



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2013/2014

Rita Afonso Gonçalves Diz
Hipertermia Materna Intraparto de
Causa Não Infeciosa – Qual a sua
importância?

setembro,
2014

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Rita Afonso Gonçalves Diz
Hipertermia Materna Intraparto de
Causa Não Infeciosa – Qual a sua
importância?

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Prof. Doutora Maria Antónia Moreira Nunes da Costa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**

setembro,
2014

FMUP

Eu, Rita Afonso Gonçalves Dig, abaixo assinado,
nº mecanográfico 080801217, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em
Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta
integridade na elaboração deste projeto de opção.

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 29 / 8 / 2014

Assinatura conforme cartão de identificação:

Rita Afonso Gonçalves Dig

NOME

Rita Afonso Gonçalves Diz

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13778878

mimed08217@med.up.pt

938726685

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

080801217

2014

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Ginecologia e Obstetrícia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Hipertermia Materna Intraparto de Causa Não Infeciosa – Qual a sua importância?

ORIENTADOR

Prof. Doutora Maria Antónia Moreira Nunes da Costa

COORIENTADOR (se aplicável)

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 29/8/2014

Assinatura conforme cartão de identificação: Rita Afonso Gonçalves Diz

Artigo de Revisão
Literature Review

Hipertermia Materna Intraparto de causa não infecciosa – Qual a sua importância?

Intrapartum Maternal Hyperthermia of noninfectious causes – What is its importance?

Autora: Rita Afonso Gonçalves Diz

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Rita Afonso Gonçalves Diz

Morada: Rua Senhor dos Perdidos, lote 104, Vale Chorado, 5300-392 Bragança

Telefone: 938726685

E-mail: ritadiz273@hotmail.com

Abstract

Introduction: Intrapartum maternal hyperthermia is a frequent phenomenon, defined as the presence of maternal temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Epidural analgesia (EA) is the most common non-infectious etiology, and it is the main focus of this work. This paper aims to review the scientific evidence on this subject, as regards the definition, epidemiological data, etiology, risk factors and implications for maternal and neonatal morbidity.

Materials and methods: The bibliographic research was made in Medline/Pubmed database. Inclusion criteria were articles in Portuguese, English and Spanish, with the keywords: "maternal hyperthermia," "intrapartum fever", "epidural analgesia", "labor analgesia"; published from 1997 to 2014, up to level of evidence III. There was also a manual bibliographic search through the references of articles in the initial research.

Results: 62 articles were obtained, 41 of which were included in this review. Of these, 10 have evidence level I, 20 level II and 11 level III. Intrapartum hyperthermia of non-infectious cause is primarily associated with AE. Its prevalence ranges from 0.6 to 33.2% in pregnant women subjected to AE and the mechanisms involved remain unclear. The risk factors are nulliparity, prolonged labor ($> 12\text{h}$) and newborn with high weight with the main one being the duration of exposure to AE. In newborns, it is mentioned, although not consensually, increased incidence of hypotonia, low Apgar scores at 1 and 5 min, seizures and encephalopathy. Maternal complications involve changes in uterine activity with prolongation of labor, raise of the rate of instrumented deliveries and of the cesarean rate.

Conclusions: There are currently no fast and reliable methods to exclude infection in parturients with hyperthermia, so this issue remains an important clinical challenge. Further studies are needed to clarify its pathophysiology, the impact on the newborn and achieve greater diagnostic accuracy.

Keywords: maternal hyperthermia, intrapartum fever, epidural analgesia, labor analgesia.

Resumo

Introdução: A hipertermia materna intraparto é um fenómeno frequente, definindo-se como a presença de temperatura materna $\geq 38^{\circ}\text{C}$. A analgesia epidural (AE) é a etiologia não infecciosa mais comum, pelo que é o principal foco deste trabalho. O objetivo consistiu na revisão da evidência científica deste tema, no que respeita a definição, dados epidemiológicos, etiopatogenia, fatores de risco e implicações na morbilidade materna e neonatal.

Materiais e métodos: Realizou-se pesquisa bibliográfica na base de dados Medline/Pubmed. Os critérios de inclusão foram artigos em português, inglês e espanhol, com as palavras-chave: "hipertermia materna", "febre intraparto", "analgesia epidural", "analgesia de parto"; publicados de 1997 a 2014, até nível de evidência III. Realizou-se ainda pesquisa bibliográfica manual a referências bibliográficas de artigos da pesquisa inicial.

