

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2023/2024

Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses /
Variation of Antibiotic Therapy Practices in High-Risk Febrile Neutropenia in Portuguese Hospitals

Março, 2024

FMUP

Marta Maio Benta Ferreira de Freitas
Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses /
Variation of Antibiotic Therapy Practices in High-Risk Febrile Neutropenia in Portuguese Hospitals

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Hematologia Clínica

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Francisco Almeida

E sob a Coorientação de:

Professora Doutora Ana Azevedo

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

Março, 2024

FMUP

Eu, Marta Maio Benta Ferreira de Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 201807440, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração do meu trabalho de Dissertação ou Monografia.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2024

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

NOME

Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

NÚMERO DE ESTUDANTE

201807440

E-MAIL

martabenta18@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ciências Médicas e Saúde- Medicina Clínica

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses
Variation in Antibiotic Prescription in High Risk Febrile Neutropenia in Portuguese Hospitals

ORIENTADOR

Francisco Miguel Lima Rosa Mendonça e Almeida

COORDINADOR (se aplicável)

Ana Azevedo Cardoso de Oliveira

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2024

Assinatura conforme cartão de identificação: Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

Eu Marta Maio Benta Ferreira de Freitas, abaixo assinado, nº mecanográfico 201807440, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro que:

- ☒ Não procedi à utilização de ferramentas de *chatbox* generativo baseadas em *large language models* para nenhuma das tarefas no contexto do meu trabalho de Dissertação ou Monografia
- ☐ Procedi à utilização de ferramentas de *chatbox* generativo baseadas em *large language models* no contexto do meu trabalho de Dissertação ou Monografia, encontrando-se todas as interações (*prompts* e respostas) transcritas em anexo bem como a indicação das aplicações utilizadas.

Neste sentido, confirmo que a eventual utilização de ferramentas de *chatbox* generativo baseadas em *large language models* no contexto do meu trabalho de Dissertação ou Monografia foi exclusivamente descrita na sequência de *prompts* e respostas transcritos em anexo e nas aplicações indicadas.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2024

Assinatura conforme cartão de identificação:

Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses /

Variation in Antibiotic Prescription in High-Risk Febrile Neutropenia in Portuguese Hospitals

Authors

Marta Freitas ¹, Paulo Andrade ², Ricardo Pinto ³, Fernanda Trigo ⁴, Ana Azevedo ⁵, Francisco Almeida⁶

¹ 6th year student of Masters Degree in Medicine at Unidade Local de Saúde São João/ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; up201807440@med.up.pt

² Infectious diseases specialist at *Unidade Prevenção e Controlo de Infecção e Resistências aos Antimicrobianos* and *Infectious Diseases Department* in Unidade Local de Saúde São João; paulo.andrade@chsj.min-saude.pt

³ Clinical Hematologist at Unidade Local de Saúde São João, Associate Professor of Hematology at Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; rj.pinto@chsj.min-saude.pt

⁴ Director of the Clinical Hematology Department at Unidade Local de Saúde São João; frigo@chsj.min-saude.

⁵ Director of the Hospital Epidemiology Center at Unidade Local de Saúde São João, Associate Professor of Epidemiology at Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Researcher at EPI Unit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR), Universidade do Porto, Porto, Portugal; anazev@med.up.pt

⁶ Infectious disease specialist at *Unidade Prevenção e Controlo de Infecção e Resistências aos Antimicrobianos* in Unidade Local de Saúde São João; Invited assistant professor of Epidemiology at Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Researcher at EPI Unit, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR), Universidade do Porto, Porto, Portugal; francisco.almeida@chsj.min-saude.pt

Corresponding author

Marta de Freitas

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-039 Porto

Portugal

up201807440@up.pt

Abstract

Introduction and Objectives Febrile Neutropenia (FN) poses potential severity, with frequent multidrug-resistant bacteria colonization in hemato-oncologic patients and discrepancies across international guidelines leading to divergence in antimicrobial practices. Our objective was to assess the variability of current practices in antimicrobial therapy of high-risk FN in Portuguese hospitals.

Methods We conducted a cross-sectional multi-centre study through the implementation of an online survey, open to clinical hematologists, included three clinical vignettes describing typical situations where narrow-spectrum empiric antibiotics (vignette 1), short-course therapy (vignette 2) and antimicrobial susceptibility test (AST)-guided de-escalation (vignette 3) could be performed. The remaining questions characterized clinical experience, department size and differentiation and decision-making process regarding FN antibiotic therapy.

Results The survey yielded 31 responses from eleven hospitals across four regional health administrations. In vignette 1, all respondents preferred narrower-spectrum antibiotics. In vignette 2, one quarter opted for short-course therapy, one quarter for extending treatment until neutrophil count recovery and half for seven-day antibiotic duration. Short-course therapy was chosen more frequently when a FN protocol was available (40 versus 20%) and by senior specialists, those managing over 10 FN episodes monthly, those engaging in collaborative discussions, and those in large departments. In vignette 3, only one third chose de-escalation. Junior hematologists chose AST-guided de-escalation in 80% of cases, which was also more frequent in those with fewer than 2 FN episodes handled monthly, individual decision-making, small departments and lack of FN protocol.

Discussion and Conclusion Clinicians unanimously opted for internationally recommended narrower-spectrum empirical therapy in non-complicated high-risk FN. Conversely, variability was found across all settings regarding antibiotic sparing short-course therapy and AST-guided de-escalation, despite being recommended across European guidelines. Nevertheless, we observed that availability of an FN protocol favoured both approaches and junior hematologists adjusted antibiotics to AST 60% more than senior specialists. In this light, consensus-building discussions on AST-guided de-escalation, standardization across all settings targeted in our study and development of local and national guidelines are warranted.

Keywords

Febrile neutropenia; High-risk; Antibiotic stewardship; Survey; Hematology; Guidelines

Resumo

Introdução e Objetivos A Neutropenia Febril (NF) apresenta potencial de gravidade, com a frequente colonização por bactérias multirresistentes em doentes hemato-oncológicos e discrepâncias nas diretrizes internacionais a resultar em divergências nas práticas antimicrobianas. O nosso objetivo foi avaliar a variabilidade das práticas atuais na terapêutica antimicrobiana da NF de alto risco em hospitais portugueses.

Métodos Conduzimos um estudo transversal multicêntrico através da implementação de um inquérito online, aberto a hematologistas clínicos, incluiu três vinhetas clínicas descrevendo situações típicas onde, antibacterianos empíricos de curto espectro (vinheta 1), terapêutica de curta duração (vinheta 2) e de-escalação guiada por testes de suscetibilidade antimicrobiana (TSA) (vinheta 3), poderiam ser administrados. As restantes questões caracterizaram a experiência clínica, o tamanho e diferenciação do departamento e o processo de tomada de decisão relativo à terapêutica antibacteriana para NF.

Resultados O inquérito obteve 31 respostas de onze hospitais em quatro administrações regionais de saúde. Na vinheta 1, todos os participantes preferiram antibacterianos de curto espectro. Na vinheta 2, um quarto optou por terapêutica de curta duração, um quarto por prolongar o tratamento até recuperação da contagem neutrofílica e metade por uma duração sob antibacterianos de sete dias. A terapia de curta duração foi escolhida com mais frequência quando um protocolo de NF estava disponível (40 versus 20%), por especialistas sénior, pelos que tratavam mais de 10 episódios de NF por mês, pelos que participavam em discussões colaborativas e por aqueles em departamentos grandes. Na vinheta 3, apenas um terço escolheu a de-escalação. Os recém-hematologistas escolheram a de-escalação guiada por TSA em 80% dos casos, o que se verificou ser também mais frequente naqueles com menos de 2 episódios de NF tratados mensalmente, tomada de decisão individual, departamentos pequenos e ausência de protocolo de NF.

Discussão e Conclusão Os clínicos optaram unanimemente pela terapêutica empírica de curto espectro, recomendada internacionalmente, em NF de alto risco não-complicada. Pelo contrário, encontramos variabilidade em todos os contextos, relativamente à terapêutica antibacteriana de curta duração e de-escalação guiada por TSA, apesar de recomendadas nas diretrizes europeias. Contudo, observamos que a disponibilidade dum protocolo de NF favoreceu ambas as abordagens e que os recém-hematologistas ajustaram os antibacterianos ao TSA 60% mais do que os especialistas sénior. Neste sentido, são necessárias discussões incentivadoras de consenso acerca da de-escalação guiada por TSA, padronização em todos os contextos do nosso estudo e desenvolvimento de diretrizes locais e nacionais.

Palavras-chave

Neutropenia febril; Alto risco; Gestão de Antibioterapia; Questionário; Hematologia Recomendações

Introduction

Febrile neutropenia (FN) is a frequent clinical entity, with most cases occurring in the context of intensive chemotherapy (1–4). FN is described to occur in 10-50% of patients undergoing intensive chemotherapy for solid tumours up to >80% in those with hematologic malignancies (2,5,6).

Risk assessment dictates the indication for hospital admission, the selection of empirical antibiotics (oral or IV), and the duration of treatment (7). Episodes of FN can be categorized as standard or high risk according to an expected duration of neutropenia of less than 7 days or at least 8 days, respectively. Despite this, patients with standard risk may have individual characteristics predicted by the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) score, falling into the latter category if said score is < 21, indicating particularly high mortality (8–11). Profound neutropenia, defined as an absolute neutrophil count [ANC] <100 cells/ μ l following cytotoxic chemotherapy, also justifies allocation of patients to the high risk group (7).

A 2019 Cochrane review reports severe medical complications to be lower than 6% and a mortality rate lower than 1% in low-risk FN (5). In comparison, mortality ranges from 7.4-11% in non-complicated high-risk FN up to 50% if there is sepsis or septic shock at presentation (9,12,13). Additionally, the treatment of acute leukemia and procedures such as autologous and allogeneic stem cell transplantations (SCT) pose increased risk of FN and potentially fatal complications, with FN-mortality rates ranging from 10% in autologous SCTs, 20-26% within the first two months of acute myeloid leukemia (AML), up to 80% during graft failure (8).

In this light, FN stands as a significant contributor to mortality, morbidity, healthcare resource utilization, and compromised treatment efficacy, resulting in delays and dose reductions in chemotherapy (8).

