



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

João António de Sales Ramalho

Icterícia Neonatal – hiperbilirrubinemia indirecta

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

João António de Sales Ramalho
Icterícia Neonatal – hiperbilirrubinemia indirecta

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neonatologia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutora Hercília Guimarães**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Arquivos de Medicina**

março, 2012

FMUP

Eu, João António de M. Rosalho, abaixo assinado, nº mecanográfico 030801196, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: João António de M. Rosalho

Nome: João António de Jesus Romelão

Endereço electrónico: FRYGG@MED.VP.PT Telefone ou Telemóvel: 965398759

Número do Bilhete de Identidade: 12798707

Título da Dissertação/Monografia (cortar o que não interessa):

Ictêria Neonatal - hiperbilirrubinemia indireta

Orientador:

Doutor Maria Anabela Ferreira Guimarães Pereira Aires

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto:

Neurologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: João António de Jesus Romelão

Icterícia Neonatal – hiperbilirrubinemia indirecta

João António de Sales Ramalho

6º ano do Mestrado integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP)

Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 Porto PORTUGAL

Email: frygg@med.up.pt | Tlm: (+351) 91 152 21 32

Título em inglês: *Neonatal Jaundice – indirect hiperbilirubinemia*

Resumo

A icterícia neonatal é uma patologia extremamente frequente na população de recém-nascidos e em que a hiperbilirrubinemia indirecta tem o papel principal na encefalopatia bilirrubínica aguda e/ou crónica. Através deste artigo, o autor pretende dar relevo aos aspectos principais desta patologia, focando a produção e eliminação fisiológica da bilirrubina, a toxicidade da mesma, as causas e os síndromes associados, os métodos de diagnóstico e as formas de tratamento.

Palavras-chave

Icterícia Neonatal; Hiperbilirrubinemia Indirecta

Abstract

Neonatal jaundice is a extremely prevalent pathology present at the newborn infants population in which the indirect hiperbilirubinemia has a major role in the acute and/or cronic bilirubinic encephalopathia. Through this article the author intends to emphasise the main aspects of this pathology focusing in the physiological production and elimination of bilirubin, its toxicity, the causes and associated syndromes, the diagnostic methods and forms of treatment.

Keywords (MeSH)

Jaundice, Neonatal; Hyperbilirubinemia, Neonatal

Índice

1. Introdução.....	4
2. Objectivo.....	4
3. Métodos.....	5
4. Resultados.....	7
4.1 Produção da bilirrubina.....	7
4.2 Eliminação da bilirrubina.....	7
4.3 Causas da Icterícia Neonatal e Síndromes Associados.....	8
4.4 Toxicidade da bilirrubina.....	9
4.5 Métodos de Diagnóstico.....	11
4.6 Formas de Tratamento.....	12
5. Discussão e Conclusão.....	16
6. Bibliografia.....	17
7. Anexos.....	19
8. Apêndice.....	21

Introdução

A *Icterus neonatorum* já vem sendo descrita desde finais do século XIX. A sua forma mais grave, denominada *Icterus gravis*, não tinha forma de ser tratada devido à falta de compreensão dos mecanismos subjacentes à patologia. Só em 1940, com a descoberta do grupo sanguíneo Rhesus, é que se começou a perceber uma parte do despoletar da Icterícia Neonatal. Nesta altura é desenvolvida a exsanguino-transfusão como primeiro e único meio de tratamento. A terapia com antiglobulina Rh-imune surge em 1968 e a partir de 1980 a fototerapia ultrapassa a exsanguino-transfusão como terapia de eleição para a hiperbilirrubinemia. (1)

A hiperbilirrubinemia está presente em aproximadamente 97% dos recém-nascidos de termo. Actualmente define-se Icterícia Neonatal pela coloração amarela da pele e mucosas que surge quando os níveis de bilirrubina total sérica ultrapassam os 5mg/dL. É extremamente frequente, pois cerca de 67% dos recém-nascidos de termo e 80% dos prematuros ficam icterícos. (2, 3)

A icterícia é maioritariamente benigna mas, devido ao grande potencial tóxico da bilirrubina, os recém-nascidos têm de ser monitorizados para se conseguir identificar aqueles que poderão desenvolver hiperbilirrubinemia severa e, em casos raros, encefalopatia bilirrubínica aguda ou *kernicterus*. (2-6)

É realmente importante passar a mensagem aos clínicos de que devem fazer uma cuidadosa avaliação dos sinais e sintomas, assim como dos níveis da hiperbilirrubinemia nas primeiras 24 horas. Um acompanhamento deficitário do recém-nascido pode incorrer no aparecimento das manifestações clínicas ligeiras a irreversíveis por lesão do sistema nervoso central, principalmente nos gânglios da base e no cerebelo. (2-6)

Objectivo

Conhecimento do estado da arte sobre a Hiperbilirrubinemia Indirecta neonatal, nomeadamente, dos meios de diagnóstico precoce, identificação dos recém-nascidos de risco, prevenção da patologia e seu tratamento.

