

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Pedro Maia Santos Neves
Fibrose Pulmonar Idiopática: as Novas
Abordagens Terapêuticas

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: the New
Therapeutic Approaches

março, 2018

FMUP

Pedro Maia Santos Neves

**Fibrose Pulmonar Idiopática: as Novas
Abordagens Terapêuticas**

**Idiopathic Pulmonary Fibrosis: the New
Therapeutic Approaches**

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pneumologia

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professor Doutor Venceslau José Coelho Pinto Hespanhol**

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

março, 2018

FMUP

Eu, Pedro Maia Santos Neves, abaixo assinado, nº mecanográfico 201202194, 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, 21 / 3 / 2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Maia Santos Neves

NOME

PEDRO MAIA SANTOS NEVES

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

2012 02 154 pdemaianeves@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Pneumologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Fibrose Pulmonar Idiopática: as Novas Abordagens Terapêuticas

ORIENTADOR

Professor Doutor Venuslan Hespanhol

COORDENADOR (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 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 checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/3/2019

Assinatura conforme cartão de identificação: Pedro Maia Santos Neves

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Venceslau Hespanhol

por ter acreditado em mim

À minha família

por ser o meu suporte

E aos meus amigos por terem tornado

estes seis anos inesquecíveis

Fibrose Pulmonar Idiopática: As Novas Abordagens Terapêuticas

Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The New Therapeutical Approaches

Pedro Neves

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Rua Casal do Monte, nº 182

4475-691 Castelo da Maia, Portugal

pdrmaianeves@gmail.com

Professor Doutor Venceslau Hespagnol

Prof. Associado Convidado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar São João

Fibrose Pulmonar Idiopática: As Novas Abordagens Terapêuticas

Resumo

Introdução: A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença que afeta o interstício pulmonar com caráter progressivo e ultimamente fatal. Nos últimos anos temos visto um avanço significativo nos métodos diagnóstico utilizados com o uso difundido da TC de alta resolução. Uma demanda da evolução da terapêutica é igualmente importante.

Métodos: Foi efetuada uma revisão de artigos publicados desde o ano 2012, em português ou inglês acerca de tratamentos para os doentes com FPI.

Resultados: Em 2012 e 2014 foi apontado que a terapêutica tripla de N-acetilcisteína com Predisona e Azatioprina, até aí *gold-standard* para o tratamento da FPI, poderia ser de facto prejudicial para estes doentes. Contudo, com a introdução dos novos anti-fibróticos, Nintedanib e Pirfenidona, uma nova era no tratamento destes doentes surgiu. Estes fármacos isoladamente parecem aumentar a esperança de vida em 25%, ou seja, de cerca de 5 para 7 anos após o diagnóstico e ambos já foram aprovados em Portugal. Outras terapêuticas têm sido desenvolvidas quer para o tratamento da fase crónica quer direccionadas às agudizações encontrando-se em estudos de fase II ou fase III. Paralelamente às opções farmacológicas, a reabilitação física parece ser benéfica nestes doentes melhorando a sua qualidade de vida, embora sem efeitos na sobrevida.

Conclusão/Discussão: A mudança de paradigma da FPI de uma doença inflamatória para uma doença degenerativa multifatorial abriu portas a novos medicamentos. Atualmente, a abordagem ao doente com FPI deve incluir Nintedanib ou Pirfenidona, mas novas associações e terapêuticas estão a ser estudadas.

Abstract

Background: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is a disease that affects the pulmonary interstitium with a progressive and ultimately fatal behavior. In recent years we have seen an advance in the diagnostic methods used with diffusion of high resolution CT. A demand for the evolution of therapy is equally important.

Methods: A review of articles published since 2012 in Portuguese and English on treatments for patients with IPF has been performed.

Results: In 2012 and 2014 it was pointed out that triple therapy of N-acetylcysteine with prednisone and azathioprine, which had previously been gold standard for the treatment of IPF, could be detrimental to these patients. However, with the introduction of the new anti-fibrotics, Nintedanib and Pirfenidone, a new era in the treatment of these patients has emerged. These drugs alone appear to increase life expectancy by 25%, ie from about 5 to 7 years after diagnosis and both are available in Portugal. Other therapies have been developed both for the treatment of the chronic phase and directed to the exacerbations being found in phase II or phase III studies. Parallel to the pharmacological options, physical rehabilitation seems to be beneficial in these patients improving their quality of life although without effects on survival.

Conclusion / Discussion: The paradigm shift for IPF from an inflammatory disease to a multifactorial degenerative disease, which had opened the door for new drugs. Currently, the approach to the patient with IPF should include Nintedanib or Pirfenidone but new associations and therapies are being studied.

Keywords: usual interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, drug therapy, therapy, rehabilitation

INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença crónica e progressiva caracterizada por fibrose e agravamento da função pulmonar, na qual há um espessamento progressivo do interstício pulmonar. A definição de FPI assenta em critérios radiológicos e histológicos de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) sem causa aparente para este padrão. O impacto da doença na vida dos doentes é elevado com tosse, dispneia e uma afetação significativa da qualidade de vida. ^{1,2}

Nos últimos anos temos visto um avanço significativo nos métodos de diagnóstico utilizados que necessitam de ser acompanhados por evoluções terapêuticas adequadas. Ao longo deste texto propomo-nos a rever o conhecimento atual sobre a FPI assim como analisar os últimos ensaios clínicos randomizados que testam as novas linhas de atuação no tratamento.

