

Maria do Pilar Pimentel Ferreira

Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico Pediátrico

Fertility Preservation in Pediatric Oncological Patient

março, 2020

Maria do Pilar Pimentel Ferreira

Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico Pediátrico

Fertility Preservation in Pediatric Oncological Patient

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina da Reprodução

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Professora Doutora Ana Margarida Póvoa

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2020

FMUP

Eu, Maria do Pilar Pimentel Ferreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 201406227 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, 18/02/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria do Pilar Pimentel Ferreira

NOME

Maria do Pilar Pimentel Ferreira

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201406227

pilarpimentelferreira@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina da Reprodução

~~TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico Pediátrico

ORIENTADOR

Dra. Ana Margarida Antunes Póvoa Ferreira

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/02/2020

Assinatura conforme cartão de identificação: _____

Maria do Pilar Pimentel Ferreira

Preservação da fertilidade no doente oncológico pediátrico

Fertility preservation in pediatric oncological patient

Autores:

Maria do Pilar Ferreira

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

pilarpimentelferreira@hotmail.com

(Rua Maria Feliciana nº105 3º drt frente 4465-280)

Ana Margarida Póvoa, MD, PhD

Unidade de Medicina da Reprodução, Serviço de Ginecologia do Centro Hospitalar
Universitário de São João, Porto, Portugal;

Departamento de Ginecologia-Obstetrícia e Pediatria, Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Portugal;

Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Portugal

amargpf@gmail.com

Preservação da fertilidade no doente oncológico pediátrico

Resumo

A incidência de doenças oncológicas em idade pediátrica tem vindo a aumentar nas últimas décadas. A melhoria das taxas de sobrevida contribuiu para o número crescente de sobreviventes em idade reprodutiva. Tratamentos oncológicos como a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, em monoterapia ou associação, podem afetar a fertilidade por gonodotoxicidade direta, indireta ou por alterações específicas dos órgãos reprodutores.

A preservação da fertilidade dos pacientes oncológicos pediátricos tem que ser reconhecida como relevante e indispensável na sua qualidade de vida futura. Todas as crianças e adolescentes com o diagnóstico de cancro, e seus pais, devem ser informados sobre o risco de infertilidade futura relacionada com os tratamentos propostos e aconselhados por uma equipa multidisciplinar acerca de métodos de preservação da fertilidade de modo a fornecer opções individualizadas e atempadas de preservação da fertilidade.

Em idade pediátrica, as técnicas de preservação da fertilidade têm indicações específicas para cada sexo e estágio de maturação sexual e incluem a criopreservação de ovócitos ou esperma, a criopreservação de tecido ovárico ou tecido testicular, ooforopexia, e abordagens médicas e/ou cirúrgicas que diminuam o risco das terapêuticas oncológicas.

Os autores apresentam uma revisão da literatura sobre o tema.

Palavras-chave: Preservação da fertilidade; cancro pediátrico; criopreservação de ovócitos; criopreservação de tecido ovárico; criopreservação tecido testicular

Preservação da fertilidade no doente oncológico pediátrico

Introdução

A incidência de doenças oncológicas em idade pediátrica tem vindo a aumentar nas últimas décadas [1]. Os principais tipos de cancro em crianças e adolescentes são as leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central, tumor de Wilms e retinoblastoma. Devido aos avanços no seu tratamento, as taxas de sobrevida são superiores a 80% para vários tipos de tumores, em particular para pacientes com cancro na infância ou no início da idade adulta [2], contribuindo para o número crescente de sobreviventes de doenças oncológicas em idade reprodutiva.

Os tratamentos mais utilizados são a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia. Esses tratamentos têm efeitos secundários a médio/longo prazo podendo afetar a fertilidade e outras áreas da saúde reprodutiva como o desenvolvimento pubertário, produção hormonal e função sexual [2, 3]. A probabilidade de sobreviventes de doença oncológica terem filhos é reduzida em 50%.

Surge assim a necessidade de explicar os riscos associados aos tratamentos que variam de acordo com o tipo de cancro, o tratamento implementado e a idade do paciente [2], e promover métodos de preservação da fertilidade, sendo este um dos aspetos relacionados com a qualidade de vida na sobrevivência.