Métodos

Pesquisa

Foram pesquisados o índice bibliográfico Pubmed, o sítio de revisões científicas UpToDate e o sítio da Sociedade Portuguesa de Pediatria de forma a ter suficiente corpo bibliográfico para o objectivo pretendido. Na pesquisa foi considerado qualquer modelo de artigo científico. As datas de publicação restringiram-se aos últimos 5 anos (i.e. desde 2007), excepto pelo Consenso Nacional de Icterícia Neonatal de 2004, publicado pela Sociedade Portuguesa de Pediatria e das guidelines da American Academy of Pediatrics para hiperbilirrubinemia de 2004. Foram incluídos artigos redigidos em inglês, francês, espanhol e português por uma questão de facilidade ao autor.

Seleccção

A selecção dos artigos a ler foi feita através da leitura dos abstracts não se considerando critérios de exclusão.

Apenas foram incluídos artigos que envolvessem recém-nascidos desde o nascimento até ao mês de idade.

Para a obtenção dos artigos seleccionados foi usado o Serviço de Documentação e Iconografia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, o qual tem subscrito a extensa base de dados da Universidade do Porto assim como artigos publicados em revistas de acesso livre. Não foi necessário o contacto com editoras e autores, pois o material reunido ao qual me foi permitido acesso total, a meu ver, foi suficiente e esclarecedor.

Detalhes da pesquisa bibliográfica

Pesquisa feita no PUBMED no dia 28 de Janeiro de 2012.

Foram pesquisadas entradas publicadas a partir de 2007, línguas inglesa-francesa-espanhola-portuguesa, com o termo MeSH “Jaundice, Neonatal” e “Hyperbilirubinemia, Neonatal” no título ou abstract;

Transcreve-se aqui as duas queries refinadas:

1. "Jaundice, Neonatal"[Mesh] AND "Hyperbilirubinemia, Neonatal"[Mesh] AND ((English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms] AND "2007/03/11"[PDat] : "2012/03/08"[PDat])
2. (("jaundice, neonatal"[MeSH Terms] OR ("jaundice"[All Fields] AND "neonatal"[All Fields]) OR "neonatal jaundice"[All Fields] OR ("neonatal"[All Fields] AND "jaundice"[All Fields])) AND ("neonatal hyperbilirubinaemia"[All Fields] OR "hyperbilirubinemia, neonatal"[MeSH Terms] OR ("hyperbilirubinemia"[All Fields] AND "neonatal"[All Fields]) OR "neonatal hyperbilirubinemia"[All Fields] OR ("neonatal"[All Fields] AND "hyperbilirubinemia"[All Fields]))) NOT medline[sb]

Diferenciaram-se as duas pesquisas com o objectivo de direccionar a pesquisa para artigos já revistos pelos termos MeSH com a primeira query e obter os artigos mais recentes mas que ainda não foram auditados com a segunda (eliminando o filtro por termos MeSH).

Foram obtidos 290 artigos pela primeira pesquisa e 39 artigos pela segunda pesquisa, somando um total de 329. Numa primeira fase, 77 foram considerados como relevantes para o objectivo da monografia. Na segunda fase de análise foram tidos como relevantes 12.

Pesquisa feita no UpToDate no dia 28 de Janeiro de 2012.

Durante a pesquisa foi usado o filtro “Pediatric” sendo a expressão usada “Neonatal Jaundice”.

Foram obtidos 55 tópicos. Destes, 10 foram considerados relevantes para o objectivo proposto.

Pesquisa feita no sítio da Sociedade Portuguesa de Pediatria no dia 28 de Janeiro de 2012.

Na pesquisa foi usada a expressão “ictericia neonatal”.

Obteve-se 1 artigo relevante para o objectivo da monografia.

Resultados

Produção da Bilirrubina

A bilirrubina é um produto do catabolismo das proteínas do heme. Cerca de 75% a 90% da bilirrubina é produzida durante o processo de destruição dos glóbulos vermelhos e de eritropoiese ineficaz. Os restantes 10% a 25% advêm do catabolismo de proteínas que contêm o heme, como citocromos e catalase. (2, 6, 7)

É formada em duas etapas, sendo a primeira através da enzima heme-oxigenase, a qual está localizada no baço e no fígado, que vai catalizar o processo de quebra do heme, resultando na formação de monóxido de carbono e biliverdina. A segunda etapa vai consistir na conversão da biliverdina em bilirrubina pela enzima biliverdina redúctase, denominando-se bilirrubina não conjugada. (2, 6, 7)

