

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2021/2022

Maria Inês Pacheco de Sousa

COVID-19: achados histopatológicos *post mortem*

COVID-19: histopathological *post mortem* findings

Março, 2022

FMUP

Maria Inês Pacheco de Sousa

COVID-19: achados histopatológicos *post mortem*

COVID-19: histopathological *post mortem* findings

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ciências Médicas e da Saúde

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Laura Sofia Ramos Mendes Cainé

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

Março, 2022

FMUP

Eu, Maria Inês Pacheco de Sousa, abaixo assinado, nº mecanográfico 200803218, 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, 14/03/2022

Assinatura conforme cartão de identificação:



NOME

Maria Inês Pacheco de Sousa

NÚMERO DE ESTUDANTE

200803218

E-MAIL

ines.mips@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências da Saúde

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRRAFIA (riscar o que não interessa)

COVID-19: achados histopatológicos *post mortem*

ORIENTADOR

Laura Sofia Mendes Cainé

COORDENADOR (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, 14/03/2022

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria Inês Pacheco de Sousa

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença pandémica com elevada mortalidade e morbilidade à escala global. É causada pelo vírus SARS-CoV-2, e as evidências mostram que este vírus afeta principalmente o trato respiratório, mas tem também impacto em outros órgãos do organismo humano. De facto, a maioria dos doentes COVID-19 apresentam vários outros sintomas além dos respiratórios, como neurológicos e cardiovasculares. As autópsias têm sido cruciais para delinear padrões de lesão associados à infecção, e o número de publicações que versa sobre a patologia aumenta diariamente. O objetivo desta revisão narrativa é sumariar os dados histopatológicos observados nos vários órgãos e sistemas através de uma revisão da literatura dos achados pós-morte de doentes COVID-19. Os achados de autópsia são uma ferramenta útil para a compreensão da doença, permitindo uma melhor gestão e tratamento dos doentes.

Métodos: A revisão da literatura foi realizada de acordo as *guidelines* SANRA. Foram revistos os artigos com dados de autópsia e/ou biópsia realizadas em doentes com COVID-19, e a informação incluída foi organizada por órgãos e sistemas.

Resultados: Os principais achados histopatológicos são dano alveolar difuso e microtrombos na vasculatura pulmonar. A análise histopatológica de outros órgãos também inclui presença de trombos e um grau variável de inflamação, como áreas focais de necrose de cardiomiócitos e ausência de padrão de miocardite evidente, esteatose hepática e lesão tubular aguda proximal a nível renal. Componentes víricos de SARS-CoV-2 como RNA e proteínas foram identificados em múltiplos órgãos.

Conclusão: A COVID-19 afeta primordialmente o sistema respiratório, mas o vírus foi identificado em múltiplos órgãos e esta é uma doença reconhecidamente multiorgânica. Os resultados mostram que a maioria das alterações histopatológicas objetivadas nos diversos tecidos e órgãos não são específicos da COVID-19. Para além das alterações a nível pulmonar, os efeitos extrapulmonares a curto e longo prazo do SARS-CoV-2 devem ser considerados e alvo de investigação mais aprofundada.

Palavras-chave: Autópsia, COVID-19, SARS-COV-2.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic with substantial mortality and morbidity. It is caused by SARS-CoV-2 and evidence shows that the virus is not always confined to the respiratory tract and impacts the human body well beyond the lungs, showing an interplay with other organs. Indeed, the majority of COVID-19 patients show various other symptoms besides respiratory disorders including neurological and cardiovascular. Autopsies of patients who have died from COVID-19 have been crucial in delineating patterns of injury associated with SARS-CoV-2 infection and the number of publications regarding COVID-19 pathology is increasing daily. The aim of this narrative review is to address the currently available histopathological data and the postmortem findings of patients with COVID-19. The autoptic findings may represent useful tools to better understand the physiopathology of the disease as well as to improve patient management and treatment strategies.

Methods: A literature review was conducted according to SANRA guidelines. Histopathological reports from deceased COVID-19 patients undergoing autopsy or biopsy were reviewed and papers that reported macroscopic and/or microscopic data in patients diagnosed with COVID-19 were considered. Data was sorted per organ system.

Results: The major histological findings are tissue damage involving the lungs resulting in diffuse alveolar damage and intravascular microthrombi. Histopathologic examinations of other organs include microthrombi along with a variable degree of inflammation: dispersed area of cardiomyocyte necrosis with rare viral myocarditis pattern, hepatic steatosis and proximal acute tubule injury in renal tissues. Viral components (RNA, proteins) of SARS-CoV-2 were identified in multiple organs.

Conclusion: COVID-19 affects not only the lungs and the virus can also be found in other organs and tissues. In terms of COVID-19 related pathological alterations the results demonstrate that the majority are not specific. In addition to pulmonary adverse reactions, short and long-term effects of SARS-CoV-2 on other organs should be considered and injuries of the extrapulmonary organs need further investigation.

Keywords (Palavras-chave): Autopsy, COVID-19, SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) é uma doença causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Segundo a Organização Mundial da Saúde, em dezembro de 2019 em Wuhan, na China, foram descritos os primeiros casos de pneumonia causada por um agente desconhecido¹, e desde então a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem agravado taxas de morbidade e mortalidade. Um dos primeiros estudos de autópsia² foi publicado por cientistas chineses, em fevereiro de 2020, onde reportam achados histopatológicos semelhantes aos observados em infecções por outros coronavírus como o SARS-CoV (*Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus*) e MERS-CoV (*Middle-East-Respiratory-Syndrome-Coronavirus*). Desde então tem sido realizado um número crescente de autópsias, de que resultou um importante conhecimento da fisiopatologia da COVID-19².

A COVID-19 é uma doença multiorgânica e dois recetores essenciais à entrada do vírus nas células são o ECA2 (Enzima-Convertora-da-Angiotensina-2) e TMPRSS2 (*Transmembrane-Protease-Serine-2*). A expressão destes recetores é ubíqua tornando vários tecidos e órgãos potenciais alvos de infecção por SARS-CoV-2¹. As manifestações clínicas da doença incluem principalmente febre (83%–98%) e tosse não produtiva (76%–82%). Constata-se um pior prognóstico nos doentes idosos e nos doentes com co-morbilidades³.

Inicialmente, apesar da elevada mortalidade, dispunha-se de escassa literatura em relação a achados de autópsia em doentes COVID-19, o que se explica pela alta contagiosidade, receio de aerossolização, e limitada informação face a medidas preventivas na manipulação de cadáveres infetados. No entanto, a autópsia mantém-se o *gold standard* para definir a causa da morte e fornecer informação essencial⁴. Neste contexto pandémico faz-se uma revisão da literatura com o objetivo de inventariar os principais achados histopatológicos observados nos diferentes sistemas e órgãos em autópsias de doentes com COVID-19. Este trabalho fundamenta-se no princípio de que as autópsias são da máxima importância para o melhor entendimento da doença, o que por sua vez permitirá uma melhor gestão e tratamento, contribuindo para a redução da morbimortalidade da COVID-19.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada segundo os critérios SANRA (*Scale for the Assessment of Narrative Review Articles*), e com base na *query*: ((covid-19 OR sars-cov-2 pandemic OR sars-cov-2 infection*) AND (histopathological* findings OR pathological* findings OR clinical findings) AND (*post mortem* OR autopsy OR forensic medicine)). Na descrição das etapas de pesquisa da literatura (anexo I) são detalhadas as fontes de informação e estratégia de pesquisa e seleção de artigos.

RESULTADOS

Sistema respiratório

O vírus SARS-CoV-2 entra nas células do sistema respiratório via recetor ECA2 que é expresso nos pneumócitos, no epitélio brônquico e nas células do endotélio vascular⁵. A lesão pulmonar é presumivelmente o resultado do efeito citopático viral amplificado pela libertação de citocinas inflamatórias. Quando existe lesão endotelial, a função anti-trombótica e anti-inflamatória do endotélio normal perde-se, e o equilíbrio passa a pender para um fenótipo pro-trombótico⁶.

Histologicamente o achado mais frequente é o padrão de dano alveolar difuso (DAD). Numa série de casos de 68 autópsias⁷, em 87% dos doentes foram identificadas alterações focais características de DAD, entre as quais: edema alveolar, membranas hialinas, presença de fibroblastos, infiltrado inflamatório e congestão vascular⁷. Outro achado frequente é a presença de trombos na microvasculatura⁸. A relação entre os achados patológicos e o curso clínico da doença indicam a possibilidade da patogénese seguir um padrão sequencial⁹. Merdji et al.¹⁰ estudaram uma coorte de 22 doentes COVID-19 com SDRA (Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda) e propõem que a lesão do tecido pulmonar se caracteriza inicialmente por uma fase exsudativa (congestão capilar, edema intra-alveolar e depósitos de fibrina) nos primeiros dias/semanas de doença, seguida de uma fase proliferativa (hiperplasia de pneumócitos tipo II, espessamento de septos alveolares e proliferação de fibroblastos), e por fim uma fase fibrótica. Assim, a evolução cronológica das lesões histopatológicas pulmonares na COVID-19 parece semelhante à observada em doentes com SDRA por outras causas. Ainda no mesmo estudo, o RNA viral e proteínas víricas foram identificadas em pneumócitos e macrófagos numa fase inicial da doença¹⁰. Uma constatação a favor da etiologia viral das alterações histopatológicas observadas é a presença de efeitos citopáticos virais em pneumócitos caracterizados por citomegalia, alargamento nuclear, núcleos eosinofílicos proeminentes e inclusões intra-alveolares^{4,11}.