Atualmente, no adulto, várias técnicas de preservação da fertilidade estão já implementadas.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo descrever as técnicas de preservação da fertilidade disponíveis em idade pediátrica, tendo em conta a idade e estágio de maturidade sexual, o tipo de carcinoma e a terapêutica oncológica utilizada, contribuindo para a discussão das opções de preservação da fertilidade na orientação oncológica pediátrica, de modo a não colocar em causa a fertilidade futura destes doentes [3].

Métodos

Efetuiu-se uma pesquisa em dois motores de pesquisa (PubMed e Web of Science), com a seguinte Query: Fertility Preservation AND Oncological Children. Obteve-se um total de 145 artigos. Após leitura dos resumos obtiveram-se 48 artigos, dos quais 18 foram usados na elaboração desta monografia.

1.Risco das terapêuticas oncológicas na fertilidade

As terapêuticas oncológicas são compostas por vários tipos de tratamentos, entre as quais a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, podendo ser usados em monoterapia ou em terapia combinada.

Segundo alguns estudos, cada um dos tipos de tratamento antineoplásico tem diferentes riscos de infertilidade associados e variam de acordo com a dose usada, a duração do tratamento e as características dos pacientes, sendo a idade um dos aspetos mais relevantes [4, 5].

O impacto das várias terapêuticas da doença oncológica na fertilidade pode ocorrer por meio de um ou mais dos seguintes mecanismos: gonadotoxicidade direta, quando ocorre lesão direta do ovário ou do epitélio seminífero no testículo; neste mecanismo intervém o efeito dos agentes antineoplásicos alquilantes ou da radioterapia pélvica; gonadotoxicidade indireta, quando ocorrem alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, por exemplo após radioterapia craniana; alterações ao nível da função uterina, na mulher, e das funções erétil ou ejaculatória, no homem, que podem ser causadas por irradiação pélvica ou por alguns tipos de intervenções cirúrgicas ao nível dos aparelhos reprodutores, feminino e masculino.

No caso específico do sexo feminino, existe uma estratificação do risco da falência ovárica prematura (FOP) que varia entre o baixo risco (20%) e o risco elevado (80%), tendo em conta a dose terapêutica e a idade do doente [6].

No sexo masculino, é mais complicada essa estratificação específica de risco, embora apresente associações semelhantes entre os tratamentos referidos no sexo feminino e o elevado risco de provocar infertilidade (tabela 1).

Tabela 1: Tratamento antineoplásico associado aos diferentes graus de risco de falência ovárica prematura (gonadotoxicidade) [7, 8]

Risco	Tratamento
Elevado (>80%)	→Agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucil, ifosfamida, temozolomida, melfalano, bussulfano, procarbazina, dacarbazina, carmustina, lomustina, tiotepa →Irradiação corporal total →Transplante de células-estaminais hematopoiéticas →Irradiação abdominal, pélvica
Intermédio	→Antraciclinas (adriamicina, daunorubicina) → Derivados de platina (cisplatina, carboplatina)

Baixo (<20%)	→ Alcalóide vegetal (vincristina, vinblastina) → Antimetabolitos (citarabina, metotrexato, 5-fluorouracil) → Outros (dactinomicina, L-asparaginase)
Desconhecido	→ Anticorpos monoclonais (bevacizumabe, trastuzumabe) → Irinotecano, oxaliplatina, taxanos

1.1 Quimioterapia

Relativamente à quimioterapia existem diferentes agentes, cada um com um risco diferente de gonadotoxicidade. O tipo de ciclo de quimioterapia também se correlaciona com diferentes toxicidades. De uma forma generalizada, todos se relacionam com uma diminuição da fertilidade [6].

Os agentes mais conhecidos como promotores de infertilidade são os da classe alquilante (classe de antineoplásicos que causam alterações nas cadeias de DNA, impedindo a replicação celular) e os seus principais efeitos secundários são a fibrose ovárica e a depleção folicular e ovocitária prematura, aceleradas pela apoptose dos ovócitos e das células da granulosa [9, 10]. Alguns dos agentes alquilantes são a ciclofosfamida, o bussulfano e a procarbazina, sendo reconhecida a sua gonadotoxicidade isoladamente ou em combinação de dois ou mais agentes [6, 7, 11].