Epidemiologia

Não há valores consensuais de incidência e prevalência da FPI na literatura e isto pode-se dever a diferentes métodos e critérios de diagnóstico. Estima-se que as incidências rondem os 0.22 a 17.4 novos casos por 100.000 pessoas-ano e a prevalência esteja entre 14 e 27.9 casos por cada 100 000 pessoas, não sendo claro se há fatores geográficos ou raciais por detrás desta variância. A sobrevida mediana é de 2-5 anos após o diagnóstico. ³

Fatores de Risco

Os fatores de risco não estão bem esclarecidos, contudo um risco aumentado de FPI foi encontrado em fumadores, sendo esta relação relacionada com a dose. Esse risco é ainda amplificado pelo género masculino e pela exposição ocupacional. ^{4,5}

Também foi comprovada a relação de alguns genes à predisposição a FPI, sendo que as formas familiares são raras e constituem menos de 5% dos casos totais. ²

Apresentação Clínica

Os sintomas de FPI são de instalação gradual e pouco específicos. Surgem normalmente depois da quinta década e incluem tosse, dispneia, fadiga, falta de energia e decréscimo gradual na capacidade de executar atividades por parte do doente.²

Ao exame físico os sinais são igualmente inespecíficos podendo ser encontradas crepitações bibasais à auscultação pulmonar e, numa fase avançada da doença, *clubbing* pode ser visível nas extremidades.^{1,4}

Estudos de Imagem

A TC de alta resolução é essencial para um diagnóstico multidisciplinar de FPI. Se a TC de alta resolução é consistente com o padrão de pneumonia intersticial usual e a apresentação clínica é concordante, então a biópsia pulmonar pode não ser necessária.⁶

A maior parte dos pacientes com suspeição de pneumonia intersticial usual na TC de alta resolução terão FPI, contudo este padrão pode acontecer noutros casos como doenças do tecido conjuntivo, exposição a asbestos e toxicidade farmacológica. Assim sendo, a clinica é sempre fundamental.⁶

O diagnóstico a TC de alta resolução demonstra igualmente importância no seguimento destes doentes. Funciona também para o prognóstico e monitorização da evolução longitudinal da doença. Por outro lado, o seu uso também é recomendado para o seguimento de complicações da doença, nomeadamente se suspeita de infeção, exacerbação aguda ou cancro.⁶

MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa na PubMed dos estudos clínicos publicados entre 2012 e 2017 que sob os termos: "Idiopathic Pulmonary Fibrosis/drug therapy"[MAJR] tendo se obtido 54 artigos. Após revisão do título e do abstract ficou reduzida a 27 artigos.

Foram ainda adicionados 26 artigos, que se consideraram importantes para a compreensão do tema.

RESULTADOS

Pirfenidona

A Pirfenidona é um medicamento anti-fibrótico oral com propriedades anti-inflamatórias aprovado na Europa e nos EUA para o tratamento de FPI. As suas ações passam por regular o TGF- β , inibir a proliferação dos fibroblastos e a síntese do colagénio.⁷

Em 2011, o estudo CAPACITY foi o primeiro ensaio clínico randomizado de fase III em grande escala comparando a Pirfenidona com o Placebo tendo incluído 771 doentes. Embora o ramo do CAPACITY-1 não tenha encontrado diferenças significativas, no CAPACITY-2 o grupo tratado com Pirfenidona teve uma evolução da doença menos desfavorável quando comparado com o placebo. O estudo multinacional demonstrou uma redução na taxa de decréscimo da Capacidade Vital Forçada (CVF) nos doentes medicados com 2,403 g/dia comparativamente com o placebo (-8% com Pirfenidona comparado com -12,4% no grupo de controlo ao fim de 52 semanas - $p < 0,001$).⁷

Já em 2014 foi publicado o estudo ASCEND, um novo ensaio clínico de fase III randomizado com 555 doentes com FPI com uma dose semelhante à usada no CAPACITY. A Pirfenidona demonstrou uma redução do ritmo de progressão da doença. Ao fim das 52 semanas houve menos doentes com reduções da CVF > 10% em relação ao previsto e mortes comparativamente ao placebo (16,5% contra 31,8%, respetivamente – $p < 0,001$). Adicionalmente, os doentes tratados apresentaram maior tolerância ao exercício em parte devido a reduções inferiores da CFV ao longo do período de estudo (-164ml contra -280ml, respetivamente – $p < 0,001$). Comparativamente, o uso de Pirfenidona para além de ser seguro e com um perfil tolerável para o doente está associado a uma diminuição do risco de morte por todas as causas de 47% no primeiro ano e a uma progressão livre de doença superior.⁸

Os efeitos adversos foram estudados mais detalhadamente num estudo de longa duração, o RECAP, em que foram incluídos todos os doentes que concluíram os ensaios CAPACITY⁷ e ASCEND⁸. Os efeitos foram compatíveis com

os estudos anteriores que relatavam sobretudo efeitos gastrointestinais (náuseas (21.6%) e diarreia (12.3%)) e dermatológicos (eritema (11.6%)) sendo que os efeitos adversos só foram responsáveis pela suspensão da terapêutica em cerca de 1% dos doentes.⁹