Os trombos pulmonares são um achado frequente, e a trombose é um fenómeno que frequentemente se associa a um contexto de DAD secundária a diversas etiologias como a sépsis ou trauma¹. Fahmy et al.¹² reportam a presença de trombos pulmonares em 242 das 326 (~74%) autópsias incluídas na revisão sistemática, sendo a presença de trombos mais prevalente nos vasos de pequeno e médio calibre, e em áreas com alterações de DAD, o que sugere a

formação *in situ* dos trombos pulmonares¹². Romanova et al.¹³ relacionaram os eventos trombóticos com a causa de morte numa coorte de 102 doentes COVID-19, classificando os doentes em 3 grupos consoante a causa de morte. Dos doentes com causa de morte primária por COVID-19, apenas 19% não tinham trombos pulmonares; dos doentes com causa de morte relacionada com COVID-19 (a infeção contribuiu, mas não foi a causa de morte primária) 38% dos doentes não tinham trombos pulmonares; e dos doentes cuja causa de morte não está relacionada com COVID-19, 58% não tinham alterações trombóticas detetáveis ($p=0.002$). As manifestações trombóticas associaram-se a DAD, e observaram-se em 78% dos doentes com DAD significativa, em oposição a apenas 35% dos doentes com DAD mínima ou ausente ($p=0.002$). Estes achados fortalecem o papel das alterações da coagulação na patogénese do dano alveolar em pacientes com COVID-19¹³, e assim se conclui que a COVID-19 afeta o tecido pulmonar tanto a nível alveolar (dano alveolar difuso e formação de membranas hialinas), como vascular (trombos e endotelite).

Sistema cardiovascular

Diversas alterações histopatológicas cardiovasculares têm sido descritas em autópsias de doentes com COVID-19. Os doentes com necessidade de hospitalização frequentemente têm co-morbilidades cardiovasculares, que podem ser possíveis causas das lesões observadas. Numa coorte de 40 doentes COVID-19, Dal Ferro et al.¹⁴ reportam uma correlação entre a severidade da pneumonia e o grau de necrose miocárdica ($R^2=0.37$, $p<0.0001$). No entanto, praticamente metade destes doentes estavam hipoxémicos à admissão hospitalar e apresentavam morbilidades pré-existentes que favorecem um estado hipoxémico e pro-inflamatório, e que podem explicar a necrose dos cardiomiócitos e a correlação encontrada¹⁴. Romanova et al.¹³ não observaram uma associação significativa entre DAD e a presença de infiltrado linfomononuclear no miocárdio em 11 dos 82 doentes com DAD significativo, e em 1 dos 20 doentes com DAD mínimo ou ausente ($p=0.452$). Não é totalmente compreendido se os achados cardiovasculares em doentes COVID-19 tem por base a ação direta do vírus SARS-CoV-2 ou se são secundários a uma resposta inflamatória excessiva, e/ou a uma condição de base que aumente a suscetibilidade a uma intercorrência aguda¹³.

As principais alterações reportadas em estudos de autópsia refletem sequelas crónicas de doença cardiovascular, e não estão descritas alterações miocárdicas que se possam atribuir especificamente à infeção por SARS-CoV-2. Roshdy et al.¹⁵ descrevem que, para além das alterações que refletem patologia cardíaca crónica, os principais achados *post mortem* são: dilatação das câmaras cardíacas (20%), isquemia (8%), microtrombos (2.5%), e miocardite (1.5%). O vírus SARS-CoV-2 foi detetado em 47% dos doentes (50/105), mas apenas em 5 se verificou miocardite segundo os critérios de Dallas¹⁵. A miocardite em doentes COVID-19 é reportada por vários autores, mas os dados obtidos entre os diferentes estudos são inconsistentes. Nesse sentido, os critérios de Dallas ajudam na definição histológica: um infiltrado inflamatório associado a dano e necrose de cardiomiócitos, na ausência de características de

lesão isquêmica. A detecção de aglomerados de células inflamatórias na ausência de dano celular não deverá ser classificada como miocardite. Halushka et al.¹⁶ inicialmente sugerem a presença de miocardite em 20/277 doentes (7.2%), mas uma análise minuciosa dos dados de autópsia revelou que em muitos casos a presença de infiltrado inflamatório não cumpria os critérios de Dallas, e que a prevalência seria inferior ao reportado (<2%)¹⁶. Sang III et al.¹⁷ constatarem que num grupo de 50 doentes posteriormente autopsiados, apesar de exibirem elevação de marcadores de fase aguda, os infiltrados inflamatórios focais no tecido cardíaco eram pouco comuns (8/50 doentes, 16.0%), e em apenas 2 doentes (4%) havia critério de miocardite, mas cuja causa de morte foi pneumonia por COVID-19. Curiosamente, dois outros doentes cuja causa de morte registada foi cardiomiopatia dilatada, não apresentavam inflamação linfocítica nos tecidos cardíacos, mas sim achados consistentes com doença hipertensiva crónica¹⁷. Da mesma forma, Dal Ferro et al.¹⁴, não detetam o vírus SARS-CoV-2 em cardiomiócitos de doentes com miocardite, e detetam em doentes sem sinais inflamatórios no miocárdio¹⁴. A baixa prevalência de miocardite na infeção por SARS-CoV-2 coloca a hipótese das complicações cardiovasculares se deverem a outros fatores, como dano endotelial, aumento citocinas ou alterações eletrolíticas¹⁶. No entanto, não se pode descartar que apesar do vírus não parecer causar miocardite fulminante, é possível que possa causar inflamação crónica com implicações a longo prazo¹⁵.

Está também descrito em doentes COVID-19 um aumento ligeiro das troponinas. Halushka et al.¹⁶ reportam a presença de necrose isquémica em aproximadamente 14% das 277 autópsias¹⁶. Dal Ferro et al.¹⁴ referem um aumento de troponinas em metade das autópsias de uma coorte de 40 doentes COVID-19, mas em nenhum destes doentes havia sinais histológicos de miocardite¹⁴. Coloca-se a hipótese da infeção por SARS-CoV-2 poder causar elevação nas troponinas através de necrose/apoptose de cardiomiócitos devido ao dano pulmonar, que conduz a hipóxia e congestão vascular, aumentando o trabalho do músculo cardíaco, e causando morte celular. Uma outra possibilidade equacionada é a presença de SARS-CoV-2 nas células do endotélio, que levanta a hipótese da necrose individual nos miócitos se dever primariamente a efeitos locais na microvasculatura, com disfunção e dano endotelial, resultando numa ativação da cascata de coagulação, formação de microtrombos e lesão isquémica¹⁸. De acordo com Sang III et al.¹⁷, apesar da elevada proporção de microtrombos nos doentes em estudo (66% num total de 50 doentes), sinais de necrose isquémica de cardiomiócitos está presente em apenas oito doentes (16%), e destes, apenas um doente demonstrou evidência de microtrombos. De forma contrária, Haslbauer et al.¹⁹ analisam os dados reportados na autópsia de uma coorte de 23 doentes, e relatam uma deposição extensa de fibrina em 64% dos doentes com resultado positivo obtido através de RT-PCR no miocárdio vs 22% nos doentes que apresentam resultados negativos pela esta mesma metodologia. Estas alterações na vasculatura sugerem uma potencial causalidade entre os estados de hipercoaguabilidade que se observam em casos severos de COVID-19 e dano cardíaco por microangiopatia, estase, microhemorragias e isquemia¹⁹.

O recetor ECA2 é expresso nos cardiomiócitos e endotélio, e numa série de seis casos de autópsia de doentes COVID-19²⁰ cuja causa de morte é falência respiratória, é demonstrada

a presença de SARS-CoV-2 nos cardiomiócitos pela detecção de RNA *sense* e *antisense* (que traduz uma transcrição viral), proteínas víricas, e viriões por microscopia eletrónica. Os cardiomiócitos nos quais se identificaram SARS-CoV-2 não apresentaram nenhuma alteração evidente ou sinais de degeneração²⁰. Haslbauer et al.¹⁹ identificam que 60% dos doentes do estudo (14/23) apresentam um resultado RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 nos cardiomiócitos, mas colocam a hipótese do vírus estar presente no parênquima ou no sangue, uma vez que não detetaram SARS-CoV-2 em cardiomiócitos por imunofluorescência, hibridização *in situ*, e microscopia eletrónica¹⁹.

A análise histopatológica de tecido cardíaco revela lesões heterogéneas, não específicas, agudas e crónicas. No global, os dados sugerem que a replicação do vírus poderá dar-se nos cardiomiócitos, sem causar uma verdadeira miocardite na maioria dos casos, e nas células endoteliais, com achados consistentes de isquemia/trombos microvasculares, e em alguns casos, inflamação endotelial.

Sistema hepatobiliar

O recetor ECA2 é expresso no fígado, em particular nos colangiócitos²¹. Observam-se alterações das enzimas hepáticas em doentes infetados pelo SARS-CoV-2 (16% a 60%), embora geralmente de moderada magnitude²². A análise microscópica do fígado revela várias alterações, e António-Díaz et al.²³ publicam uma meta análise de 5 estudos (116 doentes), sendo esteatose hepática o achado mais frequente (55.1%, 95%IC:46.2-63.8, $P=0.411$; $I^2=0\%$), seguido de congestão sinusoidal (34.7%, 95%IC:7.9-68.4, $P<0.001$; $I^2=90.2\%$), e trombose vascular (29.4%; 95% IC:0.4-87.2, $P<0.001$; $I^2=97.7\%$). Outros achados comuns foram fibrose hepática, hiperplasia das células de Kupffer, e inflamação portal²³.

Tendo sido um dos achados principais em várias séries de autópsia^{7,24,25}, a esteatose hepática pode ser parcialmente explicada pelas características de base dos doentes que desenvolvem quadros mais severos de COVID-19: maior prevalência de doenças crónicas como diabetes mellitus, hipertensão, obesidade e doenças cardiovasculares, que também estão associadas a esteatose hepática²³. Uma outra possível razão é a hipoxia e a resposta inflamatória sistémica à presença do vírus, que são condições que causam isquemia, disfunção no parênquima hepático, e levam à acumulação de lípidos nos hepatócitos²².