Resultados: Obtiveram-se 62 artigos, dos quais 41 foram incluídos nesta revisão. Desses, 10 tem nível de evidência I, 20 nível II e 11 nível III. A hipertermia intraparto de causa não infecciosa está prioritariamente associada a AE. A sua prevalência varia de 6.9 a 33.2% nas parturientes submetidas a AE e os mecanismos envolvidos continuam incertos. Os fatores de risco são a nuliparidade, trabalho de parto prolongado (>12h) e recém-nascido (RN) com peso elevado, sendo o principal a duração da exposição à AE. No RN, são referidos, embora não consensualmente, aumento da incidência de hipotonia, baixos índices de Apgar ao 1º e 5º min, convulsões e encefalopatia. As complicações maternas envolvem alterações da dinâmica uterina com prolongamento de trabalho de parto, elevação do índice de partos instrumentados e da taxa de cesarianas.

Conclusões: Atualmente não há métodos rápidos e fiáveis para excluir infeção na parturiente com hipertermia, pelo que este tema continua a ser um importante desafio clínico. São necessários novos estudos para clarificar a sua fisiopatologia, o impacto sobre o recém-nascido e obter maior precisão diagnóstica.

Palavras-chave: hipertermia materna, febre intraparto, analgesia epidural, analgesia de parto.

Índice

Introdução	5
Material e métodos.....	6
Resultados	7
1 - Pesquisa bibliográfica	7
2 - Definição de Hipertermia/Febre	8
3 - Dados Epidemiológicos.....	8
4 - Avaliação da temperatura corporal	9
5 - Etiologia	10
5.1 - Analgesia Epidural (AE)	10
5.2 - Analgesia Combinada (AC).....	12
5.3 - Fármacos.....	12
5.4 - Outras causas	12
Morbilidade materna	13
Morbilidade neonatal.....	14
Limitações	15
Conclusão	16
Referências Bibliográficas	18
Apêndices	21

Introdução

A hipertermia intraparto ocorre em cerca de um terço das parturientes, podendo ter etiologia infecciosa ou não infecciosa¹. Este trabalho pretende abordar a vertente não infecciosa, de forma a expor a sua importância, assim como eventuais repercussões maternas e neonatais.

Atualmente estão a ser implementadas cada vez mais condutas que, além de promoverem parto e nascimento saudáveis, oferecem bem-estar à parturiente.

Neste sentido, entre as diversas abordagens que têm sido preconizadas para o alívio da dor, a mais popular é a analgesia epidural (AE), sendo que dos 4 milhões de parturientes anuais dos Estados Unidos, mais de 60% recorre à AE². Este método, apesar de bastante seguro, não é totalmente isento de efeitos laterais.

Em 1989, Fusi *et al*³ relataram pela primeira vez a associação de febre materna e analgesia epidural, quando comparada com mulheres recebendo analgesia por opióides no parto. A ideia de que a anestesia epidural pode aumentar a incidência de febre materna intraparto estimulou a investigação sobre esta relação e suas complicações. Na maioria dos estudos encontrados na literatura que comparam parturientes em trabalho de parto recebendo ou não anestesia epidural, foi encontrada diferença significativa quanto ao risco de desenvolver febre. Assim, os autores concluíram que existem evidências suficientes da associação entre anestesia epidural e o desenvolvimento de hipertermia materna⁴⁻⁶.

Material e métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados *Medline/Pubmed*, com as palavras-chave: “Hipertermia materna”; “Febre intraparto”; “Analgesia epidural”; “Analgesia de parto”;

Os critérios de inclusão foram: artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola; publicados desde 1997 até 2014, até nível de evidência III. Foram excluídos os estudos baseados em experiências animais e os considerados irrelevantes para o tema.

Realizou-se ainda pesquisa bibliográfica manual através das referências bibliográficas de artigos da pesquisa inicial.

Resultados

1 - Pesquisa bibliográfica

Da pesquisa inicial resultaram de 63 artigos, com base nos critérios referidos anteriormente, dos quais 41 foram incluídos nesta revisão. Desses, 10 tem nível de evidência I, 20 nível de evidência II e 11 nível de evidência III.

Foram excluídos 22 artigos, 7 por não abrangerem os dados epidemiológicos, de fisiopatogenia, fatores de risco e morbidade materna e neonatal pretendidos; 5 devido a amostra menor que 40; 3 apresentavam tipologia duvidosa; 1 por ser escrito em língua não dominada pela autora; 2 por serem repetidos e 4 por não incidirem sobre o tema desejado.