Atualmente, pensa-se que o tratamento com Pirfenidona esteja associada a uma esperança de vida de 8.72 (7.65-10.15) anos comparativamente com os 6.24 (5.38-7.18) anos de uma terapêutica de suporte, o que significa um ganho em média de 2.47 (1.26-4.17) anos de esperança de vida. Assim, e tendo em vista a esperança média de vida de um doente com FPI e da população em geral, o tratamento com Pirfenidona pode representar uma recuperação de 25% dos anos de vida perdidos pela doença.¹⁰

Nintedanib

O Nintedanib é um inibidor intracelular da cínase de tirosina presente no recetor do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas, no recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular e no recetor do Fator de Crescimento dos Fibroblastos.¹¹ Estudos prévios de fase II (TOMORROW) já tinham sugerido que após 1 ano de terapêutica com 150mg de Nintedanib os doentes teriam menos episódios agudos da doença, uma diminuição da velocidade de redução da CFV e uma melhor da qualidade de vida no geral.¹²

Recentemente os estudos IMPULSIS com 1061 doentes vieram corroborar esta tendência. O uso de Nintedanib demonstrou ser mais eficaz que o placebo em diminuir o ritmo de decréscimo da CFV (-136 ml com Nintedanib contra -207ml com placebo ao fim de 52 semanas – $p < 0,001$). Porém, melhorias na mortalidade, qualidade de vida e risco de exacerbações agudas não foram demonstradas consistentemente. A diarreia parece ser o efeito adverso mais vezes reportado pelos doentes que levou à descontinuação do tratamento em 5% destes.^{13,14}

N-acetilcisteína

As espécies reativas de oxigénio há muito são consideradas como fatores precipitantes na FPI. Devido ao stress oxidativo causado pela inflamação constante, os níveis de glutathiona estão diminuídos no trato respiratório

inferior destes doentes.¹⁵ A N-acetilcisteína (NAC) não só elimina diretamente esses radicais oxidativos como também exerce efeitos anti-fibróticos através da inibição da produção de citocinas como o TNF- α e a IL-1.¹⁶

Embora a NAC já tenha feito parte das recomendações do tratamento da FPI, os estudos PANTHER-IPF não demonstraram benefício com o seu uso por via oral relativamente ao placebo e que, combinações com outros fármacos podiam estar ainda associados a piores desfechos.^{17,18}

Por outro lado, o uso da NAC poderá ter interesse se usado por via inalatória nomeadamente como fármaco de segunda linha em doentes que já se encontram a fazer Pirfenidona. Num estudo prospetivo com 44 doentes com FPI verificou-se que a adição de 352,4mg de NAC inalada está associada a uma redução na velocidade de decréscimo da CFV. Este benefício é superior nos doentes com decréscimos da CFV prévios à adição da NAC mais acentuados (reduções > 100 ml nas últimas 28 semanas). Contudo, ao contrário da terapêutica oral, os doentes submetidos à terapêutica inalatória reportam níveis de tosse superiores que parece ser uma consequência desta forma de administração.¹⁶

Interferão- γ

O Interferão- γ (INF- γ) é uma citocina produzida endogenamente pelas células T e NK que promove uma diferenciação na linhagem Th1 com propriedades anti-fibróticas, anti-proliferativas e imunomodulatórias.^{19,20} À semelhança com a N-acetilcisteína, também o INF- γ subcutâneo já foi considerado dos tratamentos mais promissores, tendo atualmente perdido o interesse devido à falta de eficácia comparativamente ao placebo.^{21,22}

Por outro lado, o INF- γ inalado, que parece ser bem tolerado²³, num estudo longitudinal sem placebo com 10 doentes pareceu ser capaz de melhorar a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) dos doentes para valores superiores ao início de tratamento e com uma manutenção dos valores de CFV.¹⁹

Outro mecanismo que torna o INF- γ promissor é o facto de, conhecida a sua capacidade antiviral, e tendo sido encontradas em biópsias de doentes com FPI quatro proteínas do genoma de vários γ -herpes vírus. Este mecanismo também pode adicionar, no futuro, valor terapêutico ao uso do INF- γ .²⁰

Pentraxina Humana Recombinante (PRM-151)

A Pentraxina 2 ou Amilóide P sérica inibe a diferenciação de monócitos em macrófagos pró-inflamatórios e fibrócitos, enquanto promove a sua diferenciação em macrófagos regulatórios. Isto promove uma reparação epitelial e resolução da inflamação e de processos de cicatrização. O ritmo constante da sua produção no fígado associado ao consumo excessivo encontrado nestes doentes pensa-se que possa explicar o seu défice e consequentemente o aumento da inflamação epitelial.^{15,24}

Para testar esta hipótese, um estudo de fase II com 21 doentes foi realizado tendo-se administrado de Pentraxina Humana Recombinante (PRM-151). Ao longo de 8 semanas foram administradas doses de 1, 5 e 10 mg/kg por via intravenosa não se tendo verificado diferenças significativas de sintomas relativamente ao grupo com placebo. Não foram observadas reações com a infusão, toxicidade mediada pela dose nem outros efeitos adversos.²⁴

No fim das 8 semanas constatou-se a função pulmonar média (CVF, Fração de ar expirado no 1º segundo - FEV1 e DL_{co}) dos doentes medicados com placebo que foi significativamente inferior à dos grupos com PRM-151 no final do dia 57. Adicionalmente, com o uso deste fármaco observou-se a melhoria de CFV de 6 doentes comparativamente com o valor basal o que o tornou ainda mais promissor, contudo não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quanto a CFV no final do estudo. Não foram relatados efeitos adversos superiores ao placebo.²⁴

Este estudo foi pioneiro em relação ao PRM-151 e teve a duração de apenas 57 dias pelo que diferenças entre os grupos podem não ser claras. No entanto, individualizando os resultados, estes foram bastante promissores ao apresentar melhorias no CFV basal dos doentes.²⁴ Consideramos que são necessários novos estudos com este fármaco para comprovar a sua eficácia com populações maiores e com maior tempo de seguimento.