A dose terapêutica, a duração da exposição, a idade da doente e a reserva folicular no início da terapêutica, no que respeita ao sexo feminino, são fatores que permitem avaliar o grau de infertilidade que podem provocar [10, 12].

A criança do sexo feminino, pela abundância de folículos ovários, é mais resistente, do que a mulher adulta, à gonadotoxicidade, e mais tolerante a doses mais elevadas de quimioterapia, antes de se manifestar a falência ovárica prematura (FOP) [4]. Não se efetua uma comparação no sexo masculino porque não existe uma reserva, mas uma produção de espermatozoides contínua.

1.2 Radioterapia

A radioterapia tem diferentes riscos consoante a dose, o campo de irradiação e o esquema de fracionamento utilizados durante o tratamento.

No sexo feminino, a irradiação abdominal e pélvica associa-se a um maior risco de falência ovárica prematura (FOP) [10]. Existe uma maior tolerância nos indivíduos mais jovens, por terem uma maior reserva folicular [10].

Os efeitos diretos no útero após a irradiação incluem alterações irreversíveis no miométrio (fibrose, atrofia e diminuição do volume e elasticidade), nos vasos sanguíneos

(diminuição da vascularização uterina) e no endométrio (atrofia) [9, 10]. Essas alterações são mais pronunciadas se a exposição for realizada antes da puberdade [10]. A irradiação uterina está assim associada à infertilidade e desfechos obstétricos desfavoráveis. As complicações obstétricas em pacientes que são submetidas à radioterapia, em comparação com a população em geral, incluem abortamentos espontâneos (38% vs. 12%), parto pré-termo (62% vs. 9%) e recém-nascidos com baixo peso ao nascimento (62 % vs. 6%), respectivamente. Está aconselhado adiar a gravidez, pelo menos por um ano, após a conclusão da radioterapia [9].

Outros fatores influenciam o grau de toxicidade da radioterapia. Gosden *et al* demonstraram que a depleção de folículos primordiais, em ovários de ratinhas, estava relacionada com a dose, e doses crescentes de radiação provocavam maiores depleções [9]; exposições a altas doses de radiação causavam esterilização, enquanto doses mais baixas causavam apenas depleção parcial da reserva folicular primordial, levando a insuficiência ovárica prematura (FOP) [9].

Existe um maior grau de toxicidade associado à terapêutica com radioterapia realizada numa sessão única em vez de fracionada [9, 10]. A exposição total de 20Gy de radioterapia abdominal fracionada, durante seis semanas, produz esterilidade em crianças e adolescentes do sexo feminino [6].

A radioterapia craniana que atinja o hipotálamo ou a hipófise, efetuada antes da puberdade, tem como consequência a puberdade precoce, alterações no ciclo hormonal, influenciando a fertilidade futura [9, 10]. As crianças que receberam doses elevadas (>30Gy) de irradiação craniana têm um risco acrescido de desenvolver hipogonadismo hipogonadotrófico, com amenorreia hipotalâmica e ausência de desenvolvimento pubertário [9, 10].

Os pacientes do sexo masculino que receberam doses de radiação testicular superiores a 7,5 Gy, foram relatados como menos propensos a terem descendência [13]. Os testículos na pré-puberdade são menos sensíveis à gonadotoxicidade da radioterapia do que na idade adulta [14].

A terapia combinada com altas doses de quimioterapia e irradiação corporal total, prévias a transplante de medula óssea é altamente gonadotóxica deixando a maioria das pacientes do sexo feminino sem função ovárica, e portanto, inférteis [6].

1.3 Cirurgia

As cirurgias do aparelho reprodutor feminino como a histerectomia e a ooforectomia bilateral, ou do aparelho reprodutor masculino como a orquidectomia bilateral originam infertilidade definitiva.