A patogénese dos danos hepáticos descritos nos estudos de autópsia é controversa. Coloca-se a hipótese de resultarem da ação direta do vírus e/ou serem consequência indireta do uso de fármacos hepatotóxicos, de doença hepática crónica pré-existente e da condição hiper-inflamatória relacionadas com a COVID-19^{1,23}. Conhece-se o tropismo do vírus para recetores ECA2, que estão maioritariamente expressos nos colangiócitos, no entanto, ao contrário do que poderíamos esperar, muitos autores não identificam alterações colestáticas^{7,22,26,27}. Há estudos que reportam a presença de RNA do vírus em amostras de tecido hepático^{24,26}, mas concluem que a positividade não se relacionou com os achados histopatológicos em amostras positivas²⁶, enquanto outros os autores afirmam não ter sido capazes de detetar a presença do vírus²⁵. De facto, é difícil fazer uma separação entre o que poderão ser os efeitos diretos da presença do

vírus, não tendo sido identificado um padrão de dano que seja característico ou específico, nem estabelecida uma correlação entre os achados histológicos e as variáveis clínicas. Por outro lado, a heterogeneidade dos protocolos de gestão do doente e medidas terapêuticas adotadas dificultam a avaliação do envolvimento e afetação do sistema hepático na doença COVID-19.

Sistema renal

A patologia renal na doença COVID-19 é relevante, e uma meta-análise²⁸ que incluiu 30.657 doentes hospitalizados com COVID-19 mostrou que insuficiência renal aguda (IRA) foi identificada em 28% (22%–34%, 95% IC) dos doentes hospitalizados, e em 46% (35%–57%, 95% IC) dos doentes em UCI²⁸. A ocorrência de lesão renal em doentes com COVID-19 está associada a uma mortalidade global mais elevada, constituindo um fator de severidade e prognóstico da doença^{3,6,29}.

A alteração renal mais comumente reportada é a lesão tubular aguda, com alterações microscópicas que variam desde lesões proximais difusas do epitélio tubular, com perda das microvilosidades apicais da bordadura em escova, até degeneração vacuolar ou necrose franca²¹. Os danos tubulares agudos, mesmo sendo o achado mais frequente, podem estar relacionados com diversos outros fatores, em vez de diretamente associado ao vírus, embora o epitélio tubular tenha expressão de recetores ECA2³⁰.

Rivero et al.³¹ concluíram que os achados renais não se associam à severidade da IRA apresentada em 85 doentes, pois apesar da lesão tubular aguda ser prevalente, não foi diferente no grupo com e sem IRA. A evidência de lesão estrutural sem critério clínico correspondente pode ser explicada pela limitação de usar creatinina sérica como marcador em doentes sarcopénicos e com inflamação sistémica³¹. Numa coorte de 42 doentes³² verificaram que o grau de lesão tubular objetivado era menor do que o esperado quando comparado com os valores de creatinina sérica (IRA), especialmente em 17 doentes com IRA estadio 2 e 3, em que lesão tubular foi classificada como ausente ou moderada em 12 dos doentes (71%), sugerindo uma fraca correlação entre os achados histopatológicos e os parâmetros clínicos de IRA³².

O mecanismo de IRA em contexto de COVID-19 não é claro, mas a ação direta do vírus, lesão mediada por citocinas inflamatórias, lesão isquémica/hipóxia, alterações na coagulação, e uso de fármacos nefrotóxicos são potenciais causas a considerar^{21,33}. A necrose tubular aguda é comum em doentes críticos, geralmente por hipoperfusão renal e compromisso hemodinâmico, mas a presença do vírus também pode afetar o rim diretamente⁶. Bradley et al.³⁴ e Su et al.³⁵ obtiveram resultados positivos para a presença de partículas de SARS-CoV-2 no citoplasma de células epiteliais dos túbulos renais e nos podócitos.

A presença de microangiopatia trombótica renal em diferentes coortes varia de 0% a 16.7%³¹. Santoriello et al.³² identificam focalmente microtrombos (<5% glomérulos) em apenas 6 das 42 autópsias (14%), não apoiando a hipótese de eventos trombóticos serem uma causa major de IRA em contexto de COVID-19. Assim, o achado mais relevante é a presença de lesão epitelial nos túbulos renais, e o grau de lesão renal aguda é moderado quando comparado com

o grau de IRA, o que sugere uma causalidade multifatorial³².

Sistema Nervoso Central

Os estudos histopatológicos *post-mortem* de tecido nervoso de doentes infetados pelo SARS-CoV-2 são atualmente muito limitados e heterogéneos, quer pelas diferentes metodologias aplicadas, quer pelo número reduzido de doentes incluídos³⁶. O estado pro-inflamatório sistémico observado na COVID-19 parece causar alterações na permeabilidade da BHE (barreira hemato-encefálica), promovendo a invasão do SNC, tanto pelo vírus como pelas células do sistema imune^{36,37,38}. Matschke et al.³⁸ concluem que em 43 amostras de tecido cerebral de doentes COVID-19, a presença de SARS-CoV-2 no SNC não se associa à severidade da ativação neuroimune nem das alterações neuropatológicas encontradas nas amostras³⁸. Embora as complicações neurológicas possam ser efeito direto do vírus SARS-CoV-2, é mais provável que sejam causadas pela resposta sistémica à infeção: infeções mais severas apresentam complicações neurológicas mais frequentes quando comparado com quadros menos severos (45.5% vs. 30%)³⁶.

Os recetores ECA2 são expressos nos neurónios, astrócitos, oligodendrocitos e endotélio cerebrovascular^{37,38,39}. A literatura não é muito consensual quanto à presença do vírus no SNC, havendo estudos em que não se deteta a presença do vírus^{36,40}. Em outro estudo o genoma de SARS-CoV-2 foi identificado no tecido cerebral e LCR de 53% dos doentes autopsiados, e no corpo celular de neurónios do lobo frontal³⁸.

De uma forma geral, as alterações histopatológicas observadas não parecem ser específicas da infeção por SARS-CoV-2⁴¹. São alterações primordialmente do foro neuroinflamatório, com sinais de hiperemia, edema, lesões hipóxicas/isquémicas, gliose com ativação difusa de microglia e astrócitos, microtrombos endovasculares, e infiltrado inflamatório perivascular^{36,37,38,41}. Deigendesch et al.³⁹ não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a extensão da ativação da microglia em doentes COVID-19 e controlos sépticos, sugerindo que seja um achado histopatológico não específico da doença³⁹. Ainda muito se desconhece quanto ao neurotropismo deste vírus, e sintomas neurológicos podem permanecer por semanas a meses, e neste sentido importa que se esclareçam os mecanismos causais das manifestações neurológicas.

Sistema reprodutor masculino - Testículos

A presença de SARS-CoV-2 nos testículos e restante aparelho reprodutor masculino é importante pelo impacto na fertilidade masculina. O recetor ECA2 é expresso nos túbulos seminíferos, células Leydig, e células de Sertoli. Song et al.⁴² não detetaram partículas víricas por RT-PCR no sémen nem biópsias testiculares de doentes infetados, sugerindo que o vírus não se transmite por via sexual⁴². No entanto, Achua et al.⁴³ detetaram a presença de partículas víricas por microscopia eletrónica nos testículos de dois doentes infetados, havendo a hipótese

do vírus atravessar a barreira hemato-testicular.

Vários estudos^{44, 45,46} descrevem alterações testiculares macroscópicas e histológicas compatíveis com orquite. É possível que este ambiente inflamatório possa causar alterações na espermatogénese, e Yang et al.⁴⁵ observaram que o número de células de Leydig em doentes com COVID-19 era significativamente inferior comparativamente ao grupo controlo (2.2vs7.8, $p<0.001$). Alterações nestas linhas celulares sugerem a possibilidade de haver alterações na espermatogénese⁴⁵, e há evidência da expressão do recetor ECA2 ser significativamente inferior em doentes com COVID-19 sem alterações observáveis na espermatogénese, quando comparada com doentes com COVID-19 com alterações na espermatogénese ($p<0.05$)⁴³. É necessária informação mais robusta para se esclarecer a transmissibilidade do vírus pela via sexual e as implicações a curto e longo prazo na fertilidade.

DISCUSSÃO

Foram sumariados os principais achados histopatológicos *post mortem* nos vários sistemas e órgãos (anexo II, tabela 1), em doentes com COVID-19. A informação recolhida sugere que a COVID-19 se relaciona com um estado pró-inflamatório acompanhado de DAD e microangiopatia trombótica. Ainda está por esclarecer se as alterações encontradas são causadas diretamente pelos vírus SARS-CoV-2, ou por fenómenos secundários, como resposta imunitária inapropriada, tratamentos instituídos, ou isquemia de tecidos por insuficiência respiratória e trombose. As evidências apoiam favoravelmente a tese do dano tecidular ser de causa secundária, mais do que causa primária.

A velocidade e volume de publicações sobre o tema é impressionante, e os estudos incluídos são relativamente heterogéneos. Existe a possibilidade de viés de publicação, com publicação de casos de autópsia com maior evidência de alterações. Importa também ressaltar que a maioria dos doentes incluídos nos estudos de autópsia tem co-morbididades, estão hospitalizadas e tem doença severa, sendo por vezes sujeitos a tratamentos de suporte invasivos como ventilação, podendo ter influência nas alterações histopatológicas observadas. É possível admitir que as alterações observadas poderão não ser necessariamente as que seriam encontradas em doentes que experienciam um curso de doença menos severo, que são a maioria. Assim, não podemos excluir um risco de sobrestimação das alterações patológicas, e sugere-se a prática de autópsias em doentes com diferentes idades, co-morbididades e graus de severidade da doença, para que deste modo se tenha uma visão mais completa da patofisiologia da COVID-19.