Anticorpos monoclonais - Carlumab

A Citocina Ligando 2 (CCL2) é um agente trófico positivo para células T, NK e fibrócitos estimulado pela Proteína Quimiotática dos Monócitos 1 (PQM-1) cuja expressão cursa com efeitos pró-inflamatórios.²⁵ Já foi descrita a associação desta citocina com várias doenças e, embora não seja clara a associação, elevações nos valores de CCL2 foram encontrados nos lavados bronco alveolares dos doentes com FPI.²⁶ O Carlumab é um anticorpo monoclonal humano que se liga especificamente à CCL2 e neutraliza os seus efeitos.²⁷

Um estudo de fase II com 126 doentes foi conduzido, mas devido a recomendações externas foi interrompido na semana 24 a medicação para os grupos os grupos com doses superiores (5 e 10mg/kg) devido a uma evolução desfavorável destes doentes. O grupo medicado com 1mg/kg continuou o tratamento. Foi demonstrada uma diminuição progressiva da CFV em todos os doentes estes apresentaram reduções do CFV superiores (1 mg/kg: -290 mL, 5 mg/kg: -370 mL e 15 mg/kg: -320 mL comparado com -130 mL do placebo ao fim de 52 semanas).²⁷

Assim sendo, embora o estudo tenha sido terminado prematuramente é pouco provável que o Carlumab possa vir a ter benefício para os doentes com FPI.²⁷

Anticorpos monoclonais - Simtuzumab

O Simtuzumab é um anticorpo monoclonal direcionado à Lisil oxidase-like 2 (LOLX2), uma enzima sintetizada pelos fibroblastos que catalisa as ligações de colagénio e que está envolvida na patogénese da FPI.²⁸

Um estudo de fase II, randomizado e contra placebo foi realizado para testar a eficácia deste fármaco em 544 doentes com FPI. Contudo, este estudo foi terminado prematuramente por falta de eficácia em atingir o objetivo primário (progressão livre de doença), independentemente dos níveis séricos de LOLX2. Não foram relatados efeitos adversos significativamente diferentes entre os doentes a fazer medicação e o placebo. À luz deste estudo, o uso de Simtuzumab não demonstra ter benefício para o doente.²⁹

Trombomodulina e Anticoagulação

Devido à utilidade da Trombomodulina humana recombinante (rhTM) no tratamento da disseminação intravascular disseminada e pelos seus efeitos anti-inflamatórios e anti-trombóticos foi idealizado se a sua utilidade se poderia estender às exacerbações agudas da FPI. A Trombomodulina é uma proteína integral de membrana que inibe a coagulação, principalmente através da potenciação do Fator C que inibe a inflamação local pela degradação do Fator 3b. ³⁰

Estudos prospetivos não randomizados foram realizados com um número reduzido de doentes (n=16 e n=21) em doentes com exacerbação da doença, quer por rápido declínio da CVF quer por pneumonia. Um decréscimo dos parâmetros inflamatórios (Proteína C, D-dímeros, LDH) assim como uma diminuição da mortalidade a 30 (35% rhTM contra 45% no placebo – $p < 0,05$) e 90 (36% com rhTM contra 90% no placebo – $p < 0,05$) dias foi encontrado nos doentes intervencionados. ^{31,32}

A Trombomodulina humana recombinante não é o primeiro fármaco direcionado à via da coagulação. A varfarina foi estudada para terapia crónica nestes doentes sendo que foi associada a uma mortalidade similar ao placebo tendo o estudo terminado prematuramente. ³³

Antibioterapia crónica

Num estudo prévio, com 20 doentes o uso crónico de Co-trimoxazol tinha sido associado a melhorias da CVF, tolerância ao exercício e redução dos níveis de dispneia após 3 meses de terapêutica. ³⁴

Foram então conduzidos estudos maiores com 181 doentes que não confirmaram esta tendência. Após 52 semanas, não foram verificadas alterações significativas nos parâmetros de função pulmonar (incluindo CVF), tolerância ao exercício e redução dos níveis de dispneia embora tenham sido usadas as mesmas escalas do estudo anterior. Adicionalmente, quase um terço dos doentes abandonou o tratamento com Co-trimoxazol devido aos

efeitos secundários, nomeadamente eritema e náuseas. Perante este quadro, Cotrimoxazol não deve ser prescrito para tratar a FPI.³⁵

Inibidores dos recetores das endotelinas - Macitentan e Ambrisertan

As endotelinas promovem a diferenciação de células mesenquimatosas contribuindo para o depósito de matriz extracelular no interstício dos pulmões dos doentes com FPI.³⁶