A bilirrubina assim formada no sistema retículo-endotelial é libertada para a circulação onde se vai ligar à albumina. Esta é depois transportada para o fígado, onde o hepatócito a irá processar conjugando-a com o ácido glucorónico, através da uridina difosfoglucuronato glucoronosiltransferase (através da isoforma UGT1A1), de forma a tornar-se hidrossolúvel (bilirrubina conjugada). Este processo que produz diglucoronídeos e monoglucoronídeos de bilirrubina previne a sua toxicidade para as células e assim serão suficientemente polares para poderem ser excretadas pelas vias biliares ou filtradas pelos rins. (2, 6)

Eliminação da Bilirrubina

A eliminação da bilirrubina conjugada é feita pela excreção da mesma para a bile, através da proteína 2 associada à resistência a multi-fármacos (MRP2), que depois segue para o intestino onde será transformada em estercobilinogéneos e urobilinogéneo. Esta quebra no adulto seria normalmente feita pelas enzimas bacterianas da flora intestinal, mas no caso dos recém-nascidos, tal não se verifica por estas ainda não existirem de todo ou em quantidade suficiente, de forma a conseguirem reduzir a bilirrubina conjugada em urobilinóides. Este processo será então realizado pela beta-glucuronidase presente na mucosa intestinal. Após este passo, a

novamente desconjugada bilirrubina pode ser absorvida pela parede intestinal e voltar à circulação, denominado como circulação entero-hepática da bilirrubina. (2, 6)

Causas da Icterícia Neonatal e Síndromes Associados

Tabela 1 compilada através de informação retirada de (2, 3)

Icterícia nos primeiros 10 dias de vida		Icterícia após os primeiros 10 dias de vida
Primeiras 24 horas	Após as 24 horas	
<ul style="list-style-type: none"> • Doença hemolítica imunológica (incompatibilidade Rh e ABO) • Doença hemolítica não imunológica (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e da piruvato cinase e esferocitose e eliptocitose hereditárias) • Sépsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Icterícia fisiológica • Excesso de produção de bilirrubina (cefalohematoma e hemorragia do SNC) • Infecção intra-uterina/sépsis • Hiperbilirrubinemia congênita não hemolítica (síndrome de Crigler-Najjar I e II e síndrome de Gilbert) • Causas metabólicas (galactosemia e tirosinemia) • Anemia hemolítica congênita 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperbilirrubinemia não conjugada prolongada <ul style="list-style-type: none"> - Icterícia do aleitamento materno - Sépsis - Aumento da circulação enterohepática (obstrução intestinal, atresia de piloro) - Hemólise persistente (incompatibilidade Rh, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e piruvato cinase) - Síndrome de Crigler-Najjar I e II - Síndrome de Gilbert - Causas metabólicas (hipotireoidismo, aminoacidemias, galactosemia) • Hiperbilirrubinemia conjugada prolongada

A icterícia neonatal pode advir de quatro processos distintos, sendo eles a icterícia fisiológica por aumento do número de eritrócitos e diminuição da semi-vida destes, transporte menos eficaz pela diminuição da ligação à albumina, conjugação e excreção menos eficazes, aumento da circulação entero-hepática, deficiente captação hepática da bilirrubina devido a níveis de MRP2 diminuídos; produção excessiva de bilirrubina por doença hemolítica, sépsis, policitemia, extravasamento de sangue p.e. cefalohematoma; diminuição da conjugação ou excreção como sucede no síndrome de Crigler-Najjar tipo I e tipo II, síndrome de Gilbert, galactosemia e tirosinemia; aumento da circulação entero-hepática por icterícia do aleitamento materno, estenose do piloro, obstrução intestinal. (2, 8-11)

Na icterícia fisiológica a hiperbilirrubinemia é definida para recém-nascidos de termo como um aumento de bilirrubina nos primeiros três dias até 6-8 mg/dL, estando dentro dos limites

fisiológicos se inferior a 12 mg/dL. Para os recém-nascidos pré-termo o valor é de 10-12 mg/dL no quinto dia, podendo atingir 15 mg/dL sem consequências para o mesmo. (2, 3)

A deficiência da glicose 6-fosfato desidrogénase, ligada ao cromossoma X q28, é a alteração enzimática mais comum relacionada com os eritrócitos humanos. Existem cinco classes de gravidade relacionados com o défice da enzima. As mais prevalentes são as formas G6PD A- e a G6PD Mediterrânica, pertencendo respectivamente à classe três e classe dois. Esta deficiência enzimática pode levar a uma rápida destruição eritrocitária, maioritariamente desencadeada por fármacos com grande potencial redox, infecções, cetoacidose diabética ou agentes químicos. Contudo a maioria dos casos neonatais ocorre sem estas interacções, o que leva a pensar que se deve apenas ao baixo nível de clearance bilirrubínica neonatal. (12, 13)