Nevertheless, it is recognized that prolonged and presumably unnecessary exposure to broad-spectrum antibiotics leads to an increased incidence of infections caused by MDR agents such as ESBL-producing gram-negative bacteria, carbapenemase-resistant Enterobacterales, VRE, MRSA, and *Clostridium difficile* associated diarrhea as well as predisposition for fungal infections, with growing incidence of fluconazole-resistant *Candida* strains (e.g., *Candida krusei* and *Candida glabrata*) being reported (8,10).

Patients with hematologic malignancies have a higher risk of colonization by MDR organisms due to frequent healthcare contact such as day hospital visits and hospitalizations, frequent infections, and alterations in endogenous bacterial microbiome in the context of chemotherapy-induced mucositis.

Prolonged and broad-spectrum antibiotic therapy is therefore particularly harmful in this patient population. Of special concern is the emergence of carbapenem-resistant gram-negative bacteria against which there are very few treatment alternatives, usually associated with toxicity, resistance, and efficacy issues (10). In fact, infections caused by Gram-negative bacteria tend to progress more rapidly clinically and are associated with higher mortality (Gram-negative 18% vs. Gram-positive 5%) (14).

Hence, it is crucial to make efforts to reduce exposure to antibiotic therapy, particularly broad-spectrum antibiotics, without compromising treatment safety.

An additional challenge of managing antibiotic consumption in this patient population is the discrepancy among guidelines regarding antibiotic practices, including the choice of empirical antibiotics, duration of antibiotic therapy, and de-escalation. Below, we outline key recommendations for management of FN in cancer patients including four European guidelines, namely from the *United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2012, the *4th European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL-4) 2013, the *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2016 and the *Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology*

(AGIHO) 2017 and a north-American one from the *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) 2011.

Empirical Antibiotic Therapy

Recommendations from ECIL-4, AGIHO and IDSA distinguish two types of therapeutic approaches regarding the choice of empirical antibiotic therapy are distinguished in clinical practice:

- Escalation approach: Defined as initiating antibiotic therapy with narrower spectrum antibiotics, covering most *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, but not necessarily bacteria producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), carbapenemases, or other multidrug-resistant organisms (MDRs). Examples of antibiotics used as first-line therapy in these regimens include ceftazidime, cefepime, or piperacillin-tazobactam. Broadening of initial antibiotic regimen is recommended only in a deteriorating patient, or if a resistant pathogen is isolated, "escalating" to monotherapy with a broader-spectrum antibiotic or initiating combination therapy (e.g., carbapenem + aminoglycoside) (7,10,11,14);
- De-escalation approach: Defined as a strategy in which initial empirical antibiotic therapy covers most resistant pathogens such as ESBL-producing gram-negative *Enterobacteriaceae* and MDR *P. aeruginosa*. Examples include early use of carbapenems such as imipenem or meropenem, or a beta-lactam agent combined with an aminoglycoside or colistin (10).

There is also international consensus that continuing unexplained fever in a stable patient is not a criterion to escalate antibiotics (6–10). Furthermore, in clinical studies regarding antibiotic therapy for high-risk FN, the median duration until fever resolution typically occurred within 4 to 5 days (4,11,12).

Guidelines unanimously support, irrespective of the chosen empirical approach, additional coverage for multidrug-resistant Gram-positive cocci (e.g., methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) is recommended if there is suspicion of skin and soft tissue infection, infection associated with endovascular catheter/foreign body, infection associated with sepsis or hemodynamic instability, or reported colonization with MRSA or vancomycin-resistant enterococci (VRE) (7,8,11,14).

The approach to be adopted empirically depends on the severity of the clinical presentation, with "de-escalation" (i.e., initiating treatment with broad-spectrum antibiotics) typically reserved for situations of complicated presentation, clinical instability, or sepsis. For either strategy, the choice of agent should be adapted to local microbial epidemiology and individual risk factors for MDR infections (5,8,10,11).

Duration of Antibiotic Therapy

Currently, international societies diverge on the optimal duration of antibiotic therapy in hemato-oncologic patients with high-risk FN. All guidelines agree on discontinuing antibiotic therapy in clinically stable patients with ANC ≥ 500 cells/ μ l with ≥ 48 hours of sustained afebrile status and no signs or symptoms of infection (6–8,10,11). Differences are encountered, mainly, around the continuation of care until neutrophil recovery in afebrile, clinically stable patients without signs of ongoing infection.

- ECIL-4 recommends discontinuing antibiotic therapy, regardless of ANC, after ≥ 72 hours of IV administration if the patient has been afebrile for ≥ 48 hours and is clinically stable. If the patient remains neutropenic, close monitoring for at least a further of 24–48h is recommended (10). Along these lines, NICE, emphasizes discontinuation in patients whose neutropenic sepsis has responded to treatment (without specifying definition of treatment response), also irrespective of neutrophil count (6);

- ESMO and AGIHO provide similar criteria for discontinuation, with the former recommending antibiotic cessation in neutropenic patients who are afebrile and symptom free only after a flexible period of 5-7 days, whereas the latter suggests a fixed 7-day surveillance until therapy suspension. However, ESMO highlights an exception for high-risk cases where antibiotics are continued for 10 days or until ANC recovery, without giving specifically defining “high-risk case” (8);
- IDSA 2011 guidelines suggest the longest treatment for fever of unknown origin, continuing antibiotics until clear signs of marrow recovery, specifically $ANC \geq 500$ cells/ μ l. (7)

Microbiologically Directed De-escalation

According to ECIL-4 2013 guidelines, once the causative pathogen is identified, regardless of the type of empirical approach taken, treatment should shift to narrower-spectrum agents guided by in-vitro susceptibility tests (ASTs) and minimum inhibitory concentrations (MIC) when available (10). ESMO 2016 supports continuing specific therapy upon pathogen identification (8). AGIHO 2017 advises transitioning from empirical to targeted therapy post-diagnosis, while IDSA 2011 recommends treating documented infections with appropriate antibiotics. In essence, all guidelines concur on narrowing antibiotic therapy based on susceptibility testing (7,11).

In Portugal, numerous medical centres manage cases of febrile neutropenia; however, the country currently lacks a unified national guideline for antimicrobial stewardship in this regard. Understanding the types of practices used and their variation is important for assessing the need for approaches that allow for the development of national recommendations and local interventions to improve practices.

This study aims to evaluate the variability in practices regarding the choice of empirical antibiotic therapy, treatment duration, and decisions regarding AST-guided de-escalation, through questionnaire-based assessments of hematologists' treatment approaches, in different Portuguese hospitals.

We anticipate little uniformity in these approaches, considering the high potential for severity in this syndrome and the lack of consensus among international guidelines in this field.

Methods

Study Design and Participants

A web-based cross-sectional survey was conducted at Unidade Local de Saúde São João (ULSSJ), aimed at clinical hematologists from various Portuguese hospitals. The main objective was to formally describe the variations in antibiotic management practices regarding choice of empirical antibiotic therapy, treatment duration and de-escalation in high-risk febrile neutropenia.

The project was presented to hematology units or departments from different Portuguese hospitals along with its respective link to the online questionnaire.

Furthermore, an email was sent to the Portuguese Medical Association, *Ordem dos Médicos*, seeking their assistance in distributing the survey amongst hematologists, which was readily posted on their official website.

The questionnaire was written in Portuguese and the form was opened for 7 weeks (between January 18th and March 6th, 2024). Several reminders were sent to each department during weeks 2-7.

Participation was voluntary and anonymous. Participants were informed about the purpose, methods, and intended uses of the research and what their participation in the research entailed. Before starting the online questionnaire, participants confirmed their acceptance to participate. The ULSSJ ethical committee approved the study (number 430/2023).

Data Collection

The survey consisted of a structured questionnaire subdivided into three sections. The first two sections of the survey deal with sample characterization based on several features (points 1-2 and 6-7). One of the survey sections is specifically designated for the head of the department or unit to respond, focusing on assessing the department's characteristics (points 3-5):

1. Regional Health Administration;
2. Participating hospital (those meeting the inclusion criteria);
3. Type of facility (department or unit);
4. Size of the respective department or unit, regarding the number of existing beds and the number of attending physicians;
5. Department or unit experience in high-risk FN estimated first by the quantity of FN episodes treated, overall, on the ward, per month and second by their differentiation in induction chemotherapy for AML or autologous or allogeneic bone marrow transplantation;
6. Resources for decision-making regarding antibiotic therapy for high-risk FN assessed by the existence or non-existence of an internal protocol and by the existence of a unit or department meeting to discuss therapeutic management of patients versus discussion with colleagues or individual decisions;
7. Individual experience of the attending physician, inferred from questions regarding the level of training (specialist or specialized training interns); the number of years as a specialist (<5 years or ≥ 5 years); and the number of high-risk FN treated per month under direct care responsibility.

The third section comprised three clinical scenarios developed by a specialist in clinical hematology (RP) and a specialist in infectious diseases (PA), experienced in managing FN (Table 1).

- Clinical vignette 1 illustrates a scenario where an "escalation strategy" starting with narrower-spectrum therapy would typically be recommended by most guidelines. Respondents were presented with options representing both narrower-spectrum (escalation strategy) and broader-spectrum (de-escalation strategy) choices, which were categorized accordingly;

- In clinical vignette 2 responders could opt between an antibiotic-sparing short-course treatment, irrespective of ANC, supported by ECIL-4 and NICE guidelines, and two other antibiotic-expending answers, a commonly used fixed 7-day treatment duration or treatment until ANC $\geq$ 500 cells/ μ l, supported by IDSA;
- Clinical vignette 3 depicts a situation where de-escalation would be appropriate according to most guidelines. Respondents could opt to de-escalate based on culture isolation and AST, solely modify the regimen by discontinuing broader spectrum antibiotics, or maintain the broad-spectrum empiric regimen.

Data Analysis

Data was collected in Google Forms® and stored in Microsoft Excel®. Data was exported to IBM SPSS Statistics 21® for analysis.