2. Técnicas de preservação da fertilidade em crianças e adolescentes

Dada a imaturidade sexual, especialmente em crianças pré-púberes, as técnicas de preservação da fertilidade possíveis são mais limitadas. As mais utilizadas são a criopreservação do tecido ovárico ou testicular em crianças sexualmente imaturas, sendo que em adolescentes pós-púberes, a estimulação ovárica com a criopreservação de ovócitos ou a criopreservação de espermatozoides são preferíveis [10].

Apresentamos cada uma das técnicas usadas, tendo em conta o sexo e a idade pubertária do paciente, de modo a promover uma orientação para cada tipo de técnica.

2.1 No sexo feminino

2.1.1 Criopreservação de Ovócitos

A criopreservação de oócitos é considerada em adolescentes, na idade pós-púbere. Compreende uma fase inicial de estimulação hormonal (10-14 dias), para recrutamento folicular, acompanhada de monitorização ecográfica. O uso de estimulação ovárica não deixa de ser um fator de preocupação nas mulheres com tumores hormono-dependentes, como, por exemplo, o cancro de mama, por acarretar um aumento suprafisiológico dos níveis circulantes de estrogénios. No entanto, a prática atual apoia a estimulação ovárica com gonadotrofinas concomitantemente com letrozol em pacientes com tumores sensíveis ao estrogénio, com o intuito de reduzir os níveis plasmáticos de estrogénios nestas doentes [3]. Após a estimulação segue-se a punção folicular ecoguiada por via transvaginal e a criopreservação dos ovócitos [9, 10]. A recuperação é rápida, e podem iniciar-se, no mesmo dia, os tratamentos antineoplásicos [10].

Em estudos mais antigos, a criopreservação de ovócitos ainda era considerada um procedimento experimental. Atualmente as taxas de fecundação e gravidez após reprodução assistida com ovócitos frescos ou resultantes de desvitrificação parecem ser semelhantes. O número de nados vivos resultantes de ovócitos criopreservados por vitrificação (congelamento rápido) tem aumentado e aparentemente não há diferenças nos resultados perinatais ou na taxa de anomalias congénitas entre crianças nascidas de ovócitos criopreservados em comparação com aquelas nascidas de ciclos de fertilização *in vitro* a fresco ou até de gravidez espontânea [3].

Atualmente, a criopreservação de ovócitos é uma técnica de preservação da fertilidade com eficácia bem estabelecida.

2.1.2 Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões é uma técnica clinicamente estabelecida, mas implica a existência de um parceiro masculino (que não existe nesta faixa etária) ou de um dador anónimo de espermatozoides, retirando autonomia reprodutiva futura. Em Portugal, esta situação

não é aplicável estando desaconselhada pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente assistida.

2.1.3 Criopreservação de tecido ovárico (CTO)

A criopreservação de tecido ovárico é, provavelmente, a única opção para preservação da fertilidade em crianças pré-púberes e nos casos de crianças pós-púberes em que não há tempo suficiente para se efetuar a estimulação ovárica necessária para a realização da criopreservação de oócitos, antes do início da terapêutica oncológica [8, 10].

A ideia da técnica de criopreservação do tecido ovárico surgiu após a descoberta da maior resistência às lesões criogénicas dos folículos primordiais, presentes no córtex ovárico, em relação aos ovócitos maduros [9]. No caso da criopreservação do tecido ovárico, deixa de ser necessária a pré-estimulação ovárica para colheita posterior dos ovócitos, uma vez que é colhido diretamente o tecido ovárico por biópsias múltiplas, ou o ovário na sua totalidade, não sendo consensual a opção ideal. A recolha do tecido pode ser realizada por via laparoscópica ou por laparotomia se concomitante com outra intervenção cirúrgica, sem necessidade de qualquer preparação prévia [8, 10]. Após a conclusão do tratamento antineoplásico, o tecido pode ser descongelado e transplantado para a paciente [3]. A viabilidade folicular após criopreservação e descongelamento foi demonstrada em vários estudos [9]. O pool sobrevivente de folículos primordiais será reativado e os enxertos ováricos poderão restabelecer o ciclo menstrual necessário para a conceção, gestação e parto [6].