O estudo MUSIC de fase II randomizado com placebo foi conduzido para testar a influência do inibidor duplo do recetor das endotelinas, o Macitentan. O estudo concluiu que embora o perfil do fármaco fosse bastante tolerável com apenas uma ligeira elevação das transaminases hepáticas no grupo de tratamento, ao fim de 52 semanas ambos os grupos apresentaram uma diminuição da CFV semelhante (-200 ml).³⁷

Da mesma forma, o antagonista seletivo do recetor da endotelina A (ET_A) Ambrisertan também não se mostrou eficaz. Este fármaco foi associado com declínio mais acentuado da função pulmonar e a uma maior mortalidade do que o placebo.³⁸

Com base nesta evidência, os antagonistas da endotelina não estão recomendados no tratamento da FPI²¹

Sildenafil

Segundo a literatura, cerca de 1 em cada 3 doentes com FPI tem Hipertensão Pulmonar.³⁹ Deste modo foi avaliado se o uso de Sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase-5 e primeira linha no tratamento da Hipertensão Pulmonar Tipo 1⁴⁰, seria benéfico de forma rotineira.

Em bibliografia prévia, o já tinha sido testado o uso deste fármaco em doentes com FPI avançada (DLco <35%) e embora estes não tivessem melhorado a capacidade para realizar esforços (Teste de Caminhada de 6 minutos), melhoraram os níveis de dispneia e aumentaram a qualidade de vida.⁴¹ Recentemente, novos estudos com este fármaco foram realizados e foi encontrado que, nos doentes com FPI e disfunção sistólica ventricular direita, o

uso de Sildenafil está igualmente associado a uma melhoria da qualidade de vida e redução dos níveis de dispneia.⁴²

Octreotídio

O Octreotídio, um análogo da somatostatina foi idealizado como possível tratamento para FPI após estudos demonstrarem que há um aumento do recetor da somatostatina sst2A nos pulmões destes doentes e que a absorção do fármaco se correlacionava com a gravidade da doença.⁴³

Um estudo de fase II (n= 17), não randomizado e sem placebo demonstrou que o Octreotídio é um fármaco bem tolerado e que pode retardar a progressão da FPI. Em comparação com grupos de placebo usados para outros estudos a percentagem de doentes que teve uma diminuição da CFV>10% em 52 semanas foi de 29% comparativamente com os 54-55% dos grupos de placebo da literatura.⁴⁴ Uma vez que a diminuição da CFV > 10% em 52 semanas está associada à mortalidade, este fármaco pode ser bastante dotado de interesse necessitando de estudos de maiores dimensões e com grupos controlo com placebo.⁴⁵

Inibição do eixo renina-angiotensina - Losartan

In vitro, a angiotensina II (ANG II) ter um papel importante na fibrose pulmonar desenvolvida após lesão dos tecidos. A ANG II promove diretamente produção de procolagénio através da sua ligação a recetores da ANG II tipo-1 dos fibroblastos e indiretamente através da promoção da libertação de TGF- β .⁴⁶

Para testar a influencia da inativação do sistema renina-angiotensina in vivo foi conduzido um estudo prospetivo com Losartan 50 mg (n=20), um antagonista seletivo dos recetores da ANG II tipo-1. Ao fim de 52 semanas, 71% dos doentes melhoraram a sua %CFV comparativamente com o valor basal. De um modo semelhante mais de 50% dos doentes apresentaram melhoria dos scores de qualidade de vida e no teste de caminhada de 6 minutos.⁴⁷ Os resultados promissores do uso de Losartan necessitam de estudos de fase II e III que confirmem esta tendência.⁴⁷

Reabilitação e atividade física

A prática de exercício físico apropriado melhora a qualidade de vida e a tolerância a esforços dos doentes com FPI. ^{48,49}

Doentes com FPI submetidos a programas de exercício adequados demonstraram, para além da melhoria da qualidade de vida e da tolerância aos esforços, diminuição dos níveis de dispneia e aumento da força. Num estudo com 36 doentes intervencionados durante 12 semanas a variação da CVF foi de -3% (+/- 7,6) para o grupo de controlo e +3% (+/- 8,4) para o grupo de intervenção ($p < 0,05$). ⁵⁰

Estatinas

As Estatinas são fármacos frequentemente prescritos em doentes com doença ou risco cardiovascular considerável. Os estudos em relação à influência das Estatinas na FPI nem sempre foram concordantes, sendo que já foram associadas a uma melhoria e a uma ação prejudicial na progressão da doença. ⁵¹

Utilizando a base de dados dos doentes do grupo de placebo nos estudos randomizados de fase III (CAPACITY 004 e 006 e ASCEND) foi feito um estudo longitudinal onde os 624 doentes com FPI a fazer placebo nos respetivos estudos foram incluídos. O uso de Estatinas foi relacionado com uma diminuição significativa das hospitalizações por causa respiratória e em geral, e sobretudo com uma diminuição da mortalidade por FPI, embora não tenha sido provada uma diminuição da mortalidade efetiva. ⁵¹

A patofisiologia da atuação das Estatinas na doença pode ser bastante complexa. In vitro, as Estatinas têm um efeito modulatório na fibrose e são conhecidas por exercerem igualmente um efeito anti-inflamatório. ⁵¹

Assim, as estatinas parecem exercer um papel benéfico na FPI sendo que, apenas foram testadas em doentes a receber placebo. Novos estudos devem ser efetuados com doentes medicados com anti-fibróticos e Estatinas.