For the data analysis of this study, we initially assessed the range of responses to the three questions. Those from vignettes 1 were categorized as either “narrower-spectrum options” or “broader-spectrum options”; vignette 2 were split between “short course treatment” and “long course treatment”; vignette 3 was grouped in either “AST-guided de-escalation” or “no de-escalation despite AST”.

Afterwards, the frequency of each prescription categorization was described regarding two main question units.

The first, related to the individual features of clinical hematologists, namely, professional experience (residents, specialists <5y; specialists $\geq$ 5y); FN episodes (EFN) assisted under direct responsibility per month (<2 ENF/month; 2-10 ENF/month; >10 ENF/month); decision making strategy (performed at the individual discretion of the attending physician; reviewed with a clinical hematology colleague; reviewed during a department meeting).

The second, related to the features of the hematology department, particularly, the department size (large hematology department; small hematology department); the differentiation in induction chemotherapy for AML & in autologous or allogeneic bone marrow transplantation (AMLinduction ChT and BM transplant; AML induction ChT but no BM Transplant ; no AML induction ChT and no BM Transplant); the existence of high-risk FN protocol (without an established high-risk FN protocol; with an established high-risk FN protocol).

Results

In 7 weeks, we had 31 responses, corresponding to 10% of the total 320 residents and specialists in clinical hematology working in Portuguese hospital centres. Responses were obtained from four different regional health administrations: North (n=18), Lisbon (n=7), the Centre (n=5), and Azores (n=1). The most represented hospitals are A (29%, n=9) and B (16.1%, n=5), followed by Hospital E (12.9%, n=4), and G (9.7%, n=3) (Table 2).

Among respondents, over one third (n=11) were residents, about half (n=15) were specialists for over five years, and 16% were hematologists for less than five years (n=5). Fourteen (45.2 %) responders manage over 10 episodes of FN monthly. One quarter of responders consult with a colleague for FN treatment decisions, while over 35% have department meetings for case discussions, and 38.7% make individual decisions (Table 3).

Out of the eleven department directors contacted, six could not be reached. As a result, the section regarding department organization aimed at these directors was left unanswered. The remaining five who responded to this section allowed inclusion of department or unit characterization data for the majority of participants, totalling 18 out of 31 respondents.

Large departments, defined as having both over 20 beds and 10 attending hematologists, and more experienced hematology departments, pertaining to the number of FN episodes hospitalized monthly, both showed a 61% representation in our sample. Similarly, most participants had access to an FN protocol and half reported working in centres with more differentiated treatment valencies, including both autologous and allogeneic procedures and availability of chemotherapy for hospitalized AML patients (Table 4).

Every participant opted for narrower spectrum options, therefore an “escalation” approach, forgoing the use of carbapenems or the addition of aminoglycosides (Figure 1a). When confronted with three different antibiotic duration regimens, less than one quarter of prescribers (n=7), immediately discontinued antibiotic therapy, whereas three quarters chose lengthier courses. Specifically, 25% (n=8) chose extending antibiotic administration until ANC recovery and half chose to extend the antibiotic therapy for a fixed 7-day period (Figure 1b). Finally, in clinical vignette 3, only eleven prescribers would discontinue the instituted antibiotics and start amoxicillin- clavulanate, according to the AST (35.5%) (Figure 1c).

Prescription according to individual and department features in antibiotic duration and de-escalation

There was a marginal difference in responses regarding individual factors, with senior specialists, those handling over 10 FN episodes monthly and those reviewing decisions in department-meeting reporting more often antibiotic discontinuation (Table 5). Similarly, we found minimally higher rates favoring short-course antibiotic therapy among respondents from big departments as well as across hospitals with less valencies, without chemotherapy treatment options for AML patients or SCTs compared to centres offering these services, 50% (n=1) versus 36.4% (n=4). On the other hand, the existence of a high-risk FN protocol in the department seems to have the biggest influence in choosing the antibiotic discontinuation criteria, with almost double the representation of hospitals with protocolled approaches in the “antibiotic suspension” option, 38.5% (n=5) versus 20% (n=1) (Table 6).

In clinical vignette 3, we observed an inversion of association to individual and departmental factors, when compared to antibiotic duration. De-escalation according to AST was more frequently reported by hemotologists treating fewer than 2 episodes of FN monthly, by those who decide individually on FN management and recently specialized hematologists, who exhibited a fourfold higher frequency of AST-guided de-escalation when compared to senior doctors, 80% (n=4) versus 20% (n=3). (Table 5) Additionally, physicians working in small departments, those without access to a FN protocol and

attendants working in hospitals with less valencies reported AST-guided de-escalation more often. (Table 6).

Discussion

Our study revealed variability in practices regarding antibiotic duration and de-escalation guided by ASTs, while all participants opted for narrower spectrum antibiotic therapy in a non-complicated presentation of high-risk FN, abiding to European and IDSA guidelines.

Regarding antibiotic duration, when responders were asked to choose on the optimal antibiotic course for a stable neutropenic AML patient, post-chemotherapy, with over 48 hours of apyrexia and symptom resolution, only a minority suspended treatment, which is an antibiotic sparing approach supported by European guidelines (ECIL-4 and NICE). Most opted for a fixed 7-day antibiotic regimen, which is not a recommendation in any of the guidelines, and in this case would result in a higher antibiotic consumption. The 7-day regimen was included as an option in clinical vignette 2, after consultation with senior infectious diseases and hematology specialists who offer medical expertise on high-risk FN management, and who pointed out the former antibiotic length as a common practice in hematology departments. About a quarter chose to extend treatment until ≥ 500 cells/ μ l, which despite being endorsed by American IDSA guidelines, would lead to longer treatment durations. In fact, according to an American 2012 study, the mean length of stay (LOS) for all cancer-related neutropenia hospitalizations among adults is 9.6 days, however the highest mean LOS is found among adult patients with leukemia, going up to 16 days (15), which is also confirmed in other studies (16). This option tendency was true for senior specialists, and for those providing attendance to >10 ENF monthly, but only with marginal differences.

The highest percentage of respondents who chose short-course therapy was found in departments with FN protocols, which was double of what was seen in the remaining departments. Previous studies have shown success in reducing antibiotic use in clinical hematology department through interventions which included the implementation of local protocols in the form of visual decision algorithms after discussion and reviewed in consensus-building meetings between hematologists and antimicrobial stewardship teams (AMSt) as well the scheduling of biweekly meetings for review of antibiotic prescription of hemato-oncologic patients with infection. Additionally, tailored advice on de-escalation of antibiotic therapy was offered to hematologists by AMSt based on clinical presentation and microbiological samples (17)

AST guided de-escalation, evaluated in vignette 3 is recommended by most international societies. However, it was shown, in our sample, to be the most divisive decision across professional experience levels, with recently specialized hematologists, choosing more often de-escalation after microbiological isolation when compared to their senior colleagues. This may indicate a bigger awareness for antibiotic resistance and antibiotic stewardship teachings among younger generations of specialists. Attendants with fewer than 2 ENF monthly showed 30% higher de-escalation practices. Similarly, those making individual decisions and responders from small departments both reported a 20% increase in de-escalation rates.

In larger centres with department discussions where, typically, professional hierarchies seem to be more important, there may be more environmental pressure regarding the implementation of AST-guided de-escalation. Previous studies have described that, in departments reporting less hierarchical structure, physicians felt less peer pressure towards antibiotic prescription and showed the highest reports for watchful waiting strategy in non-complicated non-confirmed (clinically or microbiologically) onset of infection, for concern with potential for development of infections by MDR organisms and for antimicrobial adjustment to population adverse effects (resistance), while simultaneously reporting less often prescription with broader spectrum antimicrobials (18).

In interpreting the findings of our study, several limitations should be considered. Firstly, the small sample size may limit the interpretability and generalizability of our results. For example, in departments lacking facilities for SCTs or chemotherapy in AML patients, drawing conclusions regarding higher rates of short-term antibiotic treatment and AST-guided de-escalation is challenging

due to the limited representation, with only two participants from such hospitals. Also, we acknowledge that our study did not encompass all centres or the majority of hematologists, despite achieving a participation of 10%. Additionally, the presentation of only one clinical case for each scenario may not fully capture the complexity of real-world practice, although we intentionally selected cases that exemplified typical decision-making scenarios. Furthermore, our study did not delve into the specific criteria used to define FN such as fever, and neutropenia, which could influence the interpretation of our results. Participants may have varied perceptions of neutropenia definitions used for clinical decisions in FN, which may have affected therapeutic approach. Lastly, physicians' perceptions of their own practices, particularly in relation to adherence to European guidelines, may introduce additional bias and should be considered as another relevant limitation. This bias could stem from either their awareness of our expected responses or their belief that they adhere to guidelines, thus opting for guideline supported options even if that doesn't align with their clinical judgment.

Conclusion

We observed diversity in FN management practices across Portuguese hospitals. We also found that a significant proportion of practices do not align with guidelines and may result in higher antibiotic consumption.

Our study, in alignment with previous others, identifies some areas with room for improvement regarding antimicrobial stewardship objectives such as reducing duration and spectrum of antibiotic therapy (18), specifically after microbiological isolation. Interventions including the design and implementation of local or national guidelines and focusing on all settings and levels of experience might contribute to achieving consensus practices that result in reduced antibiotic consumption. Patient safety and the need of adapting decisions to the individual patient should nonetheless be safeguarded.

Conflicts of interest

None of the authors have conflicts of interest to declare.

References

1. Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, Navall E, Rodríguez MS, Sasia GF, et al. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One*. 2019 Oct 1;14(10).
2. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, Anguille S, Berneman ZN, Schroyens WA, et al. Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients with Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Mar 1;9(3).
3. Ly WJ, Brown EE, Pedretti Z, Auten J, Wilson WS. Evaluation of early de-escalation of empiric antimicrobial therapy in acute leukemia patients with febrile neutropenia at a large academic medical center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2023 Mar 1;29(2):305–10.
4. Peixoto Marques F, Marina Soares Venâncio I. NEUTROPENIA FEBRIL EM DOENTES ONCOLÓGICOS. 2012.
5. Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
6. Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer Clinical guideline [Internet]. 2012. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg151
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 52, *Clinical Infectious Diseases*. 2011. p. 427–31.
8. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;27:v111–8.
9. Taplitiz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36:1443–53. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017>.
10. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec 1;98(12):1826–35.
11. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Vol. 96, *Annals of Hematology*. Springer Verlag; 2017. p. 1775–92.
12. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *Oncologist*. 2022 Aug 1;27(8):625–36.
13. Flowers CR, Karten C. Communicating safe outpatient management of fever and neutropenia. Vol. 9, *Journal of Oncology Practice*. 2013. p. 207–10.
14. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov;30(SUPPL. 1):51–9.