O sucesso do procedimento vai depender da indicação correta para CTO, da idade da paciente, da técnica de preservação e da técnica cirúrgica do transplante [8].

Uma possível contraindicação para o processo é o risco de contaminação por células malignas, no autotransplante do tecido.

Os primeiros estudos em que se discute a criopreservação e transplante de tecido ovárico datam da década de 1950. Os estudos iniciais foram decepcionantes até ser descoberta a necessidade da utilização de substâncias crioprotetoras na preservação dos tecidos. O primeiro caso relatado de transplante autólogo de tecido ovárico criopreservado data de 2000 [10]. O primeiro nascimento data de 2004 [15]. Até à data, já estão reportados mais de 100 nascimentos após transplante de tecido ovárico criopreservado. Estudos mais recentes mostram que a taxa estimada de gravidez após o transplante de tecido ovárico varia de 11% a 30% [4].

Em 2018, foi publicado o caso da primeira gravidez de sucesso, com nascimento de um rapaz, resultante de FIV após transplante de tecido ovário criopreservado, antes da puberdade[16].

Esta técnica geralmente é bem tolerada, mas por ser invasiva, pode estar associada a efeitos adversos graves. Deve assim ser proposta após avaliação ponderada dos riscos cirúrgicos.

Esta técnica ainda é considerada experimental.

2.1.4 Ooforopexia (Transposição ovárica)

Muitas crianças com doenças oncológicas são tratadas com irradiação abdominal e/ou pélvica total. É o caso da doença de Hodgkin, tumor de Wilms ou outros tumores sólidos, que são mais comuns em idades pediátricas. Um dos seus efeitos secundários é promover um alto risco de FOP.

A ooforopexia foi descrita, pela primeira vez, em 1958 [9]. Consiste na remoção dos ovários do campo direto da radiação, através do seu reposicionamento, variando de acordo com a anatomia da paciente e do tratamento [3, 10]. Pode ser efetuada simultaneamente ao tratamento cirúrgico ou, se este não fizer parte do plano terapêutico, a transposição laparoscópica é a melhor escolha e deve ser realizada antes da radioterapia [8, 10].

A transposição ovárica, realizada antes da radioterapia, permite preservar a função ovárica das meninas e adolescentes, embora se saiba que mesmo nos casos em que os ovários estão fora do campo de irradiação, as doses de dispersão podem causar insuficiência ovárica em até 50-90% dos casos [3].

Após a conclusão do tratamento, a doente é novamente submetida a cirurgia com reposicionamento dos ovários na sua localização original, permitindo, desse modo, o retorno da função reprodutiva [3].

As taxas de sucesso variam de 60% a 89% e dependem amplamente da idade da paciente, da dose de radiação, do local, do tipo de tratamento e do uso concomitante de quimioterapia [3, 10].

2.1.5 Uso preventivo de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH)

A possibilidade de ministrar agonistas da GnRH, de modo a minimizar o dano gonadal causado pelos agentes gonadotóxicos, é atraente contudo, uma meta-análise que envolveu 28 estudos controlados e randomizados [17], bem como outro mais recente randomizado [18] confirmam que, apesar de haver evidência de potenciais benefícios em termos de recuperação da ovulação e dos ciclos menstruais, as taxas de gravidez não melhoraram e por isso a evidência da eficácia desta medida ainda é insuficiente.

2.2 No sexo masculino

2.2.1 Criopreservação de esperma

A criopreservação de esperma está indicada para idades pediátricas pós-púberes, quando já existem espermatozoides no esperma. Geralmente, a criopreservação de esperma é recomendada antes do início do tratamento antineoplásico, uma vez que um único tratamento de quimioterapia pode afetar adversamente a qualidade do esperma [3]. Pacientes com determinadas patologias como tumor testicular de células germinativas ou linfoma de Hodgkin, podem ser oligo ou azoospérmicos, mesmo antes do tratamento [3].

A colheita da amostra de esperma é normalmente feita por masturbação [3]. Outros métodos de colheita estão disponíveis, como extração de esperma testicular, aspiração epididimária microcirúrgica de espermatozoides, estimulação vibratória peniana e eletroejaculação [9]. Esta oferece uma alternativa adicional para pacientes incapazes de se masturbar, usando assim a estimulação elétrica através de uma sonda retal que estimula os órgãos ejaculatórios [3].