DISCUSSÃO

Os estudos com placebo mostraram que a função pulmonar decresce entre 150 a 200 mL/ano nestes doentes. Contudo, recentemente aprovaram-se dois fármacos, a Pirfenidona e o Nintedanib, que parecem isoladamente reduzir este ritmo em cerca de 40%. Embora estes resultados sejam bastante animadores e estejam associados a um ganho de mais de 25% de anos de vida comparado com o placebo, a doença crónica ainda tem uma mortalidade elevadíssima. Novos fármacos estão em estudo assim como associações das terapêuticas já recomendadas.²¹

Por outro lado, as exacerbações agudas da doença são preocupantes e acontecem em 15% de doentes/ano com taxas elevadas de mortalidade.³² A antibioterapia profilática que parece não ter vantagem em todas as fases da doença, continua a ser importante para estes casos.¹ Adicionalmente, novas modalidades terapêuticas como a Trombomodulina Recombinante podem ser promissoras nesta área.

Por fim, é importante não esquecer as medidas de suporte que podem ser oferecidas aos nossos doentes. A oxigenoterapia, a cinesioterapia e o transplante pulmonar deverão, nos casos seleccionados, ser considerado.¹

CONCLUSÃO

Ao longo dos últimos anos o paradigma desta doença tem mudado. A abordagem à FPI como uma doença puramente inflamatória foi abandonada. Atualmente é vista como uma doença complexa que resulta da interação de fatores genéticos e ambientais com os processos degenerativos que ocorrem nos indivíduos. Esta abordagem permitiu que muitas terapias benéficas noutros contextos fossem idealizadas como terapêutica destes doentes.

Por outro lado, temos aprendido que o que os fármacos que apresentam resultados promissores em estudos in vitro nem sempre tem significado quando os avaliamos a nível da clínica e que o progresso é feito à custa dos muitos estudos que tem sido feito neste grupo tão restrito de doentes.

Futuros estudos serão produzidos nesta área partindo das bases que temos hoje. Contudo, o diagnóstico acertado continua a ser fundamental para a implementação da terapêutica seja precoce quando ainda não ocorreu uma grande perda de função.

REFERÊNCIAS

1. Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patologica. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2016;22(2):112-122.
2. Sharif R. Overview of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and evidence-based guidelines. *Am J Manag Care*. 2017;23(11 Suppl):S176-S182.
3. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert review of respiratory medicine*. 2017;11(5):343-359.
4. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17074.
5. Soo E, Adamali H, Edey AJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future directions. *Clinical radiology*. 2017;72(5):343-355.
6. Kusmirek JE, Martin MD, Kanne JP. Imaging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiologic clinics of North America*. 2016;54(6):997-1014.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-1769.
8. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092.
9. Costabel U, Albera C, Lancaster LH, et al. An Open-Label Study of the Long-Term Safety of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RECAP). *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2017;94(5):408-415.
10. Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2017;23(3-b Suppl):S17-s24.

11. Tepede A, Yogaratnam D. Nintedanib for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Pharm Pract.* 2017;897190017735242.
12. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-1087.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-2082.
14. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, et al. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2016;193(2):178-185.
15. Mora AL, Rojas M, Pardo A, Selman M. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease. *Nature reviews Drug discovery.* 2017;16(11):755-772.
16. Okuda R, Matsushima H, Oba T, et al. Efficacy and safety of inhaled N-acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis: A prospective, single-arm study. *Respiratory investigation.* 2016;54(3):156-161.
17. Network TIPFCR. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2012;366(21):1968-1977.
18. Network TIPFCR. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(22):2093-2101.
19. Skaria SD, Yang J, Condos R, Smaldone GC. Inhaled Interferon and Diffusion Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG.* 2015;32(1):37-42.
20. Folcik VA, Garofalo M, Coleman J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis is strongly associated with productive infection by herpesvirus saimiri. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2014;27(6):851-862.

21. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from clinical trials over the past 25 years. *The European respiratory journal*. 2017;50(4).
22. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):222-228.
23. Diaz KT, Skaria S, Harris K, et al. Delivery and safety of inhaled interferon-gamma in idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*. 2012;25(2):79-87.
24. van den Blink B, Dillingh MR, Ginns LC, et al. Recombinant human pentraxin-2 therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: safety, pharmacokinetics and exploratory efficacy. *The European respiratory journal*. 2016;47(3):889-897.
25. Salcedo R, Ponce ML, Young HA, et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression. *Blood*. 2000;96(1):34-40.
26. Suga M, Iyonaga K, Ichiyasu H, Saita N, Yamasaki H, Ando M. Clinical significance of MCP-1 levels in BALF and serum in patients with interstitial lung diseases. *The European respiratory journal*. 1999;14(2):376-382.
27. Raghu G, Martinez FJ, Brown KK, et al. CC-chemokine ligand 2 inhibition in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 trial of carlumab. *The European respiratory journal*. 2015;46(6):1740-1750.
28. Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med*. 2010;16(9):1009-1017.
29. Raghu G, Brown KK, Collard HR, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(1):22-32.
30. Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(8):1374-1383.

