o antígeno no LCR foi positivo. Em 97,4% dos doentes com hemocultura positiva, o exame cultural no LCR foi igualmente positivo ($p=0,0001$).

O exame cultural micológico do LCR mostrou ter associação com a antigenemia e com a hemocultura e subseqüentemente, com o atingimento sanguíneo ($p=0,0001$). Esse mesmo exame tem associação tanto com o antígeno no LCR ($p=0,0001$), como com o exame direto com tinta da china ($p=0,0001$). No entanto, não há associação entre o antígeno no LCR e o exame direto com tinta da china ($p=0,105$).

Não encontrámos associação estatisticamente significativa nas relações entre exames auxiliares não relatadas.

Doentes com TARV versus sem TARV

Não encontrámos diferenças significativas quando comparando a clínica destes dois grupos de doentes. Não verificámos a existência de diferenças estatisticamente significativas entre doentes sob TARV antes ou após 2010 ($p = 0,200$) ou com o ano de internamento ($p = 0,215$).

Os doentes sem TARV apresentavam menor percentagem de infecção prévia por *Cryptococcus neoformans* (36,5% versus 58,3%, $p=0,018$) e maior percentagem de pressão de abertura aumentada à punção lombar (82,6% versus 44,4%, $p=0,031$).

Verificámos uma maior prevalência de positividade tanto da hemocultura como do exame cultural do LCR nos doentes sem TARV (45,6% versus 17,1% e 70,6% versus 33,3%, respetivamente, $p=0,002$ e $p=0,0001$).

Óbito

| Características | Doentes que faleceram (n = 12) | Doentes que sobreviveram (n = 122) | valor de p |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| Sexo masculino | 10 (83,3%) | 105 (86,1%) | 0,796 |
| Infeção prévia por <i>Cryptococcus</i> | 6 (54,5%) | 51 (41,8%) | 0,413 |
| Apresentação clínica | | | |
| Cefaleias | 3 (30,0%) | 81 (66,9%) | 0,019 |
| Febre | 8 (72,7%) | 63 (52,9%) | 0,207 |
| Vómitos | 4 (40,0%) | 43 (35,8%) | 0,792 |
| Alteração do estado de consciência | 4 (40,0%) | 26 (21,5%) | 0,181 |
| Pressão de abertura aumentada à punção lombar | 3 (100,0%) | 25 (73,5%) | 0,306 |
| Achados no LCR | | | |
| Células no LCR >20 | 11 (91,7%) | 72 (59,0%) | 0,026 |
| Glicose <0,75 g/L | 7 (77,8%) | 109 (96,5%) | 0,013 |
| Proteínas > 0,15 g/L | 8 (88,9%) | 94 (83,2%) | 0,656 |
| Infeção VIH positiva | 10 (83,3%) | 113 (92,6%) | 0,263 |
| Sem imunodepressão conhecida | 1 (8,3%) | 1 (0,8%) | 0,041 |

Tabela 4: Comparação entre os doentes que faleceram e os doentes que sobreviveram. As percentagens são relativas à coluna. Valor de p atribuído pelo teste Pearson Chi-Square.

Encontrámos associação entre a ocorrência de cefaleias e o desfecho clínico ($p=0,019$), mas não verificámos associação entre este e alteração do estado de consciência ($p=0,181$).

A maioria (91,7%) dos doentes que faleceu apresentava contagem de células no LCR superior a 20, pelo que, com base nestes dados, verificou-se associação estatisticamente significativa entre pleocitose no LCR e óbito.

Encontrámos associação entre a glicose no LCR e o óbito, sendo que um terço dos doentes que apresentavam hiperglicorráquia faleceu *versus* 6% dos doentes com glicose no LCR normal ou diminuída.