2 - Definição de Hipertermia/Febre

O conceito de hipertermia habitualmente aplica-se a temperatura elevada do organismo devido a falência da termorregulação, que ocorre quando o corpo produz ou absorve mais calor do que dissipa.

A variação normal da temperatura corporal em parturientes de baixo risco obstétrico e sem intercorrências de relevo, desde a admissão até ao período expulsivo, varia de 34.6 a 37.6°C, com uma variação circadiana máxima das 0h00-2h00 e mínima das 11h00-12h00⁷.

Febre ocorre quando há alterações do termostato corporal a nível do centro regulador do hipotálamo, devido a ação de citocinas pirogénicas produzidas em resposta a infeção, inflamação, lesões, alteração imune ou outras que levam ao aumento da temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^{8,9}.

A hipertermia é diferente da febre pois o termostato corporal permanece inalterado. Apesar disso, em muitos dos artigos consultados, os dois termos foram empregados de forma equivalente, pelo que neste trabalho iremos utilizar “hipertermia materna” e “febre materna” indistintamente, aplicando-os quando a temperatura materna for igual ou superior a 38°C no decurso do trabalho de parto.

3 - Dados Epidemiológicos

Atualmente a incidência de hipertermia materna intraparto é bastante variável, indo de 6,9 a 33.2% em parturientes com AE^{8,10} (ver Tabela I).

Dashe *et al* relataram hipertermia materna de 46.3% ($P=.01$); esta elevada incidência poderá refletir diferenças na população em estudo, pois só foram incluídas parturientes com mais de 6h de rutura de membranas e abrangeram febre até 6h pós-parto¹¹.

4 - Avaliação da temperatura corporal

A temperatura do organismo pode ser medida em diversas zonas corporais, sendo que a sua determinação é mais precisa se proveniente de uma área intracorporal¹². Habitualmente, pesquisa-se a nível oral (sublingual), timpânico ou axilar, sendo a medição retal ou vaginal pouco frequentes, dado o desconforto para a paciente.

Deve-se ter em conta diferenças fisiológicas de temperatura consoante o local, sendo que a retal é 0.5°C superior à oral, que por sua vez é 0.5°C superior à axilar¹³.

A temperatura normal dos seres humanos varia entre 36,5-37,5°C, podendo ser afetada por diversos fatores, que se devem considerar na altura da sua avaliação, tais como a idade, o ritmo circadiano, a fase do ciclo menstrual, exercício físico, stress, co-morbilidades, hábitos tabágicos, alimentação, entre outros¹².

Durante o trabalho de parto, recomenda-se a medição horária sistemática da temperatura, para controlo e deteção precoce de febre materna. A temperatura sublingual materna é aproximadamente 0.75°C menor que a temperatura intra-uterina, sendo esta por sua vez menor que a temperatura fetal entre 0.5 a 1°C¹²⁻¹⁴.

Essa medição pode ser influenciada por diversos fatores, como a hiperventilação, ingestão de alimentos frios e oxigenoterapia que diminuem a temperatura corporal, e o consumo de tabaco e a temperatura ambiente elevada na sala de parto, com o efeito oposto. Nestas situações, é recomendado adiar a avaliação por 15 min^{12, 15}.

5 - Etiologia

5.1 - Analgesia Epidural (AE)

5.1.1 - Fisiopatologia

Na maior parte dos estudos há uma associação clara entre hipertermia intraparto e AE, sendo esta a sua etiologia não infecciosa mais frequente, embora a infecção seja um fator confundidor.

Os mecanismos precisos ainda não foram completamente esclarecidos, existindo várias teorias para os explicar, que expomos em seguida.

Uma das hipóteses envolve alterações da termorregulação materna, promovendo desequilíbrio entre a produção e dissipação de calor.

A AE pode levar à diminuição da sudorese por bloqueio simpático, anulando também a hiperventilação provocada pela algia das contrações uterinas, reduzindo assim a perda de calor por evaporação¹⁶. Contudo, este mecanismo é controverso pela perspectiva fisiológica, pois do bloqueio simpático causado pela analgesia deveria resultar uma hipotermia da redistribuição de calor a partir do centro para a periferia, e portanto, uma perda de calor para o ambiente⁹.

A modificação dos mecanismos fisiológicos de termorregulação a nível do centro regulador hipotalâmico, induzida pela AE, leva ao aumento exagerado do consumo metabólico intraparto^{8,17}. O bloqueio epidural também altera os sinais térmicos, de tal modo que persiste a sensação de frio, pois a sensação de calor é bloqueada, o que pode conduzir à presença de tremores incontroláveis, que levam a aumento da temperatura^{8,16,17}.