CONCLUSÃO

A atual pandemia tornou-se um dos grandes desafios do século XXI e é unânime que o conhecimento das alterações histoplógicas e fisiopatológicas da doença aumentarão a capacidade de diagnosticar e tratar a doença, prevenindo o seu desfecho fatal, bem como delinear novas estratégias diagnósticas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- 1) Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol*. 2021; 34:1614-1633.
- 2) Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8:420–422.
- 3) D'Errico S, Zanon M, Montanaro M, Radaelli D, Sessa F, DiMizio G, et al. More than Pneumonia: Distinctive Features of SARS-Cov-2 Infection. From Autopsy Findings to Clinical Implications: A Systematic Review. *Microorganisms* 2020; 8(11).
- 4) Pandey P, Agarwal S, Rajkumar. Lung Pathology in COVID-19: A Systematic Review. *Int J Appl Basic Med Res*. 2020; 10:226-233.
- 5) Michele S, Sun Y, Yilmaz MM, Katsyv I, Salvatore M, Dzierba AL, et al. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients. *Am J Clin Pathol*. 2020;154:748-760.
- 6) Peiris S, Mesa H, Aysola A, Manivel J, Toledo J, Borges-Sa M, et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(4).
- 7) Vishwajeet V, Purohit A, Kumar D, Vijayvergia P, Tripathi S, Kanchan T, et al. Evaluation of liver histopathological findings of COVID-19 by minimally invasive autopsies. *J Clin Exp Hepatol*. 2021.
- 8) Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2021;17:279-296.
- 9) Polak SB, VanGool IC, Cohen D, von der Thusen JH, van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol*. 2020;33:2128-2138.
- 10) Merdji H, Mayeur S, Schenck M, Oulehri W, Clere-Jehl R, Cunat S, et al. Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Medicina Intensiva*. 2021;45:261-270.
- 11) Duarte-Neto AN, Monteiro RAA, L. Silva LFF, Malheiros D, Oliveira EP, Theodoro-Filho J, et al. Pulmonary and systemic involvement in COVID-19 patients assessed with ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology*. 2020;77:186-197.
- 12) Fahmy OH, Daas FM, Salunkhe V, Petrey JL, Cosar EF, Ramirez J, et al. Is Microthrombosis the Main Pathology in Coronavirus Disease 2019 Severity? A Systematic Review of the Postmortem Pathologic Findings. *Crit Care Explor*. 2021;3(5).
- 13) Romanova ES, Vasilyev VV, Startseva G, Karev V, M. G. Rybakova MG, Platonov PG. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med*. 2021;290:655-665.
- 14) Dal Ferro M, Bussani R, Paldino A, Nuzzi V, Collesi C, Zentilin L, et al. SARS-CoV-2, myocardial injury and inflammation: insights from a large clinical and autopsy study. *Clin Res Cardiol*. 2021;110:1822-1831.
- 15) Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7: 626975.
- 16) Halushka MK, Heide RSV. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies:cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300.
- 17) Sangalli CJ, Burkett A, Heindl B, S. H. Litovsky, S. D. Prabhu, P. V. Benson, et al. Cardiac pathology in COVID-19: a single center autopsy experience. *Cardiovasc Pathol*. 2021;54:107370.

- 18)** Fox SE, Heide RSV. COVID-19: The Heart of the Matter-Pathological Changes and a Proposed Mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021;26:217-224.
- 19)** Haslbauer JD, Tzankov A, Mertz KD, Schwab N, Nienhold R, Twerenbold R, et al. Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19. *J Pathol Clin Res.* 2021; 7:326-337.
- 20)** Bulfamante GP, Perrucci GL, Falleni M, Sommariva E, Tosi D, Martinelli C, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Transcriptional Activity in Cardiomyocytes of COVID-19 Patients without Clinical Signs of Cardiac Involvement. *Biomedicines.* 2020;8(12).
- 21)** Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, Kumari C, Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2021;74:76-83.
- 22)** Zhao CL, Rapkiewicz A, Maghsoodi-Deerwester M, Gupta M, Cao W, Palaia T, et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol.* 2021;109:59-68.
- 23)** Diaz LA, Idalsoaga F, Cannistra M, Candia R, Cabrera D, Barrera F, et al. High prevalence of hepatic steatosis and vascular thrombosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of autopsy data. *World J Gastroenterol.* 2020; 26:7693-7706.
- 24)** Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int.* 2020; 40:2110-2116.
- 25)** Fassan M, Mescoli C, Sbaraglia M, Guzzardo V, Russo FP, Fabris R, et al. Liver histopathology in COVID-19 patients: A mono-Institutional series of liver biopsies and autopsy specimens. *Pathol Res Pract.* 2021; 221:153451.
- 26)** Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol.* 2020; 33:2147-2155.
- 27)** Bogdanović M, Atanasijević T, Popović V, Mihailović Z, Radnić B, Durmić T. Is the role of forensic medicine in the covid-19 pandemic underestimated? *Forensic Sci Med Pathol.* 2021; 17(136-138).
- 28)** Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021; 3:83-98.
- 29)** Feng Z, Chen Y, Wu Y, Wang J, Zhang H, Zhang W. Kidney involvement in coronavirus-associated diseases (Review). *Exp Ther Med.* 2021; 21:361.
- 30)** Mondello C, Roccuzzo S, Malfa O, Sapienza D, Gualniera P, Spagnolo EV, et al. Pathological Findings in COVID-19 as a Tool to Define SARS-CoV-2 Pathogenesis. A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021; 12:614586.
- 31)** Rivero J, Merino-Lopez M, Olmedo R, Garrido-Roldan R, Moguel B, Rojas G, et al. Association between Postmortem Kidney Biopsy Findings and Acute Kidney Injury from Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021; 16: 685-693.
- 32)** Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31:2158-2167.
- 33)** Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31:1948-1958.

- 34)** Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*. 2020; 396:320-332.
- 35)** Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98:219-227.
- 36)** Fisicaro F, DiNapoli M, Liberto A, Fanella M, DiStasio, Pennisi FM, et al. Neurological Sequelae in Patients with COVID-19: A Histopathological Perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(4).
- 37)** Pajo AT, Espiritu AI, Apor A, Jamora RDG. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci*. 2021; 42:1255-1266.
- 38)** Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *The Lancet Neurology*. 2020; 19:919-929.
- 39)** Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischniewski S, Fuchs V, Hench J, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2020; 140:583-586.
- 40)** Kantonen J, Mahzabin S, Mayranpaa MI, Tynnenen O, Paetau A, Andersson N, et al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol*. 2020;30:1012-1016.
- 41)** Maiese A, Manetti AC, Bosetti C, Duca F, La Russa R, Frati P, et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. *Brain Pathol*. 2021; 31:13013.
- 42)** Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod*. 2020; 103:4-6.
- 43)** Achua JK, Chu KY, Ibrahim E, Khodamoradi K, Delma KS, Iakymenko OA, et al. Histopathology and Ultrastructural Findings of Fatal COVID-19 Infections on Testis. *World J Mens Health*. 2021; 39:65-74.
- 44)** Ma X, Guan C, Chen R, Wang Y, Feng S, Wang R, et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2021; 18:487-489.
- 45)** Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020; 6:1124-1129.
- 46)** Duarte-Neto AN, Teixeira TA, Caldini EG, Kanamura CT, Gomes-Gouveia MS, Santos ABG, et al. Testicular pathology in fatal COVID-19: A descriptive autopsy study. *Andrology*. 2021; 10:13-23.

ANEXOS

Anexo I

Descrição das etapas de pesquisa da literatura

Fontes de informação

Para a elaboração do presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura segundo os critérios SANRA (*Scale for the Assessment of Narrative Review Articles*). A pesquisa bibliográfica foi feita na base de dados PubMed, Web of Science e Scopus, tendo sido incluídos artigos publicados em inglês, e cuja data de publicação fosse posterior a 2019-12-01. Não foram aplicados quaisquer outros filtros à pesquisa, nomeadamente no que diz respeito a tipos de estudos, número de casos reportados, ou causas da morte.

Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada no dia 2021-09-02, com base na seguinte *query*: ((covid-19 OR sars-cov-2 pandemic OR sars-cov-2 infection*) AND (histopathological* findings OR pathological* findings OR clinical findings) AND (*post mortem* OR autopsy OR forensic medicine)).