31. Tsushima K, Yamaguchi K, Kono Y, et al. Thrombomodulin for acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof of concept study. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2014;29(2):233-240.
32. Abe M, Tsushima K, Matsumura T, et al. Efficacy of thrombomodulin for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia: a nonrandomized prospective study. *Drug design, development and therapy*. 2015;9:5755-5762.
33. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(1):88-95.
34. Varney VA, Parnell HM, Salisbury DT, Ratnatheepan S, Tayar RB. A double blind randomised placebo controlled pilot study of oral co-trimoxazole in advanced fibrotic lung disease. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2008;21(1):178-187.
35. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2013;68(2):155-162.
36. Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. Endothelin in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(1):1-10.
37. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *The European respiratory journal*. 2013;42(6):1622-1632.
38. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;158(9):641-649.
39. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129(3):746-752.
40. Galie N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72.

41. Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-628.
42. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest*. 2013;143(6):1699-1708.
43. Borie R, Fabre A, Prost F, et al. Activation of somatostatin receptors attenuates pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2008;63(3):251-258.
44. Crestani B, Chapron J, Wallaert B, et al. Octreotide treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a proof-of-concept study. *The European respiratory journal*. 2012;39(3):772-775.
45. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(4):431-440.
46. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(1):L156-164.
47. Couluris M, Kinder BW, Xu P, Gross-King M, Krischer J, Panos RJ. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with losartan: a pilot project. *Lung*. 2012;190(5):523-527.
48. Gaunard IA, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. *Respiratory care*. 2014;59(12):1872-1879.
49. Vainshelboim B, Fox BD, Kramer MR, Izhakian S, Gershman E, Oliveira J. Short-Term Improvement in Physical Activity and Body Composition After Supervised Exercise Training Program in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(5):788-797.
50. Vainshelboim B, Oliveira J, Fox BD, Soreck Y, Fruchter O, Kramer MR. Long-term effects of a 12-week exercise training program on clinical outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung*. 2015;193(3):345-354.

51. Kreuter M, Bonella F, Maher TM, et al. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2017;72(2):148-153.
52. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, Group MS. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *The European respiratory journal*. 2013;42(6):1622-1632.
53. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2013;158(9):641-649.

TABELA

Fármaco	Tipo de estudo	Objetivo primário
<p>Pirfenidona</p>	<p><u>ASCEND</u> Fase III, randomizados com placebo (n=555)</p>	<p>Progressão livre de doença (Decréscimo >10% da CFV prevista ou morte) - Ao fim das 52 semanas houve menos doentes com reduções da CVF > 10% em relação ao previsto e mortes comparativamente ao placebo (16,5% contra 31,8%, respetivamente – p<0,001).</p> <p style="text-align: right;">8</p>
<p>Nintedanib</p>	<p><u>IMPULSIS 1 e 2</u> Fase III, randomizados com placebo (n=1061)</p>	<p>Diminuição anual da CFV (em mililitros) após 52 semanas - Ambos os estudos encontraram benefício no uso de Nintedanib</p> <p>IMPULSIS-1 (-114,47ml contra -239,9ml – p<0,001)</p> <p>IMPULSIS-2 (-113,6ml contra -207,03ml – p<0,001)</p> <p style="text-align: right;">14</p>
<p>Carlumab</p>	<p>Fase II, randomizado com placebo (n=126)</p>	<p>Avaliação do decréscimo da CFV – todos os grupos de tratamento apresentaram decréscimos superiores ao placebo ao fim de 52 semanas tendo as doses mais elevadas paradas precocemente. Às 52 semanas os doentes do grupo experimental apresentaram diminuições entre -290ml e -320ml comparativamente com -130ml no grupo de placebo.</p> <p style="text-align: right;">27</p>

Simtuzumab	Fase II, randomizado com placebo (n=544)	Progressão livre de doença - definida como morte ou um decréscimo da CFV >10% previsto O estudo foi terminado prematuramente sem resultados significativos, quando o grupo com Simtuzumab apresentava uma mediana de 12,6 meses livres de doença contra 15,4 meses no placebo (p=0.329)	29
Varfarina	<u>ACE-IPF</u> Fase III, randomizado com placebo (n=146)	O objetivo primário era avaliar sobrevida, hospitalizações e decréscimo >10% da CFV, contudo terminou às 28 semanas porque o grupo da varfarina apresentou mais mortes (14 contra 3 – p=0,05)	33
Macitentan	<u>MUSIC</u> Fase II, randomizado com placebo (n=178)	Após 52 semanas ambos os grupos apresentaram uma diminuição da CFV semelhante (-200ml)	52
Ambrisertan	<u>ARTEMIS-IPF</u> Fase III, randomizado com placebo (n=492)	O objetivo primário era tempo livre de doença (definido como morte, hospitalização por causa respiratória ou diminuição significativa da capacidade pulmonar) contudo o estudo parou precocemente por falhar o objetivo primário uma vez que os doentes a fazer Ambrisertan apresentaram mais complicações da doença às 37 semanas (27,4% contra 17,7% - p<0,010)	53

Tabela 1: Resumo dos principais estudos em FPI publicados nos últimos 5 anos

FIGURAS



Figura 1 – Visão geral dos resultados do tratamento com os principais fármacos estudados para o tratamento da FPI (PRM-151 – Pentraxina Humana Recombinante; NAC – N-acetilcisteína; INF - γ – Interferão- γ)

ANEXOS



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 afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

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

3. VISÃO

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

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

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

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

4. INFORMAÇÃO GERAL

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

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

A 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>.