O síndrome de Gilbert é hereditário havendo uma mutação na região promotora da sequência normal A[TA]6TAA do gene que codifica a bilirrubina uridinadifosfogluconato glucoronisiltransferase, levando à redução da sua produção. No caso do síndrome de Crigler-Najjar, que é raro e autossómico recessivo, existe uma mutação num dos cinco exões que codificam a bilirrubina uridinadifosfogluconato glucoronisiltransferase, resultando em ausência ou produção anormal (com actividade reduzida ou nula) da mesma. É dividido em dois tipos, baseando-se na severidade da doença: no tipo I há associação com hiperbilirrubinemia severa e danos neurológicos por encefalopatia bilirrubínica e que pode resultar em *kernicterus*; no tipo II a concentração no soro de bilirrubina é bastante menor e a grande parte dos pacientes não terá sequelas neurológicas. (14, 15)

Toxicidade da bilirrubina

É denominada por encefalopatia bilirrubínica aguda ou *kernicterus* consoante as manifestações clínicas sejam, respectivamente, agudas ou crónicas. (3)

Existem três etapas distintas na encefalopatia bilirrubínica, sendo elas a Fase Precoce (que é reversível); a Fase Intermédia (poderá reverter se se actuar rápida e eficazmente); a Fase Avançada (irreversível). A clínica representativa de cada fase caracteriza-se respectivamente por ligeiro estupor, hipotonia, choro débil; moderado estupor, hipertonia, febre, choro gritado; coma, opistótonus, hiperextensão cervical, apneias. Pode-se ampliar este grau de especificidade através do estudo de ressonâncias electro-magnética cerebrais e potenciais evocados auditivos. A transição entre as diferentes fases supracitadas pode ser de horas a dias, mas através de terapêutica agressiva, poderá ser interrompida em qualquer uma delas. (2, 11)

As manifestações neurológicas de encefalopatia bilirrubínica, em recém-nascidos de termo que não tenham factores de risco hemolíticos, podem-se verificar para valores de bilirrubina total superiores a 17 mg/dL. (2, 3)

Os casos existentes de encefalopatia bilirrubínica aguda e/ou *kernicterus* dever-se-ão a altas precoces (menos de 36h-48h), a recém-nascidos com aleitamento materno inadequado (com perda ponderal significativa) por falta de supervisão/aconselhamento médica(o) e à falta de uma verificação e acompanhamento mais cuidadosos quando presentes níveis mais elevados de bilirrubina. (2, 3)

Os factores de risco *major* são níveis de bilirrubina sérica total na zona de alto risco à data de alta, icterícia nas primeiras 24h pós-parto, incompatibilidade *ABO* e teste de *Coombs* positivo, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogénase, irmão que tenha necessitado de fototerapia, idade gestacional entre as 35 e as 36 semanas, presença de cefalohematoma e raça asiática. Como factores de risco *minor* temos a icterícia observada antes da alta, níveis de bilirrubina sérica total na zona de alto risco ou risco intermédio, irmão com história de icterícia neonatal, idade gestacional entre as 36 e as 38 semanas, idade materna superior a 25 anos, recém-nascido macrossómico de mãe diabética e sexo masculino. (2, 3, 16)

Além dos factores de risco *major* e *minor*, temos de ter em conta outros factores que potenciam a toxicidade da bilirrubina como a prematuridade e baixo peso, a acidose metabólica ou respiratória grave com $\text{pH} < 7.15$, uma hipóxia persistente com um $\text{Pa O}_2 < 40\text{mmHg}$, sépsis, hipoalbuminémia $< 2.5\text{g/dL}$ e aumento da bilirrubina total $> 1\text{mg/dL/h}$. (2, 3, 16)

Métodos de Diagnóstico

Como abordagem diagnóstica poderemos focar-nos em 5 pontos distintos: a história familiar; história materna; história do parto; história do recém-nascido e exame físico do recém-nascido. Daqui se poderá inferir respectivamente: anemia hemolítica hereditária, deficiência de alfa-1-antitripsina, síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar e isoimunização; infecção congénita, fármacos/estupefacientes que possam interferir com a ligação albumina/bilirrubina, recém-nascido macrossómico; cefalohematoma, hemólise pela oxitocina, policitemia, deficiente conjugação hepática/hemorragia intracraniana devido a um Apgar baixo, icterícia fisiológica; aumento da circulação entero-hepática por estenose do piloro, atresia intestinal ou redução do aporte calórico; verificação de sinais que possam justificar a icterícia, como por exemplo, o cefalohematoma.