Recentemente foi proposta uma teoria inflamatória não infecciosa, que defende que a hipertermia induzida pela AE é causada por mediadores diversos, com libertação de citocinas, como interleucina-6, interleucina-8 e TNF- α ^{2,9,17,18}.

Simhan *et al* demonstraram risco de febre materna 3.3 vezes superior aos controlos (IC 95% 1.3-7.1) em mulheres com polimorfismo do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α) Δ 308, que aumenta os níveis desta citocina pró-inflamatória¹⁹. O nível de interleucina-6 no soro

Hipertermia Materna Intraparto de Causa Não Infeciosa – Qual a sua importância?

materno também era mais elevado no soro materno de mulheres que após AE se tornaram febris²⁰.

Esta hipótese é apoiada por um ensaio clínico randomizado que demonstrou que o uso profilático de metilprednisolona (100mg iv 4/4h) em parturientes com AE reduz a taxa de hipertermia intraparto em mais de 90%²¹. Refere-se ainda um estudo anterior do mesmo grupo que demonstrou que o uso de acetoaminofeno (650mg 4/4h) para profilaxia de febre materna não foi eficaz, pois a sua ação é fundamentalmente antipirética, com fracas propriedades anti-inflamatórias^{20, 22}. A constatação de percentagem elevada de inflamação placentar em pacientes com hipertermia associada a AE também corrobora esta teoria¹¹.

5.1.2 - Fatores de risco

Alguns estudos sugerem que a associação entre hipertermia e AE é mais frequente na presença de fatores de risco, como a nuliparidade, trabalho de parto prolongado (>12h) e RN com peso elevado, (^{1, 3, 9, 10}). No entanto, o fator de risco primário para o desenvolvimento de febre após analgesia epidural é a duração da exposição a esta, daí que se encontre maioritariamente em pacientes nulíparas. A temperatura materna começa a subir a partir de 4-6h após AE, a um ritmo estimado de 0.08°C a 0.14°C/h^{3, 8}. A maioria das multíparas pare pouco tempo após a administração da AE, pelo que têm um risco reduzido. Estudos randomizados demonstraram que apenas 4% de multíparas com AE desenvolvem febre, versus 3% nos controlos¹⁶. Um estudo refere que a frequência de febre aumentou de 7% com duração trabalho de parto <6h para 36% com duração trabalho de parto >18 horas⁶.

5.2 - Analgesia Combinada (AC)

Nos últimos anos começou a utilizar-se outro método de analgesia de parto, consistindo na associação entre analgesia raquidiana e analgesia epidural, chamado analgesia combinada (AC). Ainda não existem muitos estudos sobre a sua possível associação a febre intraparto, mas um ensaio clínico randomizado De Orange *et al* revela taxas de hipertermia materna de 14% ($P=.027$)¹⁷ e Tian *et al* relatam risco aproximadamente 5 vezes superior a métodos não farmacológicos ($P=.024$)²³.

5.3 - Fármacos

Existem vários tipos de fármacos que têm como efeito secundário a elevação da temperatura corporal, podendo levar a hipertermia materna de etiologia não infecciosa.

Os fármacos anticolinérgicos como a atropina, por exemplo, aumentam a temperatura por inibição da sudorese ou vasodilatação, sem alterar o termostato corporal a nível do centro regulador do hipotálamo⁹.

5.4 - Outras causas

Devemos ainda ter em conta fatores ambientais, em especial a temperatura ambiente da sala de parto, que tende a ser alta de modo a prevenir a hipotermia no RN. Também se devem considerar fatores mecânicos, como a produção de calor endógeno pelas contrações uterinas e esforços de expulsão, assim como fatores homeostáticos, como o estado de hidratação da parturiente^{6, 20, 24}.

Morbilidade materna

As complicações maternas a considerar são muito diversas, havendo falta de especificidade nalguns estudos realizados, pois centram-se nos efeitos da analgesia epidural e não na hipertermia materna.

As complicações mais comumente associadas são alterações da dinâmica uterina, sendo consensual que a AE altera a duração da segunda fase do trabalho de parto, prolongando-a entre 15 a 30 min^{25, 26}, efeito mais notório em nulíparas. Pode também causar incontinência urinária, embora apenas no período pós-parto imediato, não estando presente 3 ou 12 meses depois²⁵. Associa-se ainda a um maior uso de estimulação com oxitocina, hipotensão e cefaleia.