Discussão

Entre 2005 e 2015, no Hospital São João foram internados 134 casos de infecção por *Cryptococcus neoformans*, sendo este número de doentes consideravelmente maior que o de outros estudos semelhantes europeus, por exemplo, 19 doentes num centro de referência alemão de 2003 a 2013. [22] O predomínio do sexo masculino é transversal a todos os estudos sobre criptococose, habitualmente acima dos 70%. O pico de incidência da infecção entre os 20 e os 40 anos de idade e a infecção VIH como principal causa de imunodeficiência são também achados consistentes. [10, 19, 20, 23, 24] Os doentes sem infecção VIH com criptococose são tendencialmente mais velhos. [4, 10] As mulheres são tipicamente mais jovens. Ainda nas mulheres, encontrámos menos envolvimento do SNC e cefaleias, sem menos criptococemia como descrito na literatura. [4]

Verifica-se uma diminuição do número de casos ao longo dos anos analisados, especialmente a partir de 2013, sendo esta compatível com os achados de estudos anteriores. [10] A diminuição na prevalência da infecção por *Cryptococcus neoformans* pode ser justificada pela introdução de TARV. No entanto, não encontrámos associação entre o ano de internamento e o doente estar ou não sob TARV, apesar de se ter verificado uma maior percentagem de doentes com contagem de linfócitos T CD4⁺ superior a 200/mm³ após 2011. [11] O número médio de dias de internamento foi semelhante ao obtido num estudo no Camboja. [19]

Em relação aos doentes com infecção VIH, o número médio de linfócitos T CD4⁺ foi menor que 50/mm³ tal como em outros países, sendo menor que 200/mm³ na maioria dos doentes. [1, 3, 19, 22-24]

Cerca de 40% dos doentes com infecção VIH estavam sob TARV *versus* menos de um terço num estudo norte-americano. [10] Observou-se associação entre os doentes sem terapêutica e a pressão de abertura aumentada na punção lombar ($p = 0,031$). Verificámos ainda a maior frequência de positividade da hemocultura ($p = 0,002$) e do exame cultural de LCR ($p = 0,0001$) nos doentes sem TARV, não havendo correlação com os resultados de estudos comparativos da era pré-TARV *versus* era pós-TARV. [11] Verificou-se ainda, a menor prevalência de infecção prévia por *Cryptococcus neoformans* nos doentes sem TARV.

Até um quinto dos doentes com infecção por *Cryptococcus neoformans* pode não apresentar doença subjacente conhecida, sendo este o caso de 2 doentes previamente descritos (1,5%) à semelhança dos 3% em áreas metropolitanas dos Estados Unidos. [10, 25, 29, 30] No entanto, os doentes sem imunodepressão subjacente apresentavam alguma

condição médica relatada como possível fator predisponente para uma possível infecção criptocócica.^[4, 10, 31]

Quanto à apresentação clínica, 62,7% dos doentes tinham cefaleias, no entanto, a febre e a alteração do estado de consciência foram menos prevalentes do que o esperado (53% e 22,4% *versus* 60-86% e 29-46%, respetivamente).^[20, 22-24] A alteração do estado de consciência foi encontrada mais frequentemente nos doentes sem infecção por VIH ($p = 0,009$).^[1, 4, 18]

O *Cryptococcus neoformans* invade preferencialmente o SNC (em 77 a 86% dos doentes).^[1, 25] A criptococemia é observada em 47 a 71% dos doentes, tendo sido observada em 76% no presente estudo.^[1] As lesões cutâneas foram encontradas em 2,2% dos doentes, constituindo uma manifestação da disseminação hematogénea do fungo que pode ser encontrada em até 6% dos doentes com infecção por VIH.^[1]

A pressão de abertura aumentada na punção lombar é um achado frequente (60%) na literatura, considerado importante no prognóstico da infecção.^[1, 5, 26-28]

O número médio de células no LCR (30), o valor médio de proteínas no LCR (0,63g/L) e a positividade do exame direto com tinta da china são bastante semelhantes aos resultados obtidos num estudo alemão.^[22] O LCR pode ser normal em até um quarto dos doentes.^[20]

As hemoculturas foram positivas em apenas 34,9% dos doentes com infecção VIH, sendo esta menor que as consideradas na literatura, não havendo diferença estatisticamente significativa quando comparada com a positividade da hemocultura nos doentes sem infecção VIH ($p=0,613$) apesar da menor percentagem (27,3%).^[1]