Seguidamente dever-se-á verificar os níveis de bilirrubina sérica total ou transcutânea nas primeiras 24 horas (de oito em oito horas se possível) e verificando-se um aumento da não conjugada (indirecta) parte-se para testes de grupo sanguíneo, hematócrito, contagem de reticulócitos, teste de Coombs, pesquisa de anticorpos e esfregaço de sangue periférico. Esta metodologia serve para que possamos enquadrar o recém-nascido num determinado ramo de patologia, adequando dessa forma a terapêutica a instituir.

Revisões de testes diagnósticos mais recentes revelam que, para detecção da concentração da bilirrubina através da pele, o *BiliCheck*® é o mais indicado, pois usa todo o espectro de luz visível reduzindo assim o número de análise sanguíneas apesar de em valores mais altos de bilirrubina subestimar o seu valor. O monóxido de carbono de fim de ciclo de respiração (*ETCO*) é também um bom método para detecção dos valores totais de produção de bilirrubina,

sendo um teste não invasivo (ajustado aos níveis de monóxido de carbono ambientes - *ETCOc*) que ajuda na detecção dos aumentos de produção de bilirrubina (p.e. hemólise) ou nos defeitos na conjugação. O maior problema do instrumento de medição do *ETCOc* é que ainda se encontra em fase de desenvolvimento e não está disponível comercialmente em todos os centros. (2-7, 9, 10, 17)

Formas de Tratamento

Tabela 2 compilada através de informação retirada de (2, 3, 16, 18)

Tabela de Abordagem da Hiperbilirrubinemia				
Horas	Iniciar Fototerapia		Iniciar Exsanguino-Transfusão	
	Recém-nascidos sem factores de risco	Recém-nascidos com factores de risco	Recém-nascidos sem factores de risco	Recém-nascidos com factores de risco
≤ 24 h	10 - 12	7 - 10	20	18
25 – 48 h	12 - 15	10 - 12	20 - 25	20
49 – 72 h	15 - 18	12 - 15	25 – 30	> 20
> 72 h	18 - 20	12 - 15	25 – 30	> 20
Os valores de bilirrubina estão expressos em mg / dL				

Nos dias de hoje há alguma variedade em termos de terapêutica da hiperbilirrubinemia, consistindo esta na fototerapia, na imunoglobulina polivalente, através da exsanguino-transfusão, por administração de albumina e/ou terapêutica farmacológica (fenobarbital, clofibrato e família das porfirinas). (19)

A fototerapia é de longe o método mais usado, independentemente do tipo de hiperbilirrubinemia. É considerada como uma terapêutica segura devido à sua grande utilização nos últimos 30 anos em vários milhões de recém-nascidos. Ela actua de três formas diferentes, sendo a primeira através de uma isomerização estrutural que converte a bilirrubina irreversivelmente em lumirrubina. A lumirrubina é mais solúvel que a bilirrubina, logo não precisa de ser conjugada facilitando a excreção através da bile e da urina, sendo o mecanismo principal da diminuição da bilirrubina total pela fototerapia. A segunda será a foto-isomerização da bilirrubina para um isómero menos tóxico e mais polar. Este isómero é também excretado na bile sem necessitar de conjugação apesar de este processo ser reversível. A terceira termina com a foto-oxidação da bilirrubina em moléculas polares, incolores, que são excretadas principalmente na urina. Este último processo é consideravelmente mais lento e serve apenas para excretar uma pequena porção da bilirrubina.

A irradiância da fototerapia é que determina a sua eficácia. Para se obter bons resultados, precisa-se que a dose de irradiância, em média, (ajustando para os níveis de bilirrubina totais e factores de risco próprios de cada recém-nascido) seja de 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ e que o comprimento de onda da luz esteja entre os 425 nm e os 490 nm (luz azul-verde). Para este efeito usa-se ou luz fluorescente azul ou díodos emissores de luz azul, no que concerne aos aparelhos de maior eficácia. Aquando desta exposição deve-se proteger os olhos do recém-nascido com uma venda opaca para prevenir dano retiniano e surgimento de nevo displásico. A fototerapia não precisa de reforço hídrico, devendo-se manter o aleitamento materno e no caso de haver alguma perda ponderal significativa usar leite de fórmula. Deve-se tentar assegurar um bom débito urinário porque a excreção urinária da lumirrubina é o principal mecanismo como supracitado.

O início da fototerapia depende do valor de bilirrubina total, idade gestacional e presença ou ausência de factores de risco. Em fototerapia intensiva é de referir que passando valores de irradiância de aproximadamente 40 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ o efeito terapêutico não aumenta, não sendo contudo tóxico para o recém-nascido.