Através desses métodos obtemos uma amostra cuja qualidade é avaliada, permitindo determinar a viabilidade da criopreservação.

Mais tarde, podem ser usadas várias técnicas, tais como inseminação intrauterina, fertilização *in vitro* ou microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). Mesmo nos casos com qualidade sub-ótima de esperma, a ICSI permite uma fertilização bem-sucedida [8, 9]. Assim, perspectiva-se uma possível capacidade reprodutiva futura.

2.2.2 Criopreservação do tecido testicular

A produção de espermatozoides inicia-se na puberdade. Assim, em idades pré-púberes, a criopreservação de tecido testicular pode ser o procedimento usado, sendo semelhante à criopreservação de tecido ovárico [8].

Embora o testículo pré-púbere não produza espermatozoides maduros, ele contém as células estaminais a partir das quais se irão desenvolver os espermatozoides [9].

O processo baseia-se na colheita e congelamento do tecido testicular, antes dos tratamentos antineoplásicos. Após cura do paciente, o tecido pode ser descongelado e as células germinativas armazenadas podem ser reimplantadas nos próprios testículos do paciente, onde darão origem à espermatogénese completa e normal, nos túbulos seminíferos. Este procedimento é conhecido como transplante de células germinativas [9].

Uma das questões mais importantes no autotransplante de células germinativas é o risco de reintroduzir células malignas. Sabemos que esse risco é maior em cânceres hematológicos, pois os testículos podem atuar como locais santuário para células leucêmicas. Neste grupo de pacientes, a técnica de maturação *in vitro* de células estaminais contorna esse risco [9].

O tecido testicular tem uma taxa de viabilidade pós-descongelamento superior (95%) em comparação com a preservação das células-estaminais (66%) [8].

Mais tarde, essas técnicas de preservação da fertilidade são combinadas com processos de procriação assistida permitindo aos doentes em idades pediátricas uma forma alternativa de reprodução, apesar de uma possível infertilidade [8].

Esta técnica é ainda considerada experimental.

2.3 Em ambos os sexos

2.3.1 Cirurgia conservadora

A cirurgia oncológica deverá ser mais conservadora e menos radical possível, de modo a tentar preservar os órgãos reprodutores.

2.3.2 Proteção das gónadas

Durante a realização de radioterapia, que não seja direcionada às gónadas, a proteção das mesmas com material blindado reduz a exposição dos órgãos reprodutores à radiação, devendo ser preconizada.

Em forma de síntese tabela 2 mostra os principais métodos de preservação da fertilidade usados em oncologia pediátrica, com requisitos, vantagens e desvantagens.

Tabela 2: Quadro resumo das técnicas de preservação da fertilidade [3]

<i>Sexo /Técnica</i>	Requisitos	Vantagens	Desvantagens
<i>Feminino</i>			
Criopreservação de ovócitos	pós-pubertal	Mais sucesso na criopreservação	Necessidade de estimulação ovárica; só possível após puberdade;
Criopreservação tecido ovárico	pré-pubertal	Não implica adiamento do tratamento oncológico;	Maior risco contaminação por células malignas;
Ooforopexia	pré e pós-pubertal	Processo standard	Radiação dispersa pode ter feitos adversos noutros locais;

<i>Masculino</i>			
Criopreservação de espermatozoides	pós-pubertal	Baixo custo	Masturbação
Criopreservação de tecido testicular	pré-pubertal		Cirurgia

Conclusão

Os pacientes oncológicos em idade pediátrica são ainda pouco aconselhados em relação ao impacto negativo do tratamento antineoplásico na sua fertilidade, bem como das opções atuais de preservação da mesma. Com taxas de sobrevivência cada vez mais elevadas nesta faixa etária, a qualidade de vida da qual a fertilidade futura faz parte assume uma enorme importância.