O diagnóstico da infecção do SNC por *Cryptococcus neoformans* pode constituir um desafio: nenhum dos sintomas mais característicos e nenhum dos exames auxiliares de diagnóstico foi conclusivo em mais de 70% dos doentes. Estão descritos na literatura falsos-negativos na ordem dos 45% e 59% no antigénio e cultura do LCR, respetivamente. No entanto, perante os dados encontrados neste estudo, podemos deduzir o resultado de um exame dada a positividade de outro. Isto porque, todos os doentes com hemocultura positiva apresentavam também antigénio no LCR positivo e, praticamente todos, cultura do LCR positiva. O exame direto com tinta da china mostrou associação com a positividade da hemocultura e da cultura do LCR. Apesar do exame direto com tinta da china ser positivo em apenas 41,8% dos doentes, nestes podemos deduzir que as culturas serão também positivas.

A mortalidade de 9% é consideravelmente mais baixa do que a obtida em outras séries.^[19, 23, 24] As cefaleias apresentaram-se como um fator de bom prognóstico ($p = 0,019$). Esta associação encontra-se descrita para os doentes sem infeção VIH.^[32] Há associação entre o nível de glicose no LCR e o número de células no LCR com a mortalidade descritas na literatura, no entanto, a correlação descrita é a entre níveis inferiores de ambas as variáveis e a maior mortalidade, ao invés do achado no atual estudo.^[7, 20] Não se verificou associação entre a mortalidade e alteração do estado de consciência sendo esta associação frequentemente relatada na literatura.^[1, 20, 23]

Uma possível limitação ao estudo é a falta de informação registada no sistema informático. Por exemplo, exames laboratoriais classificados no presente trabalho como não pedidos por ausência de registo informático podem, de facto, ter sido realizados. Apesar das inúmeras conclusões que podem ser deduzidas, muito fica por descrever. Estudos subsequentes seriam relevantes no sentido de completar a descrição destes doentes e de salientar a importância da prevenção e suspeição clínica nesta infeção, especialmente em doentes sem infeção VIH.

Conclusão

A infeção do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* mantém-se como uma causa importante de mortalidade e morbidade nos doentes imunodeprimidos. O diagnóstico desta infeção pode constituir um desafio. De facto, os sintomas mais comuns não estão presentes nem os exames auxiliares de diagnóstico são conclusivos em todos os doentes. Isto implica um grande nível de suspeição da infeção, especialmente quando perante um doente não VIH ou mesmo um doente sem imunossupressão conhecida.

Esta infeção não é exclusiva dos doentes VIH e o curso clínico é igualmente desfavorável independentemente do estado imunológico do doente. Assim sendo, é essencial o diagnóstico e tratamento dirigido precoces e o tratamento de manutenção para evitar recidivas.

A pressão de abertura aumentada na punção lombar é um achado frequente, devendo ser alertado o seu potencial como marcador de mau prognóstico referido na literatura e a importância da sua medição e manutenção na prática clínica.

Referências

1. Antinori, S., *New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis*. ISRN AIDS, 2013. **2013**: p. 471363.
2. Driver, J.A., et al., *Cryptococcal pneumonia in AIDS: is cryptococcal meningitis preceded by clinically recognizable pneumonia?* J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 1995. **9**(2): p. 168-71.
3. Bowen, L.N., et al., *HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment*. Nat Rev Neurol, 2016. **12**(11): p. 662-674.
4. Dromer, F., et al., *Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study*. PLoS Med, 2007. **4**(2): p. e21.
5. Diamond, R.D. and J.E. Bennett, *Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases*. Ann Intern Med, 1974. **80**(2): p. 176-81.
6. Panackal, A.A., et al., *Paradoxical Immune Responses in Non-HIV Cryptococcal Meningitis*. PLoS Pathog, 2015. **11**(5): p. e1004884.
7. Mitchell, T.G. and J.R. Perfect, *Cryptococcosis in the era of AIDS--100 years after the discovery of Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev, 1995. **8**(4): p. 515-48.
8. Antinori, S., A.M. Peri, and L. Milazzo, *Fungal meningitis in England and Wales*. Lancet Infect Dis, 2014. **14**(10): p. 921.
9. Saag, M.S., et al., *Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(4): p. 710-8.
10. Mirza, S.A., et al., *The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000*. Clin Infect Dis, 2003. **36**(6): p. 789-94.
11. Antinori, S., et al., *AIDS-associated cryptococcosis: a comparison of epidemiology, clinical features and outcome in the pre- and post-HAART eras. Experience of a single centre in Italy*. HIV Med, 2009. **10**(1): p. 6-11.
12. Portegies, P., et al., *Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection*. Eur J Neurol, 2004. **11**(5): p. 297-304.
13. Park, B.J., et al., *Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS*. AIDS, 2009. **23**(4): p. 525-30.