15. Cost of Cancer-Related Neutropenia or Fever.
16. Sinan Y, Semra P, Umut D, Berksoy S. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: a single-center experience. *Am J Ther*. 2006 Oct;13(5):389–93.
17. Durand C, Risso K, Loschi M, Retur N, Emery A, Courjon J, et al. Efficacy of an antimicrobial stewardship intervention for early adaptation of antibiotic therapy in high-risk neutropenic patients. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024 Dec 1;13(1).
18. Almeida-Costa APM, Paiva JA, Almeida AJS, Barbosa E, Correia S. Behavioral Components and Context of Antimicrobial Prescription in a Tertiary Hospital in Portugal. *Antibiotics*. 2023 Jun 1;12(6).

Table 1. Features of Clinical Hematology Physicians

Clinical Vignette 1

A 40-year-old man diagnosed with acute myeloid leukemia, without other relevant medical history, was admitted for induction chemotherapy, with expected neutropenia lasting more than 7 days. On day 9 of admission, when his neutrophil count was $\leq 100/\text{mm}^3$, he developed a fever of 38.5°C , without other signs or symptoms, and was normotensive. The patient had not been exposed to antibiotic therapy in the previous 6 months, and there were no previous isolations of multidrug-resistant microorganisms.

What would your therapeutic approach be?

1. Ceftazidime (2g, every 8 hours)
2. Cefepime (2g, every 8 hours)
3. Piperacillin/tazobactam (4.5g, every 6 hours)
4. Meropenem (1g, every 8 hours)
5. Meropenem (1g, every 8 hours) + Aminoglycoside
6. Another option, broader in spectrum than the previous

Clinical Vignette 2

A 35-year-old woman diagnosed with acute myeloid leukemia developed high-risk febrile neutropenia while undergoing treatment, initiating empirical antibiotic therapy. At 80 hours of antibiotic therapy, she was afebrile, asymptomatic, and normotensive for the past 52 hours. There was no evidence of infectious focus, and no microbiological agents were isolated in the blood cultures that had been collected.

What would your therapeutic approach be?

1. Discontinuation of antibiotic therapy
2. Extension of antibiotic therapy until completing at least 7 days of treatment and sustained afebrile state
3. Extension of antibiotic therapy until neutrophil count $\geq 500/\text{mm}^3$ and sustained afebrile state

Clinical Vignette 3

A 42-year-old man diagnosed with acute myeloid leukemia developed high-risk febrile neutropenia while undergoing treatment. Blood cultures were collected, and antibiotic therapy with cefepime and amikacin was initiated. At 72 hours of treatment, when he had been afebrile for 48 hours and clinically stable, it was discovered that an *Escherichia coli* resistant to ampicillin but sensitive to amoxicillin-clavulanic acid and cephalosporins had been isolated in both previously collected peripheral blood cultures.

What would your therapeutic approach be?

1. Continuation of current antibiotic therapy
2. Discontinuation of amikacin with maintenance of cefepime
3. Discontinuation of cefepime and amikacin, and initiation of amoxicillin-clavulanic acid

Table 2. Respondents' regional distribution

Hospitals	n	%	ARS	n	%
A	9	29	Norte	18	58.1
B	5	16.1	Centro	5	16.1
C	3	9.7	Lisboa e Vale do Tejo	7	22.6
D	1	3.2	Açores	1	3.2
E	4	12.9			
F	1	3.2			
G	3	9.7			
H	2	6.5			
I	1	3.2			
J	1	3.2			
K	1	3.2			

Table 3. Features of Clinical Hematology Physicians

	n	%
Professional Experience		
Resident	11	35.5
Specialist<5y	5	16.1
Specialist≥5y	15	48.4
FN assisted*/month		
0-1	5	16.1
2-5	8	25.8
6-10	4	12.9
11-20	7	22.6
>20	7	22.6
Decision Making		
Individually made by assistant doctor	12	38.7
Discussed with hematology colleague	8	25.8
Department Meeting	11	35.5

* Regarding to FN episodes assisted under direct care responsibility of the clinical hematologist

Table 4. Features of Clinical Hematology Department

	n	%
No. Beds		
variable, allocated to other departments	7	38.9
>20	11	61.1
No. Physicians		
<5	7	38.9
>10	11	61.1
ChT Available for LMA		
no	2	11.1
yes	16	88.9
Autologous BM Transplant		
no	7	38.9
yes	11	61.1
Alogenic BM Transplant		
no	9	50
yes	9	50
High-Risk FN Protocol		
no	5	27.8
yes	13	72.2
Prophylaxis		
no	18	100
yes	0	0
Hospitalized FN/month		
0-1	1	5.6
2-5	6	33.3
21-50	11	61.1

* Six out of the eleven heads of department/unit from the participating hospitals were not available or couldn't be reached. Therefore, the section regarding these services' organization, solely destined to the respective directors/coordinators were left unanswered. This table refers to the remaining five hematology services, corresponding to 18/31 total responses.

Figure 1. Respondents' choices regarding (a) empirical antibiotic therapy, (b) antibiotic course length, (c) AST- guided antibiotic deescalation

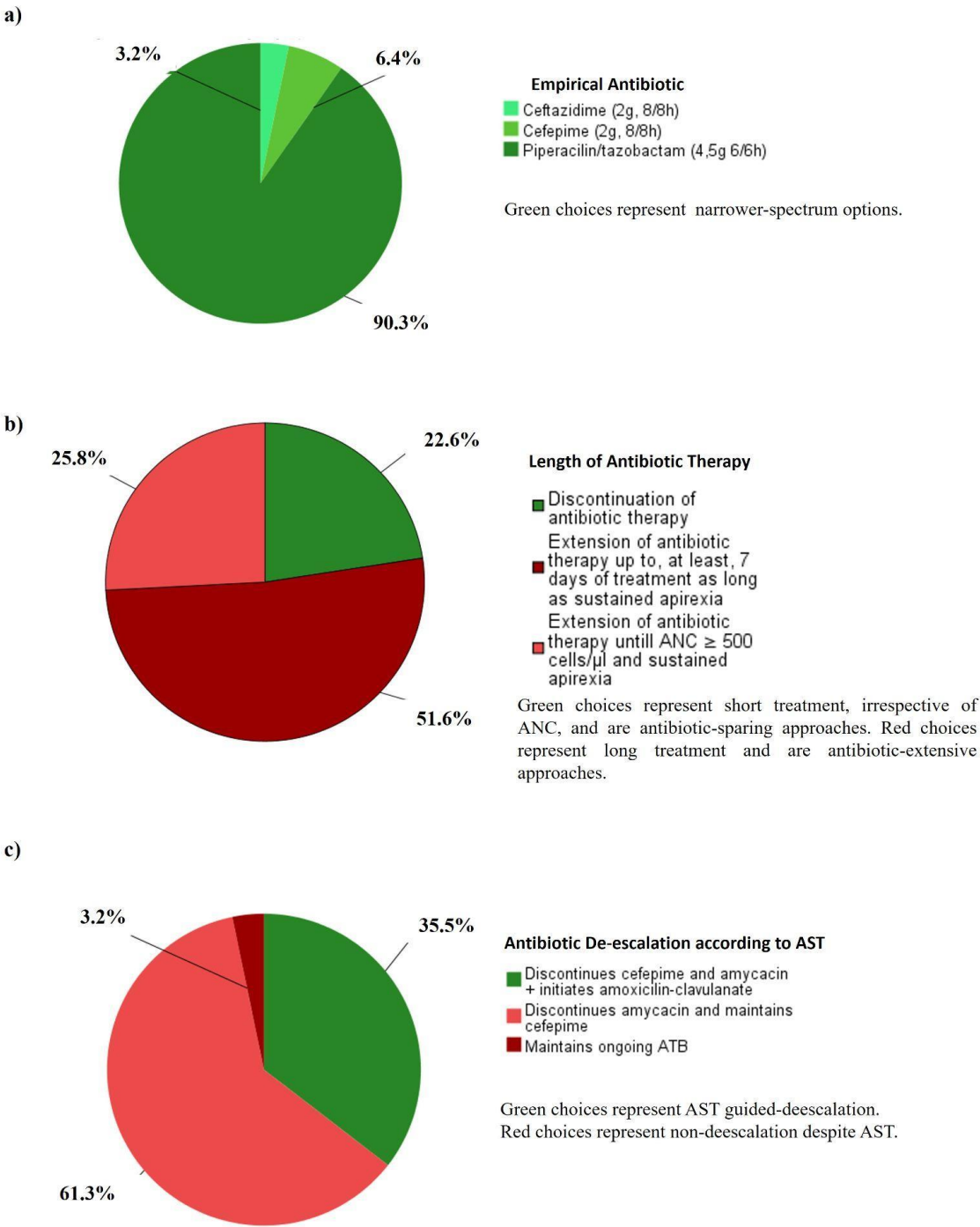


Table 5. Respondents' prescription according to individual characteristics

Individual hematologists' features	Length of Antibiotic Therapy		De-escalation according to AST		
	Short tx irrespective of ANC	Long tx: 7-day lenght or Untill ANC $\geq$ 500 cells/ μ l	AST-guided de-escalation	Non-de-escalation despite AST	Total
Professional Experience					
Resident	18.2% (2)	81.8% (9)	36.4% (4)	63.6% (7)	35.5% (11)
Specialist <5y	20% (1)	80% (4)	80% (4)	20% (1)	16.1% (5)
Specialist $\geq$ 5y	26.7% (4)	73.3% (11)	20% (3)	80% (12)	48.4% (15)
FN assisted/month					
< 2	20% (1)	80% (4)	60% (3)	40% (2)	16.1% (5)
2-10	16.7% (2)	83.3% (10)	33.3% (4)	66.7% (8)	38.7% (12)
>10	28.6% (4)	71.4% (10)	28.6% (4)	71.4% (10)	45.2% (14)
Decision Making					
Individually made by assistant doctor	16.7% (2)	83.3% (10)	41.7% (5)	58.3% (7)	38.7% (12)
Discussed with hematology colleague	25% (2)	75% (6)	37.5% (3)	62.5% (5)	25.8% (8)
Department Meeting	27.3% (3)	72.7% (8)	27.3% (3)	72.7% (8)	35.5% (11)
Total	22.6% (7)	77.4% (24)	35.5% (11)	64.5% (20)	