O aumento da taxa de cesarianas devido a hipertermia intraparto não é consensual. Em diversos estudos não foi estabelecida correlação^{25, 26}. Noutros estudos verificou-se uma associação estatisticamente significativa, como o de Lieberman *et al*²⁷, em que constataram um risco 2 vezes superior de parto por cesariana (OR=2.3, IC 95% =1.5, 3.4) na hipertermia intraparto^{2, 8, 18, 27}.

Já o aumento da taxa de parto vaginal instrumentado é um achado frequente na maior parte dos estudos, podendo variar consoante a população em causa^{2, 8, 25-27},

Visto não haver de momento uma forma rápida e eficaz de excluir infeção (corioamniotite) na presença de hipertermia intraparto com AE, o recurso a antibioterapia empírica e pesquisas laboratoriais para despiste desse diagnóstico, tanto na parturiente como no RN, é frequente, mas sem correspondência de aumento da sua incidência^{2, 13, 16, 28}.

Embora possam surgir todas as complicações referidas previamente, nas parturientes que receberam AE e permaneceram apiréticas, não se verificou associação com efeitos neonatais adversos^{29, 30} e em geral as parturientes referem menos dor e maior satisfação com a AE, comparativamente a analgesia com opióides.

Morbilidade neonatal

Os artigos revistos analisam também a relação da AE e hipertermia materna e as suas repercussões sobre o bem-estar neonatal, constatando-se que o aumento da temperatura materna intraparto, mesmo que seja moderado, é um preditor independente de mau prognóstico para o recém-nascido^{2, 31, 32}. Contudo, existem estudos em que não ficou demonstrada correlação entre AE e consequências neonatais^{8, 17, 23, 25, 26}.

A temperatura materna oral é o melhor indicador de temperatura intra-uterina, que lhe é 0,5 a 0,9°C superior. Por sua vez, a temperatura central do feto é aproximadamente 0,75 °C superior à temperatura intra-uterina^{13, 33}. Assim, quando nos referimos a hipertermia materna intraparto ($\geq 38,0$ °C), esta é geralmente associada com temperaturas cerebrais do feto $\geq 39,5$ °C⁶.

O aumento da temperatura cerebral fetal pode ser diretamente neurotóxico, diminuindo o limiar de hipoxia³⁴. Desse modo, os efeitos adversos mais relatados no RN incluem hipotonia, necessidade de ventilação assistida e baixos índices de Apgar ao 1º e 5º min^{2, 5}, aumentando proporcionalmente com o aumento da temperatura materna^{5, 31, 35-37}. Num estudo, o risco de convulsões precoces era 3.4 vezes superior ao normal³⁸ e Impey *et al* descrevem risco quadruplicado de encefalopatia hipóxica neonatal³⁴. Muitas destas complicações são transitórias, mas algumas, principalmente as convulsões neonatais, podem comprometer a longo prazo a saúde da criança^{1, 5, 31, 35-37}.

A hipertermia materna foi associada a aumento de pesquisas laboratoriais para avaliação de sépsis neonatal e antibioterapia empírica, variando entre 18.92 a 28% com AE vs 10.8 a 13.53% nos controlos^{18, 23, 39}, não tendo sido relatado aumento correspondente da sua incidência^{2, 13, 16, 28}. Assim, Agakidis *et al* recomendam uma atitude expectante, aconselhando investigação para despiste de infeção nos RN de parturientes que receberam AE apenas quando estes tem hipertermia por mais de 5h pós-parto, ou outros sinais ou fatores de risco para sépsis neonatal⁴⁰.

Na ausência de hipertermia materna, a analgesia epidural não aumenta o prognóstico adverso neonatal^{2, 14, 16}.

Limitações

Alguns dos estudos foram realizados com objetivos específicos, não sendo a relação entre hipertermia intraparto e AE o foco principal^{10, 26, 36, 41}.

A variabilidade do tipo de estudos, mais frequentemente observacionais ou retrospectivos, nos quais as parturientes elegem o tipo de analgesia^{6, 24}, pode levar a um viés de seleção, pois as que optam por AE poderão apresentar dor mais intensa e presumivelmente trabalhos de parto mais complicados²⁶.

Nalguns estudos a definição de hipertermia materna é considerada $>37.5^{\circ}\text{C}$ ^{28, 40}, noutros $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Também há diferenças na medição da temperatura, pois nalguns não se teve em conta a diferença de temperatura fisiológica conforme o local da medição, não o especificando¹² e na maioria dos estudos não houve ou não foi mencionado controlo da temperatura ambiental.