Para recém-nascidos com uma idade gestacional \geq a 38 semanas sem factores de risco, a fototerapia é iniciada quando são detectadas às 24 horas, 48 horas e 72 horas, valores de bilirrubina total maiores que 12mg/dL, 15mg/dL e 18mg/dL respectivamente. Nos casos de idades gestacionais \geq a 38 semanas com factores de risco ou 35 semanas até 37 6/7 semanas sem factores de risco e para os mesmos patamares horários é iniciada com níveis de bilirrubina total maiores que 10mg/dL, 13mg/dL e 15mg/dL. Nos casos de recém-nascidos pré-termo, entre as 35 semanas e as 37 6/7 semanas com factores de risco, a fototerapia já é iniciada às 24 horas com níveis de bilirrubina total maiores que 8mg/dL, às 48 horas para maiores que 11mg/dL e às 72 horas para valores superiores a 13.5mg/dL.

Há contra-indicação no uso de fototerapia em casos de porfíria congénita, pois poderá provocar fotosensibilidade que pode ser grave. (2, 3, 19-22)

A imunoglobulina intravenosa é uma terapêutica que pode ser usada concomitantemente com a fototerapia, nos casos de doença hemolítica imunológica, no sentido de se tentar evitar uma exsanguino-transfusão e diminuir o tempo de fototerapia. É perfundida num período de duas horas com uma dose de 0.5-1 g/Kg, podendo-se repetir após doze horas. O mecanismo pelo qual actua é ainda incerto, mas pensa-se que inibe a hemólise ao bloquear os receptores dos anticorpos eritrocitários. (2, 3, 19)

A indicação para exsanguino-transfusão é baseada nos níveis de bilirrubina. Têm indicação aqueles que desenvolvem sinais de encefalopatia bilirrubínica aguda ou aqueles em que os valores de bilirrubina total ultrapassem em média 6 a 7 mg/dL qualquer um dos patamares horários para os três diferentes grupos de recém-nascidos. Nos recém-nascidos que tiveram alta mas que precisaram de novo internamento por causa dos níveis de bilirrubina total se terem aproximado ou ultrapassado os protocolados supracitados é instituída fototerapia intensiva e vigiada durante seis horas, após as quais, não havendo descida significativa, se passará para a exsanguino-transfusão.

A exsanguino-transfusão remove a bilirrubina, os anti-corpos hemolíticos e vai corrigir a anemia. Os riscos da exsanguino-transfusão são representados pela possível hipocalcémia,

hipoglicémia, distúrbios no balanço ácido-base, hemorragia, infecção, hemólise, hipotermia/hipertermia e, naturalmente, aqueles implicados com o uso de produtos do sangue.

A administração de albumina tem utilidade quando o recém-nascido tem indicação para exsanguino-transfusão e concomitante hipoalbuminémia. É perfundida de 1-1.5 g/Kg a 10%. Esta administração está baseada no rácio bilirrubina total por albumina [(mg/dL)/(g/dL)]: nas gestações \geq a 38 semanas sem risco, assume-se um rácio maior que 8; nas de 35 semanas a 37 6/7 semanas sem risco ou \geq a 38 semanas com factores de risco, o cut off é 7.2; nas de 35 semanas até 37 6/7 semanas de risco, assumem-se valores maiores que 6.8. (2, 3, 19)

No que concerne à terapêutica farmacológica, a indução enzimática pelo fenobarbital está contraindicada pelos seus efeitos laterais nefastos no desenvolvimento cognitivo e na reprodução.

O clofibrato, agente hipolipídico pertencente à família dos fibratos, é usado pela escola francesa, no recém-nascido de termo icterico com idade inferior a três dias, numa dose única oral de 50 mg/Kg, diminuindo a hiperbilirrubinemia e a necessidade de fototerapia, aparentemente com melhores resultados na não-hemolítica. O clofibrato actua activando os receptores peroxissomais, levando a um aumento da conjugação bilirrubínica hepática. Tem como efeito lateral principal a colestase. Um maior número de ensaios clínicos randomizados com um seguimento a longo termo é necessário para se verificar a segurança do clofibrato e os seus efeitos laterais.

O uso das porfirinas, apesar de potentes inibidores da heme-oxigenase, não foi ainda aprovado. A terapêutica com as mesmas irá diminuir a necessidade de exsanguino-transfusão nos recém-nascidos que não respondam à fototerapia mas é reportada em poucos estudos. Necessita de um maior número de ensaios, para garantir a segurança da sua utilização. (2, 3, 19, 23, 24)