Table 6. Respondents' prescription according to the environment of care

Features of Clinical Hematology Department	Length of Antibiotic Therapy		De-escalation according to AST		
	Short tx irrespective of ANC	Long tx: 7-day length or until ANC $\geq$ 500 cells/ μ l	AST-guided de-escalation	Non-de-escalation despite AST	Total
Department size					
Large	36.4% (4)	63.6% (7)	36.4% (4)	63.6% (7)	61.1% (11)
Small	28.6% (2)	71.4% (5)	57.1% (4)	42.9% (3)	38.9% (7)
High-Risk FN Protocol					
No	20% (1)	80% (4)	40% (2)	60% (3)	27.8% (5)
Yes	38.5% (5)	61.5% (8)	46.2% (6)	53.8% (7)	72.2% (13)
Hospitals performing ChT for AML/ Hospitals performing BMT					
Yes/Yes	36.4% (4)	63.6% (7)	36.4% (4)	63.6% (7)	61.1% (11)
Yes/No	20% (1)	80% (4)	40% (2)	60% (3)	27.8% (5)
No/No	50% (1)	50% (1)	100% (2)	0	11.1% (2)
Total	33.3% (6)	66.7% (12)	44.4% (8)	55.6% (10)	

Anexos

A. Questionário

B. Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa

C. Parecer da Comissão de Ética para a Saúde da Unidade Local de Saúde do São João

D. Reporting guidelines

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

O inquérito que se segue é dirigido a médicos portugueses, especialistas ou internos de Hematologia Clínica, que tratam episódios de neutropenia febril.

Não se aplica a médicos internos de formação geral.

Este projeto está inserido no âmbito da Unidade Curricular Dissertação, do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário do São João.

Tem como objetivos:

1. Caracterizar as práticas de gestão da antibioterapia em doentes onco-hematológicos com neutropenia febril de alto risco, relativas à duração de tratamento e critérios de descontinuação de antibioterapia, nos hospitais portugueses do Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, junto dos médicos que prestam cuidados de saúde a esta população de doentes;
2. Registar, descrever e analisar a potencial existência de variações entre hospitais, bem como em contexto intra-hospitalar, i.e., entre médicos individuais.

Neste sentido, solicitamos a sua colaboração para o preenchimento deste questionário com a

duração estimada máxima de 5 minutos. Garantimos o anonimato, confidencialidade e sigilo. Mais solicitamos que dê consentimento para que os seus dados sejam tratados em conjunto com os dos restantes participantes.

Asseguramos que os processos que dizem respeito ao estudo serão guardados de forma confidencial e que nenhuma informação será publicada ou comunicada, colocando em causa a sua privacidade e identidade, pelo que pedimos que responda honestamente. Os dados pessoais requisitados no preenchimento deste breve inquérito serão conservados durante 5 anos. É livre de abandonar o estudo a qualquer momento ou de omitir resposta às questões que achar não convenientes.

Para esclarecimento de dúvidas sobre o inquérito, pode contactar:

- Investigadora principal, Marta de Freitas: up201807440@g.uporto.pt;

- Elo de ligação no CHUSJ, Francisco Almeida: francisco-almeida@chsj.min-saude.pt

Caso tenha dúvidas sobre a forma como os seus dados pessoais são tratados, ou para saber mais sobre os seus direitos no âmbito da proteção de dados, pode entrar em contacto com o Encarregado de Proteção de Dados do CHUSJ através do endereço de email: epd@chsj.min-saude.pt.

Caso considere que os seus dados não estão a ser objeto de tratamento legítimo, pode, a todo o momento, apresentar uma reclamação junto da autoridade competente, a Comissão Nacional de Proteção de Dados (www.cnpd.pt).

Agradecemos desde já a sua colaboração.

* Indica uma pergunta obrigatória

1. Aceita participar neste estudo? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

2. Em que região do país exerce função médica no SNS? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Norte *Avançar para a pergunta 3*

☐ Centro *Avançar para a pergunta 4*

☐ Lisboa e Vale do Tejo *Avançar para a pergunta 5*

☐ Alentejo *Avançar para a pergunta 6*

☐ Algarve *Avançar para a pergunta 7*

☐ Região Autónoma dos Açores *Avançar para a pergunta 8*

☐ Região Autónoma da Madeira *Avançar para a pergunta 9*

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses” Secção sem título

Hospitais do SNS- Norte

3. Em que hospital do SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Hospital de Braga
- ☐ Centro Hospitalar Universitário de Santo António
- ☐ Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga
- ☐ Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro
- ☐ Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães
- ☐ Centro Hospitalar do Médio Ave
- ☐ Centro Hospitalar Universitário de São João
- ☐ Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa
- ☐ Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
- ☐ Hospital Santa Maria Maior
- ☐ Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil
- ☐ Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde
- ☐ Unidade Local de Saúde de Matosinhos
- ☐ Unidade Local de Saúde do Alto Minho
- ☐ Unidade Local de Saúde do Nordeste

Avançar para a pergunta 10

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Hospitais do SNS- Centro

4. Em que hospital do SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro
- ☐ Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB)
- ☐ Centro Hospitalar de Leiria
- ☐ Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
- ☐ Centro Hospitalar Tondela Viseu
- ☐ Hospital Distrital Figueira da Foz
- ☐ Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil
- ☐ Unidade Local de Saúde da Guarda
- ☐ Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

Avançar para a pergunta 10

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Hospitais do SNS- Lisboa e Vale do Tejo

5. Em que hospital do SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca
- ☐ Centro Hospitalar do Oeste
- ☐ Hospital Beatriz Ângelo
- ☐ Hospital de Vila Franca de Xira
- ☐ Centro Hospitalar do Médio Tejo
- ☐ Centro Hospitalar Barreiro Montijo
- ☐ Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
- ☐ Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
- ☐ Centro Hospitalar de Setúbal
- ☐ Hospital Distrital de Santarém
- ☐ Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil
- ☐ Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central- Hospital Santo António dos Capuchos
- ☐ Hospital Garcia de Orta
- ☐ Hospital de Cascais

Avançar para a pergunta 10

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Hospitais do SNS Alentejo

6. Em que hospital do SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Hospital José Joaquim Fernandes, Beja (ULS Baixo Alentejo)
- ☐ Hospital do Espírito Santo de Évora
- ☐ Hospital de S. Bernardo, Setúbal (ULS Litoral Alentejano)
- ☐ Hospital Doutor José Maria Grande, Portalegre (ULS Norte Alentejano)

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Hospitais SNS- Algarve

7. Em que hospital SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Hospital de Faro- Centro Hospitalar Universitário do Algarve
- ☐ Hospital de Portimão
- ☐ Hospital de Lagos

Avançar para a pergunta 10

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Hospitais do SNS- Região Autónoma dos Açores.

8. Em que hospital do SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada
- ☐ Hospital do Santo Espírito da Ilha Terceira
- ☐ Hospital da Horta

Avançar para a pergunta 10

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Hospitais do SNS- Região Autónoma da Madeira

9. Em que hospital do SNS trabalha? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Hospital Dr. Nélcio Mendonça
- ☐ Hospital dos Marmeleiros
- ☐ Hospital Dr. João de Almada

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

10. É diretor(a) do serviço de Hematologia Clínica no hospital referido ou, (caso não exista serviço) coordenador(a) da unidade de Hematologia Clínica? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sim
- ☐ Não *Avançar para a pergunta 20*

Informações referentes à estrutura do serviço/unidade hospitalar de Hematologia Clínica

A preencher apenas pelo(a) diretor(a) de serviço/ coordenador(a) da unidade.

11. Escolha a opção adequada: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Sou diretor de serviço
- ☐ Sou coordenador de unidade (num contexto em que não existe serviço)

12. Quantas camas tem o serviço/unidade? *

Marcar apenas uma oval.

☐ 1-3

☐ 4-5

☐ 6-10

☐ 11-20

☐ >20

☐ Sem camas. Com número variável noutro serviço mas à responsabilidade de Hematologia Clínica

13. Quantos médicos (incluindo internos de formação específica) integram o serviço/unidade? *

Marcar apenas uma oval.

☐ <5

☐ 5-10

☐ >10

14. O/A serviço/unidade trata doentes com leucemia aguda? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

15. O/A serviço/unidade realiza transplante de medula autólogo? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

16. O/A serviço/unidade realiza transplante de medula alogénico? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

17. Existe protocolo interno para gestão de antibioterapia em neutropenia febril de alto risco? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

18. No seu serviço/unidade, em doentes onco-hematológicos suscetíveis de desenvolverem neutropenias graves (Contagem Absoluta de Neutrófilos < 100 células/mm³) e prolongadas (durante > 7 dias), faz-se profilaxia oral com fluoroquinolonas? *

Marcar apenas uma oval.

☐ Sim

☐ Não

19. Por mês, em média, quantos **episódios** de neutropenia febril de alto risco ficam internados à responsabilidade do serviço/unidade de Hematologia Clínica no seu hospital? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 0-1
- ☐ 2-5
- ☐ 6-10
- ☐ 11-20
- ☐ 21-50
- ☐ >50

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

20. É médico interno(a) de formação específica ou médico(a) especialista? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Interno(a) *Avançar para a pergunta 22*
- ☐ Especialista

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

21. Há quanto tempo concluiu a especialidade? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ <5 anos
- ☐ ≥5 anos

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

22. No seu caso particular, a decisão relativa a gestão de antibioterapia em neutropenia febril de alto risco é, geralmente: *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Discutida em reunião de serviço
- ☐ Discutida com colega de Hematologia Clínica
- ☐ Realizada a encargo individual do médico assistente

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

23. Por mês, quantos **episódios** de neutropenia febril de alto risco recebem tratamento sob a sua responsabilidade assistencial direta? *

Marcar apenas uma oval.