APÊNDICE

Poster

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: The new therapeutic approaches

Pedro Maia Santos Neves, Venceslau José Coelho Pinto Hespanhol - Faculty of Medicine of Porto.

INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a fibrotic lung disease characterized by worsening dyspnea and progressive loss of the lung function. IPF primarily affects older individuals, with a median age at diagnosis of 66 years. Data suggests that the prevalence is between 14 - 27,9 cases per 100000 person. The disease is ultimately fatal with a long-term survival of 2-3 years if the patients are left untreated.

PURPOSE

Our understanding of the pathogenesis of IPF has evolved from that of a predominantly inflammatory disease to one driven by a complex interplay of repeated epithelial cell damage and aberrant wound healing, involving fibroblast recruitment, proliferation and differentiation, and culminating in excess deposition of extracellular matrix. This new approach prompted a change in the type of compounds being investigated as potential therapies. In this review the main findings of the last 5 years are discussed focusing on improving the long-term survival of the IPF patients.

METHODS

A research in the PubMed/Medline was conducted with the Mesh Terms "Idiopathic Pulmonary Fibrosis/drug therapy" and only were included phase-II and phase-III clinical cases published in English between 2011 and 2017. 39 articles met the criteria. After reading the abstract 1 article was excluded. For a better understanding of the background and future directions of the disease 20 more articles were included.

PREDNISONE, AZATHIOPRINE AND N-ACETYLCYSTEINE

This triple therapy was widely used in FPI based on its potential to counteract the oxidative stress thought to contribute to the progression of the disease. In 2014, PANTHER-IPF was conducted to establish the safety and efficacy of this therapy. The study was stopped because the triple therapy lead to more deaths and more hospitalizations than the placebo. This findings resulted in a strong recommendation against this therapy.

PIRFENIDONE AND NINTEDANIB

This two drugs completely changed the survival of FPI patients. Both of this are approved in many countries to treat this patients and are the first-line to treat patients in most updated guidelines. Pirfenidone is a prodrug with antifibrotic, anti-inflammatory and anti-oxidant effects in vitro. The CAPACITY and ASCEND trials were conducted to confirm the promising results pointed by the phase-II trials. The treatment with pirfenidone showed a significant reduced decline in forced vital capacity (FVC) at 52 weeks with a safety and tolerable profile. Nintedanib is a intracellular inhibitor of the tyrosine kinases involved in the pathogenesis of IPF. In two phase-III trials (INPULSIS-1 and INPULSIS-2) conducted, the use of nintedanib was associated with a reduction of the decline of FVC, fewer acute exacerbations and preservation of the quality of life of the patients compared to the placebo.

NEW THERAPIES

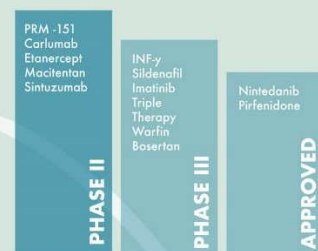


Fig 1 - Overview on the main clinical trials on FPI

Besides the clinical trials with pirfenidone and nintedanib, most studies showed no beneficial use of this new therapeutics in phase-II and phase-III compared to the placebo or against prednisolone. The outcomes were not different and the rate of decrease of FVC were similar. Phase-II very promising trials were conducted with PRM-151. Recombinant human pentraxin 2 (also known as serum amyloid P) with anti-inflammatory and anti-fibrotic effects showed a reduction of the decrease of FVC to be confirmed in phase-III studies.

CONCLUSION

In the last years a lot of drugs have been tested in IPF to stop the progression of this devastating disease. Nintedanib and pirfenidone had changed the treatment completely because of their reduction of the decreasing rate in FVC in this patients as well as, as confirmed in the latest studies with an increase in long- time survival. New drugs for new pathways are now being tested. PRM-151 seems a promising drug with a tolerable safety profile.

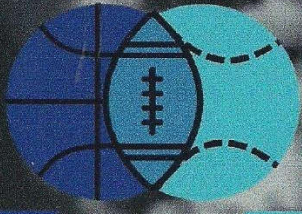
DISCLOSURE

IPF is a fatal disease and we need to provide the best treatment possible. Being up-to-date to the latest drugs approved is crucial in such a studied and so badly known disease. In the latest years a lot has improved in both diagnostics and therapeutics of this patients who used to have such a bad outcome. Physical Exercise adapted to the condition of the patient as well as followed by a professional seems a very good non-pharmacological therapeutic. Despite not increasing the overall survival is associated with an increase in the quality of life of this patients.

Poster da monografia "Fibrose Pulmonar Idiopática: as Novas Abordagens Terapêuticas", em inglês, conforme apresentado no IV Congresso de Medicina Desportiva a 3 de março de 2018 no CIM-FMUP

IV CURSO DE

MEDICINA DESPORTIVA



CERTIFICADO DE APRESENTAÇÃO

Certifica-se que

PEDRO MAIA SANTOS NEVES

apresentou o seu poster científico com o tema

**FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA: AS NOVAS ABORDAGENS
TERAPÊUTICAS**

no IV Curso de Medicina Desportiva, organizado pelo Prof. João Torres em colaboração com a AEFMUP
no dia 3 de Março de 2018, no CIM-FMUP.

JOÃO TORRES
CHAIRMAN

AEFMUP

JOÃO TORRES
ORTOPEDIA

æfmup