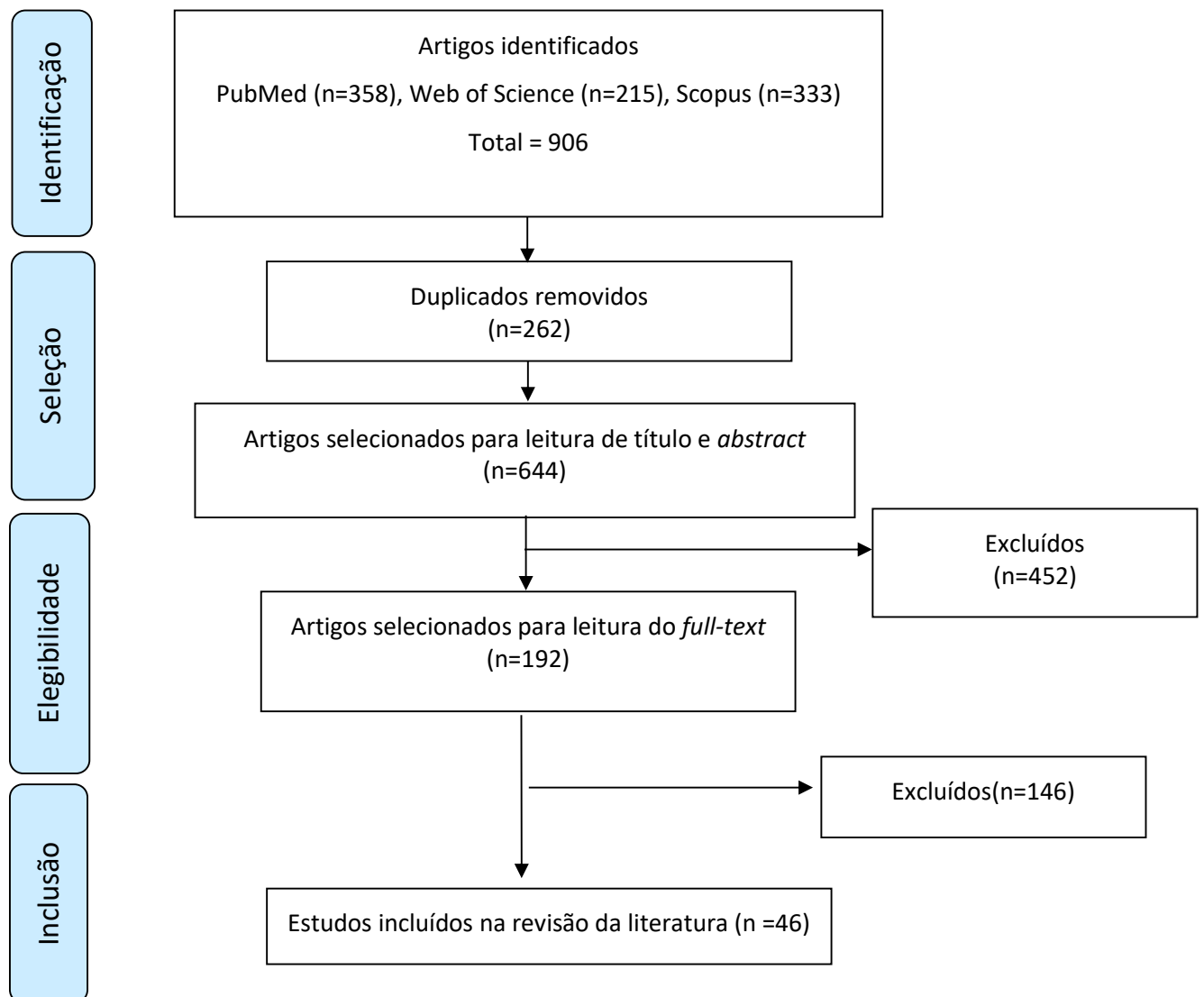
Seleção dos artigos

A seleção dos estudos foi feita em duas fases sequenciais: inicialmente foram selecionados estudos através da leitura do título e *abstract*, tendo sido rejeitados os que não se enquadravam no tema, bem como os *pre-prints* (não sujeitos a revisão por pares), os estudos em modelo animal, e os estudos sem acesso ao *full-text*. Numa segunda fase foi feita a leitura do *full-text* dos artigos potencialmente relevantes. Apenas foram incluídos artigos com *full-text* em inglês e disponíveis através das credenciais da Universidade do Porto. Esta seleção foi realizada por um elemento.

Resultados da pesquisa da literatura

A estratégia de pesquisa inicial com base na *query* supracitada resultou numa seleção de 906 artigos. Destes, 262 foram eliminados por serem duplicados. Na primeira fase 452 artigos foram excluídos com base na leitura do título e *abstract*. Após leitura na íntegra dos restantes artigos, foram incluídos 46 artigos na revisão bibliográfica, cujo principal objetivo era o estudo *post mortem* das alterações histopatológicas dos múltiplos sistemas e órgãos, em doentes com COVID-19. A maioria dos artigos centraram-se nas alterações a nível pulmonar, mas também foram incluídas revisões sistemáticas e séries de autópsia cujo principal foco era o estudo das alterações histopatológicas nos restantes sistemas e órgãos a nível macroscópico, e microscópico (histológico e imunohistoquímico). As várias etapas do processo de pesquisa e seleção bibliográfica encontram-se representadas no diagrama adaptado do fluxograma do PRISMA para revisões sistemáticas:

Fig.1- Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Anexo II

Principais achados histopatológicos por sistemas e órgãos

Tabela 1 - Resumo dos principais achados histopatológicos

Sistema/Órgão	Achados histopatológicos
Pulmões	▶ Dano alveolar difuso (3 fases: exsudativa, proliferativa, fibrótica) ▶ Membranas hialinas, edema alveolar e intersticial ▶ Microtrombos na vasculatura pulmonar ▶ Infiltrados focais de células inflamatórias ▶ Partículas víricas identificadas em pneumócitos, endotélio e macrófagos alveolares
Coração	▶ Alterações que refletem co-morbilidades pré-existentes como hipertrofia miocárdica e aterosclerose ▶ Miocardite pouco prevalente ▶ Infiltrados inflamatórios linfocíticos focais ▶ Focos de necrose de cardiomiócitos e trombos na microvasculatura ▶ Partículas víricas identificadas em cardiomiócitos e células endoteliais
Fígado	▶ Esteatose hepática ▶ Congestão sinusoidal e microtrombos vasculares ▶ Infiltrado inflamatório portal ▶ Ausência de evidência de colestase ▶ Partículas víricas identificadas no parênquima hepático
Rins	▶ Lesão tubular aguda ▶ Aplanamento do epitélio tubular (mais evidente no túbulo proximal) ▶ Necrose tubular e cilindros pigmentados ▶ Microtrombos na vasculatura glomerular ▶ Partículas víricas identificadas no epitélio tubular renal e podócitos
Cérebro	▶ Lesões de hipóxia/iquemia: infiltrado inflamatório, hiperemia, edema e degeneração neuronal ▶ Astrogliose e microgliose ▶ Focos hemorrágicos e trombóticos ▶ Partículas víricas identificadas no LCR e tecido cerebral
Testículos	▶ Infiltrado linfocitário ▶ Dano e redução das células do estroma ▶ Partículas víricas identificadas em amostra de tecido testicular

Anexo III

Reporting Guidelines

“Scale for the Assessment of Narrative Review Articles – SANRA”

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

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

Página 3, parágrafo 3: *“Este trabalho fundamenta-se no princípio de que as autópsias são da máxima importância para o melhor entendimento da fisiopatologia da doença, o que por sua vez permitirá uma melhor gestão e tratamento, contribuindo para a redução da morbimortalidade da COVID-19.”*

2) Statement of concrete aims or formulation of questions

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

Página 3, parágrafo 3: *“Neste contexto pandémico faz-se uma revisão da literatura com o objetivo de inventariar os principais achados histopatológicos observados nos diferentes sistemas e órgãos em autópsias de doentes com infeção COVID-19.”*

3) Description of the literature search

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

Página 4, parágrafo 1: *“query: ((covid-19 OR sars-cov-2 pandemic OR sars-cov-2 infection*) AND (histopathological* findings OR pathological* findings OR clinical findings) AND (post mortem OR autopsy OR forensic medicine)). Na descrição das etapas de pesquisa da literatura (anexo I) são detalhadas as fontes de informação e estratégia de pesquisa e seleção de artigos.”*

4) Referencing

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

Página 7, parágrafo 4: *“Tendo sido um dos achados principais em várias séries de autópsia^{7,24,25}, a esteatose hepática pode ser parcialmente explicada pelas características de base dos doentes que desenvolvem quadros mais severos de COVID-19”*

Página 9, parágrafo 3: “De uma forma geral, as alterações histopatológicas observadas não parecem ser específicas da infecção por SARS-CoV-2⁴¹. São alterações primordialmente do foro neuroinflamatório (...)”^{36,37,38,41}”

5) Scientific reasoning

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

The article's point is not based on appropriate arguments. _____ 0

Appropriate evidence is introduced selectively. _____ 1

Appropriate evidence is generally present. _____ 2

Página 4, parágrafo 4: “Trombos pulmonares são um achado frequente, e trombose é um fenómeno que frequentemente se associada a um contexto de DAD secundária a diversas etiologias como a sépsis ou trauma¹. Fahmy et al.¹² reportam a presença de trombos pulmonares em 242 das 326 (~74%) autópsias incluídas na revisão sistemática.”

Página 8, parágrafo 2: “A doença renal na doença COVID-19 é relevante, e uma meta-análise²⁸ que incluiu 30.657 doentes hospitalizados com COVID-19 mostrou que insuficiência renal aguda (IRA) foi identificada em 28% (22%–34%, 95% IC) dos doentes hospitalizados, e em 46% (35%–57%, 95% IC) dos doentes em UCI²⁸.”

6) Appropriate presentation of data

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

Data are presented inadequately. _____ 0

Data are often not presented in the most appropriate way. _____ 1

Relevant outcome data are generally presented appropriately. _____ 2

Página 5: parágrafo 2: “Dal Ferro et al.¹⁴ reportam uma correlação entre a severidade da pneumonia e o grau de necrose miocárdica ($R^2 = 0.37$, $p < 0.0001$).”

Página 5: parágrafo 2: “Romanova et al.¹³ não observaram uma associação significativa entre DAD e a presença de infiltrado linfomononuclear no miocárdio em 11 dos 82 doentes com DAD significativo, e em 1 dos 20 doentes com DAD mínimo ou ausente ($p = 0.452$).”

Página 7, parágrafo 3: “...esteatose hepática o achado mais frequente (55.1%, 95% IC:46.2-63.8, $P=0.411$; $I^2=0\%$), seguido de congestão sinusoidal (34.7%, 95%IC:7.9-68.4, $P<0.001$; $I^2 = 90.2\%$), e trombose vascular (29.4%; 95% IC:0.4- 87.2, $P<0.001$; $I^2 = 97.7\%$).”

Anexo IV

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa

Normas de Publicação da AMP

Informação para Autores



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 07 de dezembro de 2021

SUMÁRIO

1. Missão, Valores e Âmbito
2. Liberdade Editorial
3. Copyright e Direitos dos Autores
4. Custos de Publicação
5. ORCID
6. Critérios de Autoria
7. Alterações na Autoria
8. Agradecimentos
9. Apoio na Escrita
10. Autor Correspondente
11. Cover Letter
12. Conflitos de Interesse e Fontes de Financiamento
13. Política de Confidencialidade
14. Originalidade
15. Consentimento dos Doentes
16. Resultados e Registo de Ensaio Clínicos
17. Partilha de Dados
18. Política de Preprints
19. Política de Plágio
20. Publicação Fast-Track
21. Processo de Revisão por Pares
22. Provas Tipográficas
23. Erratas
24. Retratações
25. Guidelines de Submissão

1. MISSÃO, VALORES E ÂMBITO

Missão

A Acta Médica Portuguesa (AMP) é a revista científica da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Tem, desde 2010, Factor de Impacto atribuído pelo *Journal Citation Reports* – Clarivate Analytics.