14. Kambugu, A., et al., *Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(11): p. 1694-701.
15. Wajanga, B.M., et al., *Universal screening of Tanzanian HIV-infected adult inpatients with the serum cryptococcal antigen to improve diagnosis and reduce mortality: an operational study*. J Int AIDS Soc, 2011. **14**: p. 48.
16. Sloan, D.J. and V. Parris, *Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options*. Clin Epidemiol, 2014. **6**: p. 169-82.
17. Lortholary, O., et al., *Long-term outcome of AIDS-associated cryptococcosis in the era of combination antiretroviral therapy*. AIDS, 2006. **20**(17): p. 2183-91.
18. Chuck, S.L. and M.A. Sande, *Infections with Cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med, 1989. **321**(12): p. 794-9.
19. Espie, E., et al., *Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: a longitudinal study in Cambodia*. Trop Med Int Health, 2010. **15**(11): p. 1375-81.
20. Darras-Joly, C., et al., *Cryptococcus neoformans infection in France: epidemiologic features of and early prognostic parameters for 76 patients who were infected with human immunodeficiency virus*. Clin Infect Dis, 1996. **23**(2): p. 369-76.
21. *Dados do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge apresentados no HIV Meeting Point '07, Lisboa*. 2007.
22. Katchanov, J., et al., *'Time-to-amphotericin B' in cryptococcal meningitis in a European low-prevalence setting: analysis of diagnostic delays*. QJM, 2014. **107**(10): p. 799-803.
23. Hasimoto e Souza, L.K., et al., *Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis*. Rev Soc Bras Med Trop, 2013. **46**(3): p. 343-7.
24. Escandon, P., et al., *Cryptococcosis in Colombia: results of the national surveillance program for the years 2006-2010*. Biomedica, 2012. **32**(3): p. 386-98.
25. Pappas, P.G., et al., *Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy*. Clin Infect Dis, 2001. **33**(5): p. 690-9.
26. Abassi, M., D.R. Boulware, and J. Rhein, *Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update*. Curr Trop Med Rep, 2015. **2**(2): p. 90-99.

27. Shoham, S., et al., *Cryptococcus neoformans meningitis at 2 hospitals in Washington, D.C.: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(3): p. 477-9.
28. Chen, C.H., et al., *Epidemiological characterization and prognostic factors in patients with confirmed cerebral cryptococcosis in central Taiwan*. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2015. **21**: p. 12.
29. Dromer, F., et al., *Epidemiology of cryptococcosis in France: a 9-year survey (1985-1993)*. French Cryptococcosis Study Group. Clin Infect Dis, 1996. **23**(1): p. 82-90.
30. Pyrgos, V., et al., *Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997-2009*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e56269.
31. Lee, S.J., et al., *Cryptococcal meningitis in patients with or without human immunodeficiency virus: experience in a tertiary hospital*. Yonsei Med J, 2011. **52**(3): p. 482-7.
32. Williamson, P.R., et al., *Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy*. Nat Rev Neurol, 2016.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. João Nuak, agradeço a forma como me guiou ao longo deste projeto.

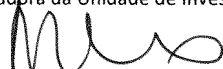
Ao Serviço de Doenças Infeciosas, pela disponibilidade para poder realizar este trabalho.


À minha irmã Lizete Costa e ao João Dias, pela revisão final do manuscrito.