- ☐ 0-1
- ☐ 2-5
- ☐ 6-10
- ☐ 11-20
- ☐ >20

“Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”

Avaliação de Práticas de Gestão de Antibioterapia na Neutropenia Febril de Alto Risco- Vinhetas Clínicas

As vinhetas clínicas fictícias que se seguem foram elaboradas por médicos especialistas em Doenças Infecciosas e em Hematologia Clínica da Unidade de Prevenção e Controlo contra Infeções Resistentes a Antibacterianos (UPCIRA) do CHUSJ.

Têm como objetivo esclarecer qual seria a sua abordagem terapêutica, com os dados clínicos disponibilizados, caso representassem casos reais de doentes a seu encargo assistencial médico.

Realçamos que as suas respostas deverão refletir, o mais fielmente possível, a conduta terapêutica que adotaria na sua prática clínica do dia-a-dia.

24. **VINHETA CLÍNICA 1**

*

Um homem de 40 anos, diagnosticado com leucemia mieloide aguda, sem outros antecedentes relevantes, foi internado para ciclo de indução de quimioterapia, sendo expectável neutropenia com duração superior a 7 dias. No D9 de internamento, quando já apresentava neutrófilos $\leq 100/\text{mm}^3$, iniciou febre de $38,5^\circ\text{C}$, sem outros sinais ou sintomas, encontrando-se normotenso. O doente não tinha sido exposto a antibioterapia nos 6 meses prévios e não se registaram isolamentos prévios de microorganismos multirresistentes.

Qual seria a sua abordagem terapêutica?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Ceftazidima (2g, 8/8h)
- ☐ Cefepima (2g, 8/8h)
- ☐ Piperacilina/tazobactam (4,5g 6/6h)
- ☐ Meropenem (1g 8/8h)
- ☐ Meropenem (1g 8/8h) + Aminoglicosídeo
- ☐ Outra opção, de espectro mais largo do que a anterior

25. **VINHETA CLÍNICA 2**

*

Uma mulher de 35 anos, diagnosticada com leucemia mieloide aguda, desenvolveu neutropenia febril de alto risco enquanto se encontrava internada a cumprir ciclo de tratamento, tendo iniciado antibioterapia empírica. Às 80h de antibioterapia encontrava-se apirética, assintomática e normotensa desde há 52h. Não apresentava focalização infecciosa nem tinha agentes microbiológicos isolados nas hemoculturas que tinham sido colhidas.

Qual seria a sua abordagem terapêutica?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Suspensão de antibioterapia
- ☐ Prolongamento de antibioterapia até perfazer pelo menos 7 dias de tratamento desde que mantenha apirexia sustentada
- ☐ Prolongamento de antibioterapia até contagem de neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ e apirexia sustentada

26. **VINHETA CLÍNICA 3**

*

Um homem de 42 anos, diagnosticado com leucemia mieloide aguda, desenvolveu neutropenia febril de alto risco enquanto se encontrava internado a cumprir ciclo de tratamento. Colheu hemoculturas e iniciou antibioterapia com cefepime e amicacina. Às 72h de tratamento, quando se encontrava apirético desde há 48h e clinicamente estável, tomou-se conhecimento que foi isolada *Escherichia coli* resistente a ampicilina mas sensível a amoxicilina+ácido clavulânico e cefalosporinas nas duas hemoculturas de sangue periférico previamente colhidas.

Qual seria a sua abordagem terapêutica?

Marcar apenas uma oval.

- ☐ Manutenção da antibioterapia em curso
- ☐ Suspensão de amicacina com manutenção de cefepime
- ☐ Suspensão de cefepime e amicacina e início de amoxiciclina-ácido clavulânico

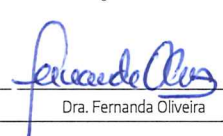
Este conteúdo não foi criado nem aprovado pela Google.

Google Formulários

DELIBERAÇÃO DO CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

Após apreciação e pareceres favoráveis da Comissão de Ética e do Centro de Epidemiologia Hospitalar, considerando que se encontram reunidos os requisitos e demais trâmites previstos no circuito para submissão de projetos de investigação no Centro Hospitalar Universitário de S. João e em conformidade com as disposições legais em vigor, o Conselho de Administração – ao abrigo das competências previstas no Artigo 71.º dos Estatutos dos hospitais, centros hospitalares, institutos portugueses de oncologia e unidades locais de saúde, aprovados pelo Decreto-Lei n.º 52/2022, de 4 de agosto – delibera:

1. Aprovar a realização do projeto de investigação:
 - “Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses”.
 - Serviço(s) onde decorrerá o projeto de investigação: Hematologia Clínica.
 - Investigador(a) principal: Marta Maio Benta Ferreira de Freitas
2. Remeta-se à Comissão de Ética para os procedimentos adequados e demais trâmites convenientes.

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO DO CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DE S. JOÃO, EPE • REUNIÃO DE 28 DE DEZEMBRO DE 2023			
Presidente do Conselho de Administração			
			
Prof.ª Doutora Maria João Baptista			
Diretor Clínico	Enfermeiro Diretor	Vogal Executiva	Vogal Executiva
			
Prof.º Doutor Roberto Roncon	Enfermeiro Paulo Emilio Mota	Dra. Sofia Leal	Dra. Fernanda Oliveira

> Comissão de Ética
> Centro de Epidemiologia Hospitalar
> Direção Clínica

□ 430/2023

20 de Dezembro de 2023

A Diretora do Centro de Epidemiologia Hospitalar

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)



SÃO JOÃO

n.º 430 / 2023

PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO

Realização de Investigação

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração
do Centro Hospitalar Universitário de São João

Nome do Investigador Principal:
Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

Título da Investigação:
Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em
Hospitais Portugueses

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de:
Hematologia Clínica do Centro Hospitalar Universitário de São João

a investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efetivação.

Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de São João/ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto respeitante à investigação, à qual enderecei pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

O Investigador/Promotor

Porto, 30 de novembro de 2023. Marta Maio Benta Ferreira de Freitas
assinatura



SÃO JOÃO

Encarregado
de Proteção de Dados
Data Protection Officer

Entrada

19/12/2023

• Centro Hospitalar São João •
Centro de Epidemiologia Hospitalar

20/12/2023

[assinatura]

Parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário de São João

Título do Projeto: Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses

Nome da Investigadora Principal: Marta Maio Benta Ferreira de Freitas, estudante MIMED/FMUP, que dispõe da competência científica para a realização do estudo. Serão co-investigadores a Prof.^a Doutora Ana Azevedo Cardoso de Oliveira (Centro de Epidemiologia do CHUSJ) e o Dr. Francisco Miguel Lima Rosa Mendonça e Almeida (UPCIRA – CHUSJ) (que será o orientador da Tese de Mestrado e presumivelmente o profissional de ligação).

Onde decorre o Estudo: No Serviço de Hematologia Clínica do CHUSJ. Apresentou a declaração da Dra. Fernanda Trigo, Diretora do Serviço de Hematologia Clínica. O serviço dispõe das condições para a realização do estudo.

Objetivos do Estudo:

Trata-se de um estudo observacional e sem intervenção, multicêntrico, que tem como objetivos: caracterizar as práticas de gestão da antibioterapia em doentes onco-hematológicos com neutropenia febril de alto risco, relativas à duração de tratamento e critérios de descontinuação de antibioterapia, nos hospitais portugueses do Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, junto dos médicos especialistas que prestam cuidados de saúde a esta população de doentes; registar, descrever e analisar a potencial existência de variações entre hospitais, bem como em contexto intra-hospitalar, i.e., entre médicos individuais; comparar qualitativamente as práticas encontradas, com aquelas que são preconizadas nas *guidelines* europeias e não europeias de relevância atual.

Este estudo é realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina da FMUP, sob orientação da Prof.^a Doutora Ana Azevedo Cardoso de Oliveira e do Dr. Francisco Miguel Lima Rosa Mendonça e Almeida.

Conceção e Pertinência do estudo:

O estudo é pertinente e adequado, porquanto consta no protocolo submetido à CE: 'A neutropenia febril é frequente entre doentes onco-hematológicos sob quimioterapia mieloablativa. A exposição prolongada e desnecessária a antibacterianos de largo espectro tem consequências negativas como o desenvolvimento de resistências. Existem recomendações internacionais que sustentam uma abordagem racional em termos de antibioterapia. Porém, tratando-se de uma infeção grave, existe muitas vezes entre os médicos assistentes o receio de que de-escalação de antibiótico, suspensão precoce ou espectro curto levem a maior falência de tratamento. Este projeto, ao abordar individualmente médicos de vários centros, acrescenta um melhor entendimento da realidade hospitalar portuguesa neste âmbito quer intra quer inter-instituições'.

A população do estudo serão os médicos especializados em Hematologia Clínica dos hospitais portugueses que aceitarem responder ao inquérito (duração do preenchimento de 10 minutos).

A recolha dos dados será realizada através de resposta a um inquérito elaborado pela investigadora principal, com a colaboração de um médico especialista em Hematologia Clínica e de dois médicos especialistas em Doenças Infecciosas e com prática clínica em Antimicrobial Stewardship em Hematologia Clínica. O inquérito é composto por uma primeira parte de identificação individual, uma segunda parte para

preenchimento por Diretores de serviço com questões estruturais sobre o próprio serviço e uma terceira parte para resposta por todos os médicos elegíveis com questões estruturais e clínicas. As questões clínicas foram estruturadas em três casos clínicos elaborados por um especialista em Doenças Infecciosas e por um especialista em Hematologia Clínica, para as quais existem opções de escolha múltipla com a possibilidade de seleção de apenas uma opção por caso clínico. Os casos foram idealizados para representar cenários simples e paradigmáticos de tomada de decisão no que toca à escolha de antibioterapia empírica, duração de tratamento antibiótico e “de-escalação”. Antes da aplicação, o inquérito foi revisto por dois médicos especialistas e um médico interno de Hematologia Clínica que não estiveram envolvidos na elaboração do mesmo, para avaliação sobre clareza e coerência das perguntas. Este inquérito será disponibilizado aos participantes online através da plataforma Google Forms®, e será enviado diretamente, via correio eletrónico, aos diretores dos serviços de Hematologia clínica dos hospitais participantes, bem como aos médicos internos e especialistas desses serviços. Os mesmos ficarão automaticamente disponíveis numa base de dados Google Sheets® que apenas será do acesso dos investigadores.