É uma revista com arbitragem científica (*peer review*) que publica em *open access*, com periodicidade mensal, trabalhos científicos da área biomédica, da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, para ajudar os médicos a tomarem melhores decisões. A AMP publica artigos originais, artigos de revisão, artigos de caso clínico e editoriais, entre outros tipos de artigo, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A AMP pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país, redigidos em português ou inglês.

Valores

Promoção da qualidade científica. Promoção do conhecimento e da atualização científica. Independência e imparcialidade editorial. Ética e respeito pela dignidade humana. Responsabilidade social.

Visão

A AMP pretende ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de impacto internacional, promovendo a publicação científica da mais elevada qualidade e privilegiando o trabalho original de investigação (clínica, epidemiológica, multicêntrica, ou nas ciências básicas); Pretende ainda constituir-se como um fórum de publicação de normas de orientação e ampliar a divulgação internacional da investigação médica portuguesa.

O lema da AMP é “*Primum non nocere*, primeiro a Acta Médica Portuguesa”.

2. LIBERDADE EDITORIAL

A AMP adota a definição de liberdade editorial do International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE) descrita pela World Association of Medical Editors, que afirma que o Editor-Chefe assume autoridade plena sobre o conteúdo editorial da revista. A Ordem dos Médicos, enquanto proprietária da AMP, não interfere no processo de avaliação, seleção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

3. COPYRIGHT E DIREITOS DOS AUTORES

Todos os artigos publicados na AMP são de acesso aberto e cumprem os requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a AMP rege-se pelos termos da licença Creative Commons ‘Atribuição – Uso Não-Comercial – (cc-by-nc)’.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir figuras, tabelas, etc., de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher uma “Declaração de Responsabilidade Autoral e Partilha de Direitos de Autor” (<http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP-NormasPublicacao.pdf>) e a “Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse” (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest>) do ICMJE. Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a receção do manuscrito.

Após a publicação, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença *Creative Commons*.

1. CUSTOS DE PUBLICAÇÃO

Não são cobradas quaisquer taxas de processamento de artigo (nem de submissão, nem de publicação).

2. ORCID

AAMP exige o ID ORCID do autor correspondente; também é recomendado (que os co-autores indiquem os seus IDs ORCID. Acreditamos fortemente que o aumento do uso e integração de IDs de ORCID será benéfico para toda a comunidade científica.

Para obter mais informações e para se registar, visite ORCID.org (<https://orcid.org/content/collect-connect>)

3. CRITÉRIOS DE AUTORIA E FORMULÁRIO DE AUTORIA

A AMP segue as diretrizes sobre autoria estabelecidas pelo ICMJE na Declaração sobre Autoria e Contribuição. (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>).

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo Indicados, e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores.

Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito deverão ser reconhecidos na seção de Agradecimentos, devendo ser especificado o seu contributo.

A aquisição de financiamento, a coleta de dados ou a supervisão geral por si só não constituem Autoria.

Cada manuscrito deve ter um “Autor Correspondente”. O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos. Estes agradecimentos são de texto livre, podendo constituir emails simples dirigidos ao autor correspondente e por este coligidos num único documento e carregados na plataforma digital da AMP como Documento Suplementar à respetiva submissão.

Autores são aqueles que:

- 1) Têm uma contribuição intelectual substancial, direta, no desenho e elaboração do artigo,
- 2) Participam na análise e interpretação dos dados;
- 3) Participam na redação do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exatidão e integridade de todo o trabalho.

Quando um grande grupo multicêntrico conduz o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitam a responsabilidade direta pelo manuscrito. Esses indivíduos devem atender plenamente aos critérios de autoria. A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria.

4. ALTERAÇÕES NA AUTORIA

É responsabilidade do autor correspondente garantir que a lista de autores esteja correta, tanto no formulário de submissão online e no texto submetido. Qualquer alteração na lista de autores, incluindo a remoção ou adição de qualquer autores, que ocorra entre a submissão inicial e a aceitação, exigirão a concordância por escrito de todos os autores. Os novos autores também devem confirmar que cumprem integralmente com os critérios de autoria da AMP.

Mudanças na autoria (adição ou remoção) não serão permitidas após aceitação do manuscrito para publicação.

5. AGRADECIMENTOS

Todos os colaboradores que não atendem aos critérios de autoria devem ser listados numa seção de Agradecimentos. Exemplos de pessoas que podem ser reconhecidas incluem: quem forneceu ajuda puramente técnica ou um chefe de departamento que forneceu apenas apoio geral.

Cada pessoa citada nesta seção de agradecimentos deve enviar ao autor correspondente uma carta ou email autorizando a inclusão do seu nome.

6. APOIO NA ESCRITA

Indivíduos que forneçam assistência para a redação do artigo, por exemplo de empresa de comunicação especializada, não se qualificam como autores e, portanto, devem ser incluídos na seção de Agradecimentos.

Os autores devem divulgar por escrito qualquer ajuda obtida - incluindo o nome do indivíduo, empresa e nível de entrada - e identificar a entidade que financiou essa ajuda.

Não é necessário divulgar o uso de serviços de polimento de linguagem.

7. AUTOR CORRESPONDENTE

O autor correspondente atuará em nome de todos os coautores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão. Qualquer autor pode ser o autor correspondente, mas apenas um autor pode desempenhar essa função

Papel do autor correspondente:

- Garante o cumprimento dos requisitos de submissão e submete o manuscrito à revista;
- Garante que todos os autores reviram e aprovaram a versão final do manuscrito antes da submissão;
- Garante o preenchimento dos formulários de autoria - isso inclui formulários de conflitos de interesse para todos os autores;
- Distribui cartas de decisão, comentários de revisores

e outras mensagens da AMP, e distribui provas entre os coautores para revisão;

- Envia correções e garante que todos os autores aprovam cada versão do artigo.

1. COVER LETTER

Esta é uma comunicação dirigida ao Editor explicando por que a revista gostaria de publicar o seu manuscrito. Todas as cartas de apresentação devem conter estas frases: - Confirmamos que este manuscrito não foi publicado em nenhum outro lugar e não está a ser considerado por outra revista. - Todos os autores aprovaram o manuscrito e concordam com sua submissão à AMP.

2. CONFLITO DE INTERESSE E FONTES DE FINANCIAMENTO

Todos os participantes do processo de revisão por pares e publicação - não apenas autores, mas também revisores, editores e membros do conselho editorial da AMP - devem considerar os respetivos conflitos de interesse ao cumprir as suas funções no processo de revisão e publicação do artigo, divulgando todos os relacionamentos que possam ser vistos como potenciais conflitos de interesse.

O rigor e a exatidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas nos artigos, são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir a ambiguidade, os autores têm que mencionar explicitamente se existem ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Estes serão recolhidos pelo Autor Correspondente e carregados na plataforma eletrónica da AMP como Documento Suplementar à respetiva submissão. (eu sei que já se disse atrás, mas é preferível ser redundante e repetitivo nestes aspectos). Seguindo as diretrizes do ICMJE, as definições e termos de tais divulgações incluem:

- Quaisquer potenciais conflitos de interesse "envolvendo o trabalho em consideração para publicação" (durante o tempo que envolve o trabalho, desde a conceção inicial e planeamento até a apresentação),
- Quaisquer "atividades financeiras relevantes fora do trabalho submetido" (durante os três anos anteriores à apresentação), e
- Quaisquer "outros relacionamentos ou atividades que os leitores possam perceber como tendo influenciado, ou que dêem a aparência de influenciar potencialmente" o que está escrito no trabalho enviado (com base em todos os relacionamentos que estiveram presentes durante os três anos anteriores ao envio).

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for acei-

te. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Exemplos de declarações:

- Os autores declaram não haver conflitos de interesse
- O trabalho de XXX foi financiado pelo XXX. Recebeu remuneração como membro do conselho consultivo científico da XXX. Também prestou consultoria para a XXX. YYY e YYYY declaram não ter conflito de interesses.

3. POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDADE

Os manuscritos enviados são considerados CONFIDENCIAIS e EMBARGADOS desde o momento da submissão. Em cumprimento da política de embargo, nenhuma informação além da contida no resumo pode ser tornada pública antes da publicação do manuscrito. Manuscritos que contenham uma quantidade substancial de informações sobrepostas, que tenham sido publicadas anteriormente ou disponibilizadas aos leitores por meio de outros locais, não são elegíveis, exceto se tiverem tomado a forma de resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de tese académica.

As políticas de confidencialidade e embargo exigem que, antes de o embargo ser levantado, os autores da investigação não estão autorizados a publicar as informações ou fornecê-las a terceiros que possam publicá-las ou divulgá-las por outros meios.

4. ORIGINALIDADE

Os manuscritos devem conter material original que ainda não esteja disponível em outro lugar. No entanto, os autores estão autorizados a enviar e apresentar resumos (ou seja, apresentações orais ou em póster) em reuniões científicas abertas.

A página de título e a carta de apresentação devem incluir uma declaração atestando a originalidade do trabalho e divulgando quaisquer resumos, apresentações, relatórios ou publicações anteriores que contenham material que possa parecer sobreposto ao envio atual.

A AMP não aceitará para revisão qualquer manuscrito que esteja atualmente em revisão em outra revista.

Os autores podem postar os seus resultados em registos de ensaios clínicos ou submetê-los a agências regulatórias governamentais (por exemplo, FDA ou EMA) sem que o manuscrito seja considerado publicado anteriormente ou publicação sobreposta.