Os autores descrevem os potenciais efeitos dos tratamentos antineoplásicos na fertilidade e apresentam as várias técnicas de preservação da fertilidade atualmente disponíveis, que possibilitam uma reprodução potencial futura.

Todas as crianças e adolescentes com o diagnóstico de cancro, e seus pais, devem ser informados sobre o risco de infertilidade futura relacionada com os tratamentos propostos e aconselhados acerca de métodos de preservação da fertilidade. Este aconselhamento deve ser efetuado por uma equipa multidisciplinar que envolva oncologistas, cirurgiões e médicos da medicina da reprodução de modo a fornecer opções individualizadas de preservação da fertilidade antes de procedimentos de índole terapêutica, como as cirurgias ou tratamentos oncológicos.

Em idades pré-púberes ou com urgência em iniciar as terapêuticas oncológicas, a criopreservação de tecido ovárico ou de tecido testicular, embora experimentais, são atualmente disponíveis. Após a puberdade, a criopreservação de ovócitos ou de espermatozoides são as técnicas mais estabelecidas.

A preservação da fertilidade dos pacientes oncológicos pediátricos tem que ser reconhecida como relevante e indispensável na sua qualidade de vida futura pelo que se deseja um maior investimento no estudo das técnicas de preservação da fertilidade bem como sua divulgação e implementação.

Referências Bibliográficas

1. Lopategui, D.M., R. Yechieli, and R. Ramasamy, *Oncofertility in sarcoma patients*. Translational andrology and urology, 2017. **6**(5): p. 951-958.
2. Rodriguez-Wallberg, K.A. and K. Oktay, *Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines*. Cancer Manag Res, 2014. **6**: p. 105-17.
3. Hudson, J.N., et al., *New Promising Strategies in Oncofertility*. Expert review of quality of life in cancer care, 2017. **2**(2): p. 67-78.
4. Imbert, R., et al., *Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis*. Hum Reprod, 2014. **29**(9): p. 1931-40.
5. Kovacs, P., *Fertility preservation in reproductive age women with cancer*. Journal of obstetrics and gynaecology of India, 2014. **64**(6): p. 381-387.
6. Rosendahl, M., et al., *Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer*. Fertility and Sterility, 2011. **95**(6): p. 2158-2161.
7. Dinikina, Y., et al., *Ovarian tissue cryopreservation in prepubertal patients with oncological diseases: multidisciplinary approach and outcomes*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019: p. 1-8.
8. Wunder, D., et al., *Fertility preservation in cancer patients. Review of the French speaking part of Switzerland and recommendations for different situations*. Swiss Med Wkly, 2012. **142**: p. w13645.
9. Maltaris, T., et al., *Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors*. Asian J Androl, 2006. **8**(5): p. 515-33.
10. Oktay, K. and O. Oktem, *Fertility preservation medicine: a new field in the care of young cancer survivors*. Pediatr Blood Cancer, 2009. **53**(2): p. 267-73.
11. Andres, M.M. and V. Castel, *[Preservation of fertility in children and adolescents with cancer: current situation and future perspectives]*. An Pediatr (Barc), 2009. **71**(5): p. 440-6.
12. Roberts, J., et al., *Fertility preservation in reproductive-age women facing gonadotoxic treatments*. Current oncology (Toronto, Ont.), 2015. **22**(4): p. e294-e304.
13. Reinmuth, S., et al., *Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany*. J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(12): p. 2071-8.
14. Rivkees, S.A. and J.D. Crawford, *The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage*. Jama, 1988. **259**(14): p. 2123-5.
15. Donnez, J., et al., *Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue*. Lancet, 2004. **364**(9443): p. 1405-10.
16. Matthews, S.J., et al., *Successful pregnancy in a woman previously suffering from beta-thalassemia following transplantation of ovarian tissue cryopreserved before puberty*. Minerva Ginecol, 2018. **70**(4): p. 432-435.
17. Bedaiwy, M.A., et al., *Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 906-14.e1-4.
18. Demeestere, I., et al., *No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial*. J Clin Oncol, 2016. **34**(22): p. 2568-74.



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 mandatório 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:

- Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- 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)
- Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- Morada e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- Título (sem autores)
- 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.
- 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). 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 associação-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>.