Discussão e Conclusão

A Icterícia Neonatal é uma patologia frequente, pelo que devemos tentar reunir uma história clínica e exame físico o mais cuidadosos possível no sentido de excluir uso de fármacos prejudiciais ao metabolismo hepático, factores de risco hepáticos, história de alterações adquiridas (nomeadamente doenças hepáticas e hemolíticas), história de VIH ou até exposição a substâncias tóxicas. É também necessário a realização de testes laboratoriais para doseamento da bilirrubina sérica total e indirecta, detecção dos grupos sanguíneos e aminotransférases. É fundamental que o clínico promova um aleitamento materno eficaz desde o nascimento, com o objectivo de diminuir a circulação entero-hepática. A avaliação do risco de hiperbilirrubinemia potencialmente grave em todos os recém-nascidos antes da alta hospitalar e o informar o melhor possível os pais sobre a icterícia neonatal devem ser rotina nos serviços. A medição da bilirrubina transcutânea e da sérica total seriada nos recém-nascidos com icterícia detectada nas primeiras 24h é mandatória. Este acompanhamento e procedimentos servem para prevenir casos de hiperbilirrubinemia em recém-nascidos e reduzir níveis totais de bilirrubina no soro em recém-nascidos com hiperbilirrubinemia severa. A fototerapia é o tratamento de eleição na hiperbilirrubinemia em recém-nascidos de termo e pré-termo, sendo um método seguro e eficaz para reduzir a toxicidade da bilirrubina e aumentar a sua eliminação.

O risco de hiperbilirrubinemia moderada ou severa e o limite para o qual devemos intervir através de fototerapia intensiva e exsanguino-transfusão deverá ser baseado nos nomogramas elaborados pela American Academy of Pediatrics dos valores de bilirrubina acoplados aos diferentes graus de risco.

Agradecimentos

À Prof. Dra. Hercília Guimarães, pela orientação do trabalho.

Aos meus pais, namorada e amigos por todo o carinho e apoio que sempre me deram ao longo dos anos e sem os quais não estaria aqui.

Bibliografia

1. Cashore W. A brief history of neonatal jaundice. *Med Health R I.* 2010;93(5):154-5.
2. Quintas C, Silva A. Icterícia Neonatal. In: Sociedade Portuguesa de Pediatria, editor. *Consensos Nacionais Neonatologia.* Coimbra: Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2004.
3. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004;114(1):297-316.
4. Hansen TW. Prevention of neurodevelopmental sequelae of jaundice in the newborn. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53 Suppl 4:24-8.
5. Hansen TW. Management of jaundice in newborn nurseries--measuring, predicting and avoiding the sequelae. *Acta Paediatr.* 2009;98(12):1866-8.
6. Wong RJ, Bhutani VK. Pathogenesis and etiology of unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
7. Cohen RS, Wong RJ, Stevenson DK. Understanding neonatal jaundice: a perspective on causation. *Pediatr Neonatol.* 2010;51(3):143-8.
8. Wong RJ, Bhutani VK. Hyperbilirubinemia in the premature infant (less than 35 weeks gestation). In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
9. Wong RJ, Bhutani VK. Evaluation of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
10. Shaked O, Peña BM. Evaluation of jaundice caused by unconjugated hyperbilirubinemia in children. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
11. Wong RJ, Bhutani VK. Clinical manifestations of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
12. Glader B. Clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
13. Glader B. Genetics and pathophysiology of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
14. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J, MRCP. Crigler-Najjar syndrome. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
15. Roy-Chowdhury N, Wang X, Roy-Chowdhury J, MRCP. Gilbert's syndrome and unconjugated hyperbilirubinemia due to bilirubin overproduction. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
16. Alkalay AL, Bresee CJ, Simmons CF. Decreased neonatal jaundice readmission rate after implementing hyperbilirubinemia guidelines and universal screening for bilirubin. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(9):830-3.
17. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J, MRCP. Diagnostic approach to the patient with jaundice or asymptomatic hyperbilirubinemia. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
18. Cohen SM. Jaundice in the full-term newborn. *Pediatr Nurs.* 2006;32(3):202-8.
19. Wong RJ, Bhutani VK. Treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in term and late preterm infants. In: Basow DS, editor. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; 2012.
20. Kapoor R. Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2522-3; author reply 4-5.
21. Newman TB, Vittinghoff E, McCulloch CE. Efficacy of phototherapy for newborns with hyperbilirubinemia: a cautionary example of an instrumental variable analysis. *Med Decis Making.* 2012;32(1):83-92.

22. Mreihil K, McDonagh AF, Nakstad B, Hansen TW. Early isomerization of bilirubin in phototherapy of neonatal jaundice. *Pediatr Res.* 2010;67(6):656-9.
23. Xiong T, Chen D, Duan Z, Qu Y, Mu D. Clofibrate for unconjugated hyperbilirubinemia in neonates: a systematic review. *Indian Pediatr.* 2012;49(1):35-41.
24. Cuperus FJ, Hafkamp AM, Havinga R, et al. Effective treatment of unconjugated hyperbilirubinemia with oral bile salts in Gunn rats. *Gastroenterology.* 2009;136(2):673-82 e1.