ANEXOS

1 – Parecer da Comissão de Ética

2 – Normas de Publicação segundo a Acta Médica Portuguesa

Unidade de Investigação
 Tomei conhecimento. Nada a opor.
 2 de Novembro de 2016
 A Coordenadora da Unidade de Investigação

 (Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

DIRECÇÃO CLÍNICA
 22 de 11 de 2016
 Aprovado. Ao CA.

 (Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

AUTORIZADO
 CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO DE PORTO
 Presidente do Conselho de Administração
 30 NOV 2016

 (Prof.ª Doutora Ana Azevedo)
 Director Clínico | Professora Doutora | Vogal Executivo | Vogal Executivo
 |  | 

Exmo. Senhor
**Presidente do Conselho de Administração do
 Centro Hospitalar de S. João – EPE**

Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Mara João Sarmento da Costa
 (aluna Mestrado Intearado em Medicina. FMUP) +

Título do projecto de investigação: Meningite Criptocócica

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Doenças Infecciosas +
 do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe,
 solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua
 efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do
 Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual
 endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 11 / Agosto _____ / 20 16

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Mara João Sarmento da Costa

Comissão de Ética para a Saúde do C.H.S.João e da FMUP

Parecer

Título do Projecto: Meningite criptocócica

Nome do Investigador Principal: Mara João Sarmiento da Costa

Promotor do Estudo: NA

Serviço onde decorrerá o Estudo: Serviços de Doenças Infecciosas do Centro Hospitalar de S. João

Objectivo e Pertinência do Estudo:

Trata-se de um estudo de natureza retrospectiva que visa avaliar a epidemiologia dos pacientes internados no Serviço de Doenças Infecciosas do CHSJ, de 2005 a 2015, por meningite criptocócica.

Serão acedidos os dados dos processos clínicos respectivos, por mediação de médico do Serviço envolvido. Os dados pretendidos recolher adequam-se ao escopo da investigação.

Os resultados alcançados com a presente investigação serão objecto de divulgação científica.

O Senhor Director do Serviço manifestou a sua anuência à realização do mesmo.

Benefício/risco: NA

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: NA

Confidencialidade dos dados: A recolha dos dados respeitará a respectiva anonimização

Elo de ligação: Dr. João Miguel Nuak

Indemnização por danos: NA

Continuação do tratamento: NA

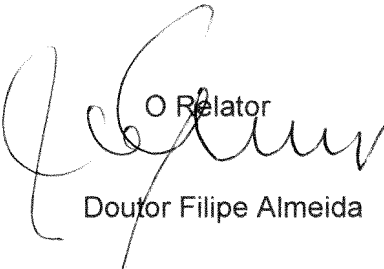
Propriedade dos dados: Os dados não serão propriedade exclusiva do Promotor/Investigador.

Curriculum do investigador: Adequado ao perfil da investigação.

Data previsível da conclusão do estudo: Março 2017

Conclusão: Considerados os objectivos da investigação e a metodologia que lhe está prevista, depois de devidamente clarificadas as questões elencadas no parecer inicial, a CES nada tem a opor à realização deste projecto de investigação.

Porto e H.S.João, 2016-09-26



O Relator
Doutor Filipe Almeida

7. SEGURO

a. Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?

SIM (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO

NÃO APLICÁVEL

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Mara João Sarmento da Costa,
abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 14 / Agosto de 2016

A Comissão de Ética para a Saúde tendo aprovado o parecer do Relator, aguarda que o Investigador/Promotor esclareça as questões nele enunciadas para que possa emitir parecer definitivo.

09/09/16

Mara João Sarmento da Costa

O Investigador Principal

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de

Centro Hospitalar **São João**.

CONSIDERADOS QUE FORAM COMO SATISFATÓRIOS OS ESCLARECIMENTOS PRESTADOS PELO(A) INVESTIGADOR(A), A CES APROVA POR UNANIMIDADE O PARECER DO RELATOR, PELO QUE NADA TEM A OPOR À REALIZAÇÃO DESTE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO.

23/09/16
Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2015, 02 Dezembro 2015

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*.

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 re-

vistos 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 in-

cluem 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.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá ex-

ceder 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. 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.

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 colunas 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 as-

sunto 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>.