A AMP segue as *guidelines* da International Committee of Medical Journal Editors sobre a duplicação de publicações - Overlapping Publications (<http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>)

Quando entenda justificável, a AMP poderá considerar a co-publicação de manuscritos de *guidelines*/consensos com um número limitado de outras revistas, assumindo que as seguintes condições sejam atendidas:

A solicitação por escrito deve ser aprovada pelo Editor-Chefe antes da submissão do manuscrito de *guidelines*/consensos, justificando a necessidade de co-publicação,

bem como indicando as revistas específicas que estão a ser consideradas.

O Editor-Chefe da AMP tem a responsabilidade de avaliar o manuscrito de *guidelines*/consensos e decidir a sua adequação à revista.

A co-publicação *online* do manuscrito de *guidelines*/consensos deve ocorrer simultaneamente em todas as revistas envolvidas. O autor correspondente do manuscrito de *guidelines*/consensos assume a responsabilidade de garantir que isso ocorra.

1. ÉTICA DE PUBLICAÇÃO E CONSENTIMENTO DOS DOENTES

A AMP encoraja os autores a consultar as *guidelines* do Committee on Publication Ethics *International Standards for Authors* a este respeito (<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>)

A investigação médica envolvendo seres humanos deve ser conduzida de acordo com a Declaração de Helsinquia atualizada em 2013.

Os manuscritos enviados devem estar em conformidade com as ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* e todos os artigos relatando estudos em humanos devem declarar na seção de Métodos que a Comissão de Ética forneceu (ou dispensou - e neste caso por que motivo foi dispensada) a aprovação. Certifique-se que fornece o nome completo e a instituição da comissão de ética, além do número de aprovação.

Em linha com as recomendações do ICMJE sobre a proteção dos participantes em investigação, os autores devem evitar fornecer informações de identificação, a menos que seja estritamente necessário para a submissão e os atributos identificáveis dos participantes sejam tornados anónimos no manuscrito. Se as informações de identificação forem necessárias, os autores devem confirmar que o indivíduo forneceu consentimento por escrito para o uso dessas informações na publicação.

As informações sobre o consentimento informado para relatar casos individuais ou séries de casos devem ser incluídas no texto do manuscrito. É necessária uma declaração do(s) doente(s) ou de um representante legalmente autorizado para que as informações e imagens do doente sejam publicadas.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em radiografias ou ecografias, mesmo após tentativa de ocultar a respetiva identidade (http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc). Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens, a menos que tenham sido assim emitidas diretamente pelo equipamento em que foram recolhidas - vide informação a este respeito no capítulo sobre Tabelas e Figuras. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, exceto

quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas, pelo que é sempre necessário o apropriado consentimento.

A AMP não publica estudos realizados em animais.

2. RESULTADOS E REGISTO DE ENSAIOS CLÍNICOS

A AMP apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação dos resultados de ensaios clínicos.

O ICMJE adotou a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, como “qualquer estudo de investigação que prospetivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objetivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos, aprovada pela Organização Mundial de Saúde, antes da inscrição do primeiro doente, é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na AMP, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados antes do início do período de recrutamento de doentes (“*prospective trial registration*”). Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

3. PARTILHA DE DADOS

A AMP sugere que os dados gerados pela investigação, que suportam o artigo, sejam disponibilizados com a maior brevidade, sempre que legal e eticamente possível.

Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal, ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato editável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A AMP exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito.

Para ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

- “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

1. POLÍTICA DE PREPRINTS

A AMP poderá considerar a publicação de manuscritos que contenham informações previamente postadas em servidores de *preprints* (por exemplo, medRxiv). Os autores não podem enviar os seus artigos para um servidor de pré-impressão após terem sido submetidos à AMP.

Se um relatório foi publicado num servidor de *preprints* antes da submissão do manuscrito, isso deve ser reconhecido durante o processo de submissão. Além disso, um *link* para esse documento deve ser fornecido para que os revisores e editores possam avaliar as informações do *preprint* e compará-las com o manuscrito submetido. Se o manuscrito for aceite, a AMP incluirá este *link* com o seu manuscrito publicado. O não reconhecimento da divulgação prévia da investigação postada num servidor de *preprints* ou bases de dados semelhantes prejudicará o *status* da submissão. Quando o manuscrito é submetido à AMP, nenhuma revisão deve ser enviada para o servidor de *preprints* durante o processo de revisão por pares do manuscrito. Se o manuscrito for eventualmente aceite para publicação, nenhuma revisão deve ser postada no servidor de *preprints* até que o manuscrito final seja publicado *online* pela AMP. Finalmente, quando o manuscrito é publicado na AMP, quaisquer alterações futuras, como erratas, por exemplo, devem ser primeiro submetidas, aprovadas e publicadas pela AMP, antes de qualquer alteração ao documento de *preprint*. A violação desta política de pré-impressão será considerada motivo para retirada do artigo.

2. POLÍTICA DE PLÁGIO

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes / depois da aceitação ou após a publicação do artigo, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito poderá ser rejeitado ou retratado e o autor sancionado com a não publicação

de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor.

3. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da AMP para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Conselho Editorial decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a AMP terá como objetivo publicá-lo *ahead of print* em 15 dias

4. PROCESSO DE REVISÃO POR PARES

Todos os artigos de investigação, e praticamente todas as outras tipologias de artigos, publicadas na AMP passam pelo processo de revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e a não revelar detalhes de um manuscrito ou da sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejarem envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso e direto. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação em outro lugar.

Os manuscritos são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisores. A aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe ou, em caso de conflito de interesses por parte deste, sobre um dos Editores-Chefe Adjuntos, que se reservam o direito de recusar qualquer material para publicação.

A AMP segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*), recorrendo a especialistas externos à revista, que doam o seu tempo em regime pro-bono.

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:

- aceites sem alterações;
- aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos

Editores-Chefe Adjuntos, 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 que o manuscrito transitou para Revisão por Pares, os Autores devem proceder ao upload imediato, enquanto documentos suplementares à submissão, da Declaração de Responsabilidade Autoral e Partilha de Direitos Autorais que se encontra no site da AMP (http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc) e das Declarações de Conflito de Interesses do ICMJE (disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>), devidamente preenchidas e assinadas 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.

Após recolha dos comentários dos revisores, 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 e editores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 30 dias para submeter a versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Esta deverá ser carregada na plataforma electrónica da AMP, sob o mesmo processo editorial (isto é, mantendo o mesmo ID# da submissão), com as alterações destacadas em cor diferente, e fazer-se acompanhar por um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar uma 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 resultados da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de duas semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Após análise das 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.

A decisão final do editor, para aceitação-rejeição de um trabalho submetido baseia-se nos seguintes critérios:

I. Originalidade: assunto e/ou método original, com informação valiosa e apresentação de resultados novos ou confirmação de resultados anteriormente verificados.

II. Atualidade e/ou novidade: tema que está na agenda das reuniões ou comunicações científicas ou é novo.

III. Relevância: aplicabilidade dos resultados para a resolução de problemas concretos da prática clínica.

IV. Inovação e relevância: avanço do conhecimento científico, técnico e/ou prática clínica.

V. Fiabilidade e validade científica: boa qualidade metodológica evidenciada.

VI. Apresentação: boa redação e organização do texto (boa coerência lógica e apresentação do material).

Apesar de os Editores e Revisores desenvolverem esforços para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos Autores.

21. PROVAS DE TEXTO E PROVAS TIPOGRÁFICAS

As provas de texto, editadas pelos serviços técnicos e de “language polishing” da AMP serão enviadas aos Autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da AMP. A revisão deve ser aprovada pelo autor responsável pela correspondência. Os Autores dispõem de 5 dias para a revisão do texto, aprovação das alterações introduzidas e comunicação de quaisquer sugestões.

As provas tipográficas serão enviadas aos Autores antes da publicação do artigo, para aprovação do layout e eventual identificação de erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação ao artigo, para além das correções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros, ou de layout.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a AMP de aceitar a revisão pelos autores em qualquer uma destas etapas, podendo a revisão ser efetuada exclusivamente pelos serviços da AMP.

22. ERRATAS

A AMP publica alterações, emendas ou retrações a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

23. RETRATAÇÕES

Os Revisores e Editores assumem que os Autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o Editor informará os Autores da sua preocupação, e poderá pedir esclarecimentos junto da instituição patrocinadora do autor e / ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a AMP procederá à sua retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor pode optar por conduzir a sua própria investigação, e por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe poderá decidir

relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo COPE - Committee on Publication Ethics (<https://publicationethics.org/>).

21. GUIDELINES DE SUBMISSÃO

Língua

O título, resumo e palavras-chave devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à AMP devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável. Neste último caso, a AMP reserva-se o direito de exigir a revisão de um artigo por um profissional cuja língua nativa seja o inglês. Esta revisão é da responsabilidade dos Autores.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está em consideração para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar no mesmo formato, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Esta deverá incluir a garantia de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar os seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e resubmissão.

Os manuscritos são submetidos através do *site* da AMP em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: depeditorial@actamedicaportuguesa.com.

Uso de programa de processamento de texto

O texto deve estar no formato de coluna única.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções "verificação ortográfica" e "verificação gramatical" do seu processador de texto.

Os manuscritos devem ser submetidos em ficheiro de texto no formato Word (.DOC ou .DOCX), com texto seguido e sempre com o mesmo tipo de letra. Os textos devem ser formatados em letra "Arial", tamanho 10 com espaçamento simples. Os títulos e sub-títulos deverão estar assinalados a negrito e em tamanho 12.

Orientação Geral para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do International Committee of Medical Journal Editors: *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (ICMJE Recommendations) disponíveis em <http://www.icmje.org>.

A AMP recomenda que devem ser seguidas as diretrizes para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org>), dependendo do tipo de estudo:

- *Randomized controlled trials* (CONSORT) ;
- *Systematic reviews and meta-analyses** (PRISMA) and protocols (PRISMA-P);
- *Observational studies* (STROBE);
- Case reports (CARE);
- *Qualitative research* (COREQ);
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD) ;
- *Economic evaluations* (CHEERS);
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE).

* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um *link* para um ficheiro adicional da secção 'Métodos', que reproduza todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Exceto onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego (*single blind*) por pelo menos dois revisores anónimos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe e / ou aos Editores-Chefe Adjuntos, que se reservam o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, direto, de modo que sejam inteligíveis para o leitor, incluindo médicos de outras especialidades e público em geral. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Tipologia dos Artigos

A AMP aceita artigos das seguintes tipologias:

- a) Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (protocolos de revisões sistemáticas ou ensaios clínicos, ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- b) Artigos de Revisão;
- c) Revisões Sistemáticas com ou sem meta-análise;
- d) Perspetivas;
- e) Casos Clínicos;
- f) Imagens Médicas;
- g) Editoriais;
- h) Cartas ao Editor;

I) *Guidelines* / Normas de orientação.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

3. Organização do Artigo

Na primeira página/ página de título:

I. Título

- Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).
- Título breve para cabeçalho nas páginas seguintes.

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respetivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país), no máximo de três por autor.

Os nomes dos autores devem vir acompanhados dos respetivos números de registo do ORCID.

III. Autor Correspondente

Indique claramente quem vai assegurar a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, e também após a publicação. Indique também o endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

IV. Financiamento

Identifique todas as fontes de financiamento, do domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho.

Indique se existem ou não conflitos de interesse.

V. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de **Proteção de pessoas, Confidencialidade dos dados, Consentimento informado e Conflitos de interesse.**

VI. Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo que tenham ocorrido antes da submissão do manuscrito

VII. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de apresentar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Não pode ser mencionada no resumo qualquer informação que não conste do manuscrito. O resumo não pode remeter para o texto, não poderá conter citações, abreviaturas ou referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 keywords em inglês utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VIII. Secções e Componentes

- Carta de apresentação/*Cover letter*
- Página de título (excluindo agradecimentos)
- Resumo
- Introdução
- Métodos
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Declaração de Contributo dos autores
- Agradecimentos
- Conflito de interesses
- Declaração de Financiamento
- Referências
- Legendas das figuras
- Tabelas
- Figuras

Texto

Artigos Originais

Manuscritos não publicados anteriormente que descrevem investigações clínicas, pré-clínicas, epidemiológicas, ensaios clínicos, observações clínicas e outras investigações relevantes que são baseadas em séries sólidas de doentes, métodos analíticos validados e avaliação estatística apropriada.

Os artigos originais devem seguir a seguinte estrutura: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras. É exigido resumo estruturado.

Palavras: máximo 4000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 6. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 50.

Artigos de Revisão Narrativa

As resenhas devem ser sobre tópicos considerados relevantes para o público da revista. Devem conter o estado atual de conhecimento ou prática clínica, integrando avanços recentes com princípios e práticas aceites, ou resumindo e analisando a visão consensual de questões controversas no conhecimento da prática. É necessário um resumo não estruturado

Palavras: máximo 3500 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 4. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 75.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas

no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, (Conclusão?). O assunto deve ser claramente definido. O objetivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidência. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extração de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

É exigido resumo estruturado que espelhe fielmente o corpo do manuscrito.

Palavras: máximo 4000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 6. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 100.

Casos Clínicos

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Descrição do Caso, Discussão.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Tendo em conta a sua natureza, os relatos de casos clínicos devem ter um número parcimonioso de autores - idealmente não mais de cinco. No caso de serem seis ou mais coautores, a carta de submissão deve indicar clara e detalhadamente qual o papel de cada um no manuscrito, de modo a justificar a sua inclusão na linha de autoria à luz dos critérios do ICMJE (<http://www.icmje.org/>).

Os Autores devem incluir o consentimento informado (doente / parente mais próximo / tutor legal) por escrito para publicação, conforme modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc). Se o doente morreu, o consentimento para publicação deve ser obtido dos seus parentes mais próximos ou representantes legais. Se o doente descrito no relato do caso for menor de idade ou vulnerável, o consentimento para publicação deve ser obtido dos pais / responsável legal. O formulário de consentimento preenchido deve ser carregado na plataforma electrónica da AMP como Documento Suplementar à submissão, e será tratado de forma confidencial.

Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

Palavras: máximo 1000 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: máximo 150 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 5. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 15.

Autores: máximo 5.

Imagens Médicas

Estes artigos curtos destinam-se à divulgação de imagens novas e clinicamente relevantes de exemplos inco-

muns ou marcantes de entidades clínicas, estudos laboratoriais / radiológicos ou procedimentos terapêuticos com breve texto explicativo.

Os Autores devem incluir o consentimento informado por escrito para publicação conforme modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc. Se o doente morreu, o consentimento para publicação deve ser obtido dos seus parentes mais próximos ou representantes legais. Se o doente descrito no relato do caso for menor de idade ou vulnerável, o consentimento para publicação deve ser obtido dos pais / responsável legal. O formulário de consentimento preenchido deve ser carregado na plataforma electrónica da AMP como Documento Suplementar à submissão, e será tratado de forma confidencial.

Palavras: máximo 150 palavras (excluindo resumo, figuras e tabelas).

Resumo: não tem.

Figuras: Uma figura composta por duas imagens, ou duas figuras compostas por uma única imagem cada.

Referências: máximo 6.

Autores: máximo 3.

Perspetiva

Estes artigos podem cobrir grande diversidade de temas com interesse na área dos cuidados de saúde: problemas atuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Palavras: máximo 1200 palavras (excluindo, figuras e tabelas).

Resumo: não tem.

Figuras/Tabelas: máximo 2.

Referências: máximo 10.

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial, solicitados por convite do Editor-Chefe, e constituirão comentários sobre tópicos atuais ou sobre artigos publicados na revista

Palavras: máximo 1200 palavras (excluindo figuras e tabelas).

Resumo: não têm.

Figuras/Tabelas: máximo 2.

Referências: máximo 5.

Cartas ao Editor

As Cartas ao Editor consistem comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico.

Palavras: máximo 400 palavras (excluindo figuras e tabelas)

Resumo: não têm.

Figuras/Tabelas: máximo 1.

Referências: máximo 5.

Autores: máximo 5.

Guidelines / Normas de orientação

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar recomendações de prática clínica na AMP, 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 AMP. Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa, cumulativamente à publicação da versão completa como Apêndice ao artigo.

Palavras: máximo 4000 palavras (excluindo figuras e tabelas).

Resumo: máximo 350 palavras.

Figuras/Tabelas: máximo 6. As figuras não deverão ser compostas por mais do que seis imagens cada uma.

Referências: máximo 100.

Preparação do Manuscrito

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado *et al.*), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número(s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número

de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto.

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Com menos de seis autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8. 2.

2. Com mais de seis autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-53.

3. In press

Câmara Pestana P, Ferreira C, Santos AL, Jerónimo J, Ganança L. Suicide Attempt in a Patient with Sibutramine Associated Psychosis. *Acta Med Port.* 2021 (in press). doi: 10.20344/amp.14304.

Referência de livro:

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.

Referência de capítulo de livro:

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.

Referências Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Metagenomics: sequences from the environment [Internet]. Bethesda: National Library of Medicine, National Center for Biomedical Information; 2006 [cited 2020 Apr 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=metagenomics.TOC>

Preprint

Gandhi R, Piscitello GM, Parker WF, Michelson K. Regional Variation in COVID-19 Scarce Resource Allocation Protocols. Preprint at: medRxiv 2021.01.14.21249845; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.14.21249845>

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numeradas consecutivamente e aparecer na página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objetivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais. Conforme referido atrás, deve ser

previamente obtido o consentimento escrito dos profissionais identificados nesta secção.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo/abstract, e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas por extenso na primeira utilização, logo seguido pela abreviatura entre parênteses, excepto se a sigla for uma unidade padrão de medição. Se ao longo do texto um termo for usado apenas uma a quatro vezes, deve ser expresso por extenso e não abreviado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades do Sistema Internacional de Unidades. 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), a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a sua utilização for imperativa, o nome do produto deverá ser inserido após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI) ou o HUGO Gene Nomenclature Committee. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genómicos (por exemplo, sequências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o GenBank do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na seção Métodos.

Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)”; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas, ambas as

palavras são escritas por extenso.

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respetiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser autoexplicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação às Figuras deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n). As imagens que compõem as figuras deverão incluir identificadores de aspetos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Nestes casos, os ficheiros originais/source serão posteriormente pedidos pelo sector gráfico da AMP, que se encarregará de reproduzir em formato vectorial os sinais ou identificadores necessários.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados letras (a, b, c, d, etc), não símbolos.

As fotografias de doentes devem ser obrigatoriamente acompanhadas do Consentimento Informado do Doente (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc) ou de um seu representante legal. Os autores deverão submeter os ficheiros originais, que serão posteriormente trabalhados pelo sector gráfico da AMP (ver especificações técnicas em baixo).

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a AMP de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

O material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

- JPEG (.JPG)
- Portable Document Format (.PDF)
- Powerpoint (.PPT)
- TIFF (.TIF)
- Excel (.XLS)

Permissão para publicação/reprodução

No caso de publicação de tabelas ou figuras, provenientes ou adaptadas de livros ou revistas, os autores são responsáveis por obter junto dos autores dos trabalhos ou da casa publicadora de onde forem reproduzidos, permissão para a referida republicação, apresentando-a como Documento Suplementar da submissão.

Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em separado e submetido como Documento Suplementar à submissão. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os apêndices devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens, algoritmos, pesquisas e protocolos. Devem ser apresentados em documento separado e submetidos como Documentos Suplementares na submissão. Os *links* comple-

tos (URLs) para os Apêndices serão incluídos pela AMP no corpo do manuscrito e o ficheiro completo publicado sem edição adicional em complemento ao artigo.

Se houver mais do que um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc.. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

AAMP segue o AMA Manual of Style, 10ª edição (<http://www.amamanualofstyle.com>) e as ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (<http://icmje.org/recommendations>).

NOTA FINAL: para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>