Conclusão

Atualmente, a hipertermia intraparto tem uma importância crescente, associada ao recurso cada vez mais frequente a AE para alívio da dor no parto. A sua incidência varia de 0,6 a 33,3%, com a média a rondar os 20% nas parturientes submetidas a AE^{8, 11, 30, 33}.

Os mecanismos propostos para este aumento de temperatura durante o trabalho de parto com AE permanecem ainda pouco claros, sendo sugeridas alterações na termorregulação corporal ou etiologia inflamatória não infecciosa, causada por mediadores diversos, com libertação de citocinas.

As consequências da febre materna são múltiplas. No RN, pode haver aumento da incidência de hipotonia, baixos índices de Apgar ao 1º e 5º min, convulsões neonatais precoces e encefalopatia neonatal^{2, 5, 34, 38}. As complicações maternas mais comuns são alterações da dinâmica uterina com prolongamento de trabalho de parto^{25, 26}, elevação do índice de partos instrumentados e da taxa de cesarianas^{2, 25, 27}. Todavia, isto não é consensual, pois em vários estudos não se verificaram consequências deletérias para o RN^{8, 23, 25, 26} nem para a parturiente^{25, 26}.

Dado não existirem atualmente métodos fiáveis para rapidamente excluir infeção na parturiente com hipertermia e como tal pode levar a um desfecho materno-fetal desfavorável^{5, 11, 18}, os obstetras estão mais predispostos a ter uma atitude interventiva perante parturientes com febre e os neonatologistas a fazer investigação de sépsis neonatal, com recurso frequente a antibioterapia empírica em ambos os casos^{2, 13, 16, 28}.

De momento, não existe uma maneira segura e eficaz de prevenir a febre relacionada com AE intraparto. Foi tentado o Acetaminofeno (650mg 4/4h), mas sem efeito^{1, 20}. A antibioterapia profilática para *Streptococcus* tipo B também não diminuiu a taxa de hipertermia intraparto. A Metilprednisolona (100mg iv 4/4h) reduziu a taxa de hipertermia materna em mais de 90%, contudo o tratamento com corticóides leva ao aumento de bacteriemia neonatal assintomática, pelo que é desaconselhado o seu uso²¹.

Hipertermia Materna Intraparto de Causa Não Infeciosa – Qual a sua importância?

Este tema continua a ser um importante desafio clínico, sendo necessários novos estudos para esclarecer o impacto da hipertermia materna associada à AE sobre o recém-nascido, clarificar a sua fisiopatologia e obter maior precisão diagnóstica, de modo a evitar pesquisas laboratoriais desnecessárias, uso indiscriminado de tratamento antibiótico e diminuir as consequências deletérias.

Referências Bibliográficas

1. Segal S. Labor epidural analgesia and maternal fever. *Anesth Analg* 2010;111:1467-1475.
2. Greenwell EA, Wyshak G, Ringer SA, Johnson LC, Rivkin MJ, Lieberman E. Intrapartum temperature elevation, epidural use, and adverse outcome in term infants. *Pediatrics* 2012;129:e447-454.
3. Fusi L, Steer PJ, Maresh MJ, Beard RW. Maternal pyrexia associated with the use of epidural analgesia in labour. *Lancet* 1989;1:1250-1252.
4. Gonen R, Korobochka R, Degani S, Gaitini L. Association between epidural analgesia and intrapartum fever. *Am J Perinatol* 2000;17:127-130.
5. Lieberman E, Lang J, Richardson DK, Frigoletto FD, Heffner LJ, Cohen A. Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. *Pediatrics* 2000;105:8-13.
6. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F, Jr., Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics* 1997;99:415-419.
7. Acker DB, Schulman EB, Ransil BJ, Sachs BP, Friedman EA. The normal parturient's admission temperature. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:308-311.
8. Fernandez-Guisasola J, Delgado Arnaiz C, Rodriguez Caravaca G, Serrano Rodriguez ML, Garcia del Valle S, Gomez-Arnau JI. [Epidural obstetric analgesia, maternal fever and neonatal wellness parameters]. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2005;52:217-221.
9. Frolich MA, Esame A, Zhang K, Wu J, Owen J. What factors affect intrapartum maternal temperature? A prospective cohort study: maternal intrapartum temperature. *Anesthesiology* 2012;117:302-308.
10. Sharma SK, Alexander JM, Messick G, Bloom SL, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Cesarean delivery: a randomized trial of epidural analgesia versus intravenous meperidine analgesia during labor in nulliparous women. *Anesthesiology* 2002;96:546-551.
11. Dashe JS, Rogers BB, McIntire DD, Leveno KJ. Epidural analgesia and intrapartum fever: placental findings. *Obstet Gynecol* 1999;93:341-344.
12. Banerjee S, Cashman P, Yentis SM, Steer PJ. Maternal temperature monitoring during labor: concordance and variability among monitoring sites. *Obstet Gynecol* 2004;103:287-293.
13. Banerjee S, Steer PJ. The rise in maternal temperature associated with regional analgesia in labour is harmful and should be treated. *Int J Obstet Anesth* 2003;12:280-284.
14. Arnaout L, Ghiglione S, Figueiredo S, Mignon A. [Effects of maternal analgesia and anesthesia on the fetus and the newborn]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 Suppl 1:S46-55.
15. Fleming MT, McDuffie RS, Russell K, Meikle S. Compliance with a risk-factor-based guideline for the prevention of neonatal group B streptococcal sepsis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1997;5:345-348.
16. Philip J, Alexander JM, Sharma SK, Leveno KJ, McIntire DD, Wiley J. Epidural analgesia during labor and maternal fever. *Anesthesiology* 1999;90:1271-1275.
17. de Orange FA, Passini R, Jr., Amorim MM, Almeida T, Barros A. Combined spinal and epidural anaesthesia and maternal intrapartum temperature during vaginal delivery: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2011;107:762-768.