O estudo analisará as práticas de clínicos especialistas de Hematologia Clínica, pelo que as informações pessoais necessárias são relativas à região do país e respetivo hospital (com as características dos Serviços a inquirir bem detalhadas e que não levanta questões do foro ético) onde o médico em causa trabalha; se é diretor(a) de serviço de Hematologia Clínica do hospital referido; se é interno da especialidade ou médico especialista e a nacionalidade. (os critérios de inclusão/exclusão estão bem explicitados e não levantam questões do foro ético).

Benefício/risco:

O incómodo do tempo disponibilizado para o preenchimento do questionário.

Confidencialidade dos dados:

Os inquéritos serão anónimos.

Apresentou uma ‘avaliação sobre o impacto da proteção de dados’ para o EPD.

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio:

Dispõe de uma adequada informação aos participantes e o consentimento é tácito, mediante a resposta ao inquérito.

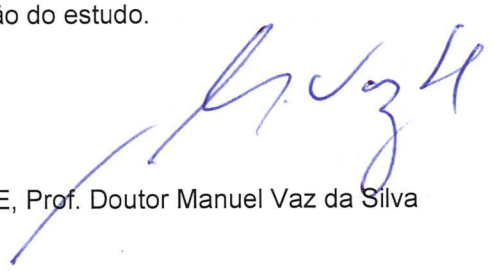
Curriculum da investigadora: Adequado à investigação.

Data previsível da conclusão do estudo: março de 2024. Este estudo não tem encargos financeiros para o CHUSJ.

Conclusão: Proponho um parecer favorável à realização do estudo.

Porto, 15 de dezembro de 2023

O Relator da CE, Prof. Doutor Manuel Vaz da Silva





SÃO JOÃO

SUBMISSÃO DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO PARA PARECER E AUTORIZAÇÃO

Preenchimento em formato digital obrigatório

Caro/a Investigador/a

Este questionário vai ser objeto de apreciação pela Comissão de Ética (CE), que emitirá o competente parecer; pelo Responsável de Acesso à Informação (RAI), que emitirá um despacho de autorização ou indeferimento, relativamente à reutilização da informação a que pretende ter acesso; pelo Encarregado de Proteção de Dados (EPD), que emitirá um parecer, mediante a 'avaliação do impacto sobre a proteção de dados' (que deve anexar a este pedido); pelo Centro de Epidemiologia Hospitalar; sendo enviado, num último momento, para decisão institucional do Conselho de Administração do CHUSJ. Os respetivos despachos de parecer e autorização serão exarados no final deste documento, e enviados posteriormente, de modo a poder iniciar, nesse momento, a investigação a que se propõe.

IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título do projeto:

Variação de Práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses

Data prevista para início: 08 / 01 / 2024

Data prevista para o término: 22 / 03 / 2024

EQUIPA DE INVESTIGAÇÃO

1. Investigador principal

Nome: Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

Afiliação institucional: ☒ CHUSJ ☒ FMUP Outro: _____

Serviço/ Departamento: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto/CHUSJ 6ºano MIM

Grupo profissional: Estudante Cédula Profissional n.º: _____

Contacto telefónico: 914398499 Endereço eletrónico institucional: up201807440@med.up.pt

Formação em Boas Práticas Clínicas (GCP): ☒ Não ☐ Sim

2. Co-investigadores

Nome: Francisco Miguel Lima Rosa Mendonça e Almeida

Afiliação institucional: Unidade de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos CHSJ

Grupo profissional: Assistente Hospitalar de Infecciologia Cédula Profissional n.º: 55239

Contacto telefónico: 917409430 Endereço eletrónico institucional: fmalmeida@med.up.pt

Nome: Ana Azevedo Cardoso de Oliveira

Afiliação institucional: Diretora do Centro de Epidemiologia Hospitalar, CHUSJ

Grupo profissional: Professor Associado Cédula Profissional n.º: 39082

Contacto telefónico: 961 313 919 Endereço eletrónico institucional: anazev@med.up.pt

(acrescentar n.º de investigadores, se apropriado ao projeto de investigação)

3. Promotor (se aplicável): _____

CARACTERIZAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO

1. Metodologia da investigação

☐ Qualitativa ☒ Mista (qualitativa+quantitativa) ☐ Outra. Qual? _____

Se quantitativa:

☐ Experimental ☒ Observacional ☒ Sem intervenção ☐ Com intervenção

Se experimental ou observacional com intervenção, qual o tipo de intervenção?

☐ Algoritmo de decisão diagnóstica/terapêutica ☐ Comunicação
☐ Outra. Qual? _____

2. Aleatorização dos braços de intervenção: ☒ Não ☐ Sim

3. Se observacional, qual o desenho?

☐ Coorte prospetivo ☐ Coorte retrospectivo ☐ Caso-controlo
☒ Transversal ☐ Ecológico ☐ Outro. Qual? _____

REALIZAÇÃO DA INVESTIGAÇÃO

Local onde se realiza a investigação: ☒ CHUSJ ☐ FMUP ☐ Outro

Serviço/ Departamento: Hematologia Clínica

Existem outros Centros onde se realizará a investigação? ☐ Não ☒ Sim. Quais? Descritos no protocolo

ENTIDADE(S) QUE TUTELA(M) A INVESTIGAÇÃO

1. CHUSJ – Serviço: Centro de epidemiologia do CHUSJ

2. FMUP – Departamento: _____

3. Outra instituição. Qual? _____

ORIENTADOR (se aplicável)

Nome: Francisco Miguel Lima Rosa Mendonça e Almeida

Afiliação: Professor Associado Endereço eletrónico institucional: fmalmeida@med.up.pt

Unidade de Prevenção e Controlo de Infecção e Resistência aos Antimicrobianos, Centro Hospitalar de São João

PROFISSIONAL DE LIGAÇÃO (se aplicável - ver anexo)

Nome: _____ Serviço: _____

ENQUADRAMENTO DA INVESTIGAÇÃO

Em trabalho académico? ☐ Não ☒ Sim Conferidor de grau? ☐ Não ☒ Sim

Síntese dos objetivos:

1. Caracterizar as práticas de gestão da antibioterapia em doentes onco-hematológicos com neutropenia febril de alto risco, relativas à duração de tratamento e critérios de descontinuação de antibioterapia, nos hospitais portugueses do Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, junto dos médicos especialistas que prestam cuidados de saúde a esta população de doentes;
2. Registrar, descrever e analisar a potencial existência de variações entre hospitais, bem como em contexto intra-hospitalar, i.e., entre médicos individuais;
3. Comparar qualitativamente as práticas encontradas, com aquelas que são preconizadas nas guidelines europeias e não europeias de relevância atual

Fundamentação ética (incluir informação sumária sobre o estado da arte, ganhos em conhecimento/ inovação, ponderação geral sobre benefícios/risco):

A neutropenia febril é frequente entre doentes onco-hematológicos sob quimioterapia mieloablativa. A exposição prolongada e desnecessária a antibacterianos de largo espectro tem consequências negativas como o desenvolvimento de resistências. Existem recomendações internacionais que sustentam uma abordagem racional em termos de antibioterapia. Porém, tratando-se de uma infeção grave, existe muitas vezes entre os médicos assistentes o receio de que de-escalação de antibiótico, suspensão precoce ou espectro curto levem a maior falência de tratamento. Este projeto, ao abordar individualmente médicos de vários centros, acrescenta um melhor entendimento da realidade hospitalar portuguesa neste âmbito quer intra quer inter-instituições.

PARTICIPANTES PREVISTOS PARA A INVESTIGAÇÃO

Estão definidos critérios de inclusão / de exclusão de doentes? ☒ Não ☐ Sim

Onde e como serão recrutados os participantes no estudo?

Por contacto direto com os serviços do estudo via email (envio do Google Forms descrito no protocolo).

Qual é o tamanho amostral? Definido de forma exploratório conforme aceitação de participação

Está prevista a recolha de material biológico específico para a investigação?

☒ Não ☐ Sim. Identifique e justifique:

BENEFÍCIO/RISCO DECORRENTE DA PARTICIPAÇÃO

Descreva os benefícios previsíveis:

Entendimento da prática médica portuguesa e comparação com recomendações internacionais.

Descreva os riscos/incómodos previsíveis:

Potencial valorização pejorativa de possíveis práticas existentes de gestão de antibioterapia entre médicos de uma certa agregação regional, hospitalar, experiência clínica ou grau de formação académica.

CONSENTIMENTO INFORMADO, ESCLARECIDO E LIVRE

Prevê a obtenção de consentimento informado? ☒ Sim ☐ Não

Se não, justifique: _____

Prevê informação escrita para os participantes? ☒ Sim. **Enviar modelo preenchido.**

☐ Não. Justifique: _____

O modelo para obtenção de consentimento é o modelo institucional do CHUSJ? ☐ Sim ☒ Não

PROTEÇÃO DE DADOS PESSOAIS

Necessita consultar registos clínicos? ☒ Não ☐ Sim

Está previsto o tratamento de dados pessoais? ☐ Não ☒ Sim

Se sim, de que forma é garantida a pseudonimização dos dados recolhidos? (codificação, uso de filtros, siglas...)

Cada inquérito será anónimo.

Descreva o património informacional a que pretende ter acesso (v.g.: nome, idade, data nascimento, idade, morada, diagnóstico, história clínica, tratamento...):

O estudo analisará as práticas de clínicos especialistas de Hematologia Clínica, pelo que as informações pessoais necessárias são relativas à região do país e respetivo hospital onde o médico em causa trabalha; se é diretor(a) de serviço de Hematologia Clínica do hospital referido; se é interno da especialidade ou médico especialista e a nacionalidade.