Anexo 1 - Tabelas

Tabela 1 para diagnósticos diferenciais, compilada através de informação retirada de (2, 3)

Icterícia nos primeiros 10 dias de vida		Icterícia após os primeiros 10 dias de vida
Primeiras 24 horas	Após as 24 horas	
<ul style="list-style-type: none"> • Doença hemolítica imunológica (incompatibilidade Rh e ABO) • Doença hemolítica não imunológica (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e da piruvato cinase e esferocitose e eliptocitose hereditárias) • Sépsis 	<ul style="list-style-type: none"> • Icterícia fisiológica • Excesso de produção de bilirrubina (cefalohematoma e hemorragia do SNC) • Infecção intra-uterina/sépsis • Hiperbilirrubinemia congênita não hemolítica (síndrome de Crigler-Najjar I e II e síndrome de Gilbert) • Causas metabólicas (galactosemia e tirosinemia) • Anemia hemolítica congênita 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperbilirrubinemia não conjugada prolongada <ul style="list-style-type: none"> - Icterícia do aleitamento materno - Sépsis - Aumento da circulação enterohepática (obstrução intestinal, atresia de piloro) - Hemólise persistente (incompatibilidade Rh, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase e piruvato cinase) - Síndrome de Crigler-Najjar I e II - Síndrome de Gilbert - Causas metabólicas (hipotireoidismo, aminoacidemias, galactosemia) • Hiperbilirrubinemia conjugada prolongada

Tabela 2 para a abordagem da hiperbilirrubinemia, compilada através de informação retirada de (2, 3, 16, 18)

Tabela de Abordagem da Hiperbilirrubinemia				
Horas	Iniciar Fototerapia		Iniciar Exsanguino-Transfusão	
	Recém-nascidos sem factores de risco	Recém-nascidos com factores de risco	Recém-nascidos sem factores de risco	Recém-nascidos com factores de risco
≤ 24 h	10 - 12	7 - 10	20	18
25 – 48 h	12 - 15	10 - 12	20 - 25	20
49 – 72 h	15 - 18	12 - 15	25 – 30	> 20
> 72 h	18 - 20	12 - 15	25 – 30	> 20
Os valores de bilirrubina estão expressos em mg / dL				

Anexo 2 – Detalhes da Pesquisa

Na PUBMED pesquisaram-se entradas publicadas a partir de 2007, nas línguas inglesa-francesa-espanhola-portuguesa, com o termo MeSH “Jaundice, Neonatal” e “Hyperbilirubinemia, Neonatal” no título ou abstract;

Transcreve-se aqui as duas queries refinadas:

1. "Jaundice, Neonatal"[Mesh] AND "Hyperbilirubinemia, Neonatal"[Mesh] AND ((English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]) AND "infant, newborn"[MeSH Terms] AND "2007/03/11"[PDat] : "2012/03/08"[PDat])
2. (("jaundice, neonatal"[MeSH Terms] OR ("jaundice"[All Fields] AND "neonatal"[All Fields]) OR "neonatal jaundice"[All Fields] OR ("neonatal"[All Fields] AND "jaundice"[All Fields])) AND ("neonatal hyperbilirubinaemia"[All Fields] OR "hyperbilirubinemia, neonatal"[MeSH Terms] OR ("hyperbilirubinemia"[All Fields] AND "neonatal"[All Fields]) OR "neonatal hyperbilirubinemia"[All Fields] OR ("neonatal"[All Fields] AND "hyperbilirubinemia"[All Fields]))) NOT medline[sb]

Foram obtidos 290 artigos pela primeira pesquisa e 39 artigos pela segunda pesquisa, somando um total de 329. Numa primeira fase, 77 foram considerados como relevantes para o objectivo da monografia. Na segunda fase de análise foram tidos como relevantes 12.

Na pesquisa feita no UpToDate foi usado o filtro “Pediatric” sendo a expressão usada “Neonatal Jaundice”. Foram obtidos 55 tópicos. Destes, 10 foram considerados relevantes para o objectivo proposto.

Do sítio da Sociedade Portuguesa de Pediatria onde foi usada a expressão “ictericia neonatal” na pesquisa obteve-se 1 artigo relevante para o objectivo da monografia.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêem publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa seleção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sites da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção. Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de $p=NS$, $p<0,05$ ou $p>0,05$, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

* , † , ‡ , § , || , ¶ , ** , †† , ‡‡ .

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

• Payne DK, Sullivan MD, Massie M]. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman I], Redfern SJ], editores. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). *Looking at the future of the Medicaid program*. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisman JF. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

RECEIÇÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 - 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word®, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.