18. Goetzl L, Cohen A, Frigoletto F, Jr., Lang JM, Lieberman E. Maternal epidural analgesia and rates of maternal antibiotic treatment in a low-risk nulliparous population. *J Perinatol* 2003;23:457-461.
19. Simhan HN, Krohn MA, Zeevi A, Daftary A, Harger G, Caritis SN. Tumor necrosis factor-alpha promoter gene polymorphism -308 and chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2003;102:162-166.
20. Goetzl L, Evans T, Rivers J, Suresh MS, Lieberman E. Elevated maternal and fetal serum interleukin-6 levels are associated with epidural fever. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:834-838.
21. Goetzl L, Zigelboim I, Badell M, Rivers J, Mastrangelo MA, Tweardy D, Suresh MS. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1031-1037.
22. Goetzl L, Rivers J, Evans T, Citron DR, Richardson BE, Lieberman E, Suresh MS. Prophylactic acetaminophen does not prevent epidural fever in nulliparous women: a double-blind placebo-controlled trial. *J Perinatol* 2004;24:471-475.
23. Tian F, Wang K, Hu J, Xie Y, Sun S, Zou Z, Huang S. Continuous spinal anesthesia with sufentanil in labor analgesia can induce maternal febrile responses in puerperas. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:334-341.
24. Mayer DC, Chescheir NC, Spielman FJ. Increased intrapartum antibiotic administration associated with epidural analgesia in labor. *Am J Perinatol* 1997;14:83-86.
25. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:S69-77.
26. Liu EH, Sia AT. Rates of caesarean section and instrumental vaginal delivery in nulliparous women after low concentration epidural infusions or opioid analgesia: systematic review. *Bmj* 2004;328:1410.
27. Lieberman E, Cohen A, Lang J, Frigoletto F, Goetzl L. Maternal intrapartum temperature elevation as a risk factor for cesarean delivery and assisted vaginal delivery. *Am J Public Health* 1999;89:506-510.
28. Yancey MK, Zhang J, Schwarz J, Dietrich CS, 3rd, Klebanoff M. Labor epidural analgesia and intrapartum maternal hyperthermia. *Obstet Gynecol* 2001;98:763-770.
29. Osterman MJ, Martin JA. Epidural and spinal anesthesia use during labor: 27-state reporting area, 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2011;59:1-13, 16.
30. Goetzl L, Rivers J, Zigelboim I, Wali A, Badell M, Suresh MS. Intrapartum epidural analgesia and maternal temperature regulation. *Obstet Gynecol* 2007;109:687-690.
31. Iwamoto A, Seward N, Prost A, Ellis M, Copas A, Fottrell E, Azad K, Tripathy P, Costello A. Maternal infection and risk of intrapartum death: a population based observational study in South Asia. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:245.
32. Nwankwo TO, Aniebue UU, Ezenkwele E, Nwafor MI. Pregnancy outcome and factors affecting vaginal delivery of twins at University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu. *Niger J Clin Pract* 2013;16:490-495.
33. Goetzl L, Manevich Y, Roedner C, Praktish A, Hebbar L, Townsend DM. Maternal and fetal oxidative stress and intrapartum term fever. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:363.e361-365.
34. Impey L, Greenwood C, MacQuillan K, Reynolds M, Sheil O. Fever in labour and neonatal encephalopathy: a prospective cohort study. *Bjog* 2001;108:594-597.