Está prevista a criação de um Banco de Dados? ☐ Não ☒ Sim

Está previsto o registo de som ou de imagem dos participantes? ☒ Não ☐ Sim

O estudo envolve investigação genética? ☒ Não ☐ Sim

PROPRIEDADE INTELECTUAL

De quem será a propriedade intelectual da investigação e seus resultados?

☐ Investigador ☐ Promotor ☐ Serviço/CHUSJ ☒ Todos

DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Está prevista a divulgação dos resultados da investigação? ☐ Não ☒ Sim

Se sim, estão definidos critérios de publicação? ☐ Não ☒ Sim. Quais? Descrito no protocolo

CONTRAPARTIDAS PARA OS PARTICIPANTES

Estão previstas contrapartidas para os participantes? ☒ Não ☐ Sim

Pela participação? ☒ Não ☐ Sim

Pelas deslocações? ☒ Não ☐ Sim

Pelas perdas salariais? ☒ Não ☐ Sim

Por outras perdas e/ou danos? ☒ Não ☐ Sim

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Estão previstos exames complementares de diagnóstico, para além dos inerentes à rotina assistencial?

☒ Não ☐ Sim. Quais? _____

Por quem serão suportados estes custos?

PROTOCOLO FINANCEIRO

Existe protocolo financeiro com o CHUSJ? ☒ Não ☐ Sim

SEGURO

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

☒ Não ☐ Sim (se sim, junte cópia da respetiva Apólice)

Data previsível para fim das credenciais de acesso: 05 / 07 / 2024

DOCUMENTOS ANEXOS (em suporte digital)

- ☒ Pedido de autorização ao Presidente do Conselho de Administração do CHUSJ
- ☒ Protocolo do estudo
- ☐ Caderno de recolha de dados (CRF)
- ☒ Declaração Diretor(es) Serviço(s)
- ☒ Informação Orientador
- ☐ Profissional de ligação
- ☐ Informação aos participantes
- ☒ Modelo de consentimento a utilizar
- ☒ Instrumentos de avaliação (escalas, inquéritos) _____
- ☒ Curriculum/a vitae (investigador/es)
- ☐ Questionário para Encarregado de Proteção de Dados (EPD)
- ☐ Termo de Responsabilidade do Centro Académico Clínico (para investigadores da FMUP que não pertençam ao CHUSJ)
- ☐ Protocolo financeiro
- ☐ Outros: _____

TERMO DE RESPONSABILIDADE

Aceitação dos termos e condições de reutilização

Cumulativamente com as obrigações decorrentes da *Lei n.º 26/2016, de 22 de agosto*, maxime dos *n.º 2 e 3 do artigo 21 e o n.º 1 e 2 do artigo 12*, ao submeter o presente pedido, concordo e fico ainda juridicamente vinculado aos seguintes termos e condições:

- Comprometo-me a manter confidencial toda a informação à qual vou ter acesso;
- Após explicação do RAI do CHUSJ, embora a *Lei 26/2016, de 22 de agosto*, imponha como requisito a anonimização sem possibilidades de reversão, tal desiderato, é não só uma impossibilidade matemática já comprovada, como ainda resulta num prejuízo para a investigação, face à quantidade e à qualidade da informação a retirar à fonte, razão pela qual, concordando com o RAI, assumimos como compromisso a pseudonimização, o que impõe uma avaliação e gestão do risco, num quadro ético-jurídico que aceitamos e nos comprometemos a colaborar e respeitar;
- Não vou elaborar registos, suscetíveis de identificar ou tornar identificável a identidade das pessoas a quem os mesmos dizem respeito;
- Comprometo-me a consultar os processos clínicos nos termos e locais que me forem indicados para o efeito;
- Tomei conhecimento, que a violação de qualquer dos compromissos aqui assumidos, poderá resultar no apuramento de responsabilidades disciplinares, civis e penais, e ainda, à impossibilidade futura de aceder a informação de saúde para fins de investigação.
- Independentemente de requerer a Certidão de Reutilização, DAta REuse Certificate for Research (DARE), comprometo-me a citar as fontes, sempre que publicitar, no todo ou em parte, resultados da presente investigação.

COMPROMISSO DE HONRA E DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Eu, Marta Maio Benta Ferreira de Freitas,

abaixo assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes na Declaração de Helsínquia (1960, e sucessivas emendas), da Organização Mundial de Saúde, da Convenção de Oviedo e das 'Boas Práticas Clínicas' (GCP/ICH) no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CE de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo, nos últimos três meses. Comprometo-me a entregar à CE o relatório final da investigação, assim que concluído.

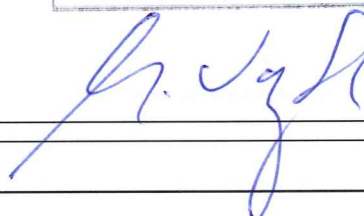
Data: 30 / 11 / 23

Marta Maio Benta Ferreira de Freitas
assinatura

COMISSÃO DE ÉTICA CHUSJ/FMUP

Parecer da CE, emitido na reunião plenária de 15 / 12 / 2023

A Comissão de Ética para a Saúde
APROVA por unanimidade o parecer do
Relator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.



RAI

RAI - Responsável pelo Acesso à Informação no Centro Hospitalar Universitário de São João (Art. 9º, Lei 26/2016 de 22 de Agosto)

CENTRO DE EPIDEMIOLOGIA HOSPITALAR

Título do Projeto

Variação de práticas de Antibioterapia em Neutropenia Febril de Alto Risco em Hospitais Portugueses

Responsável pelo tratamento Marta Maio Benta Ferreira de Freitas

Instituição Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ)

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP)

Investigador Interno ☒ Externo

Contacto telefónico 914398499

Endereço Electrónico martabenta18@gmail.com

Profissional de Ligação Francisco Miguel Lima Rosa Mendonça e Almeida (Assistente Hospitalar de Infecciologia)

Amostra 150

Análise de Risco Tolerável Baixo ☒ Elevado Muito Elevado

Parecer do EPD:

Data: 19/12/2023

Finalidade: descrever formalmente as variações de prática de gestão de antibioterapia, relativas à duração de tratamento, escolha de antibioterapia empírica e decisão de de-escalação, em doentes hematológicos com neutropenia febril de alto risco, entre médicos de hematologia clínica de diversos hospitais portugueses, através da aplicação de um inquérito.

Licitude: fundamento previsto no artigo 6(1)(a) e 9(2)(a) do RGPD.

Categorias de dados pessoais: variáveis identificadas com detalhe na AIPD, datada de 19/12/2023, ponto 13 e protocolo de investigação, tendo presente o princípio da minimização dos dados.

Conservação: os dados serão alvo de **pseudonimização**, armazenados em **local seguro**, em área restrita com acesso limitado ao profissional de ligação e Investigador Principal, com acesso a ficheiros **protegido por palavra-passe institucional**, efetuando-se a conservação até a conclusão da investigação, durante o prazo máximo de **cinco (5) anos**. Os dados recolhidos **serão destruídos** após a finalização do estudo.

Comunicação de Dados: **não há partilha** de dados pessoais.

Face ao exposto, e observadas as recomendações, entende-se que a presente AIPD apresenta os elementos necessários para assegurar que o **tratamento é realizado em conformidade com o RGPD**.

Recomendações:

- Sempre que o consentimento do titular for o fundamento de legitimidade adequado para o tratamento de dados, dever-se-á assegurar que o mesmo é válido nas condições legalmente exigíveis: uma manifestação de vontade livre, específica, informada e inequívoca.
- O profissional de ligação CHUSJ deverá garantir as medidas técnicas e organizativas adequadas para a divulgação do questionário junto dos profissionais do CHUSJ, através dos meios / ferramentas CHUSJ disponíveis para esse efeito;
Garantir medidas de segurança adicionais (ex. transformar os dados com recursos a técnicas de generalização, perturbação e/ou como último recurso, a supressão de dados) para os dados que, ainda que pseudonimizados, contém elementos
- informativos que no seu conjunto possibilitam a re-identificação dos participantes, tendo presente a amostra em estudo (profissionais CHUSJ - Hematologia Clínica), em particular na fase de disseminação ou publicação dos resultados (incluindo repositórios científicos).
- Garantir medidas de segurança adicionais para o envio da informação por correio eletrónico, nomeadamente através de medidas de encriptação / codificação dos dados a tratar;
- Garantir medidas de segurança adicionais no transporte dos dados com recurso a dispositivos electrónicos de armazenamento (Laptop, Pen, Cloud Institucional), nomeadamente através de medidas de cifragem e autenticação;
- Em caso de necessidade de extensão de prazo e/ou de qualquer alteração dos pressupostos atinentes ao presente parecer o Investigador Principal deverá solicitar a reapreciação do projeto de investigação junto do EPD.

Revisão AIPD:

☐

Data da próxima revisão: ____/____/____

☒

Não carece de revisão.

Anexos:

1. Processo CES n.º 430/2023
2. Parecer CES (15/12/2023)
3. AIPD (19/12/2023)
4. Consentimento Informado e Informação ao Participante
5. Protocolo de Investigação

Encarregado de Proteção de Dados

Assinado por: **PAULO ALEXANDRE MOTA DA SILVA**

Data: 2023.12.19 17:31:35+00'00'

Localização: CHUSJ



CARTÃO DE CIDADÃO
● ● ● ●

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	Page 2 “We conducted a cross-sectional (...)”
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Page 2 “Clinicians unanimously opted (...)”
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	Page 4 Introduction
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	Page 6 “This study aims to evaluate (...)”
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	Page 7 “A web-based cross sectional survey (...)”
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	Page 7 “The project was presented to hematology (...)”
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	Page 7 Study design and Participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	Page 7 Data collection and Table 1 and Page 1 Questionnaire
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	Page 7
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Methods

Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses	Page 8 Data analysis
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram	Page 9 “In 7 weeks we had 31 responses (...)” and Table 2
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Page 9, Tables 3 and 4
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	Page 9
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Results Figure 1 Table 5 and 6
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	Page 11 “Our study revealed variability (...)”
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	Page 11 Discussion
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	
Other information			

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	
---------	----	---	--

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.



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 Ensaaios 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*.

4. CUSTOS DE PUBLICAÇÃO

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

5. 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>)

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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

21. 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/>).

24. 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 representar 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 secção 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

A AMP 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>