35. Chung MY, Ko DJ, Chen CC, Huang CB, Chung CH, Chen FS, Hwang KP. Neonatal group B streptococcal infection: a 7-year experience. *Chang Gung Med J* 2004;27:501-508.
36. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002. *J Pediatr* 2009;154:24-28.e21.
37. Chen KT, Ringer S, Cohen AP, Lieberman E. The role of intrapartum fever in identifying asymptomatic term neonates with early-onset neonatal sepsis. *J Perinatol* 2002;22:653-657.
38. Lieberman E, Eichenwald E, Mathur G, Richardson D, Heffner L, Cohen A. Intrapartum fever and unexplained seizures in term infants. *Pediatrics* 2000;106:983-988.
39. Viscomi CM, Manullang T. Maternal fever, neonatal sepsis evaluation, and epidural labor analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:549-553.
40. Agakidis C, Agakidou E, Philip Thomas S, Murthy P, John Lloyd D. Labor epidural analgesia is independent risk factor for neonatal pyrexia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1128-1132.
41. Wang F, Shen X, Guo X, Peng Y, Gu X. Epidural analgesia in the latent phase of labor and the risk of cesarean delivery: a five-year randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2009;111:871-880.

Apêndices

Tabela I – Correlação de hipertermia materna intraparto e analgesia epidural

Artigos	NE ⁱ	Definição de febre (°C)	Grupo Epidural [% (n/N)]	Grupo Sem Epidural [% (n/N)]	Valor P
Lieberman E. ⁶	I	>38	14.5 (152/1047)	1.0 (6/610)	<.001
Philip J. ¹⁶	I	≥38	15 (54/360)	4 (14/351)	<.001
Sharma SK ¹⁰	I ⁱⁱ	≥38	33.2 (75/226)	6.9 (16/233)	.001
Fernández-Guisasola ⁸	II	≥38	6,9 (236/3420)	1,7 (16/944)	<.05
Greenwell E.A. ²	II	>38	19.2 (535/2784)	2.4 (10/425)	<.0001
Agakidis C ⁴⁰	II	>37.5	11 (54/480)	0.8 (4/480)	<.0001
Mayer ²⁴	II	≥37.8	20.4 (39/191)	2.1 (2/96)	<.001
Dashe JS. ¹¹	II ⁱⁱⁱ	≥38	46.3 (37/80)	26.1 (18/69)	.01
Yancey ²⁸	III ^{iv}	≥37.5	26.2 (150/572)	8.2 (41/498)	<.01

ⁱ NE = Nível Evidência

ⁱⁱ Febre só relatada nas parturientes que cumpriram o protocolo

ⁱⁱⁱ Todas as pacientes tiveram ruptura de membranas > 6h e incluí febre até 6h pós parto.

^{iv} Comparação de dois períodos temporais, antes e depois da introdução de AE por vontade da parturiente. O grupo epidural foi declarado como sendo o “período posterior” em que 83% das mulheres receberam AE; o grupo não epidural foi o “período anterior”, em que 1% receberam AE

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

Regras gerais

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals disponível em www.editorialmanager.com/aogp.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

Submissão online de artigos

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - **ESTUDO ORIGINAL**
 - **ARTIGO DE REVISÃO**
 - **CASO CLÍNICO**
 - **ARTIGO DE OPINIÃO**
 - **CARTA AO EDITOR**
3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro e último(s) nome(s)** de cada um juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um do autores é designado “responsável pela correspondência” e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um resumo em inglês que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o

INFORMATION FOR AUTHORS

General rules for submitting articles

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, available at www.editorialmanager.com/aogp.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

Online submission of articles

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: editorialmanager.com/aogp.
2. The journal accepts five different types of articles:
 - **ORIGINAL STUDY**
 - **REVIEW ARTICLE**
 - **CASE REPORT**
 - **OPINION ARTICLE**
 - **LETTER TO THE EDITOR**
3. All articles must contain a title **in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
5. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as “responsible for correspondence” and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where re-

estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
 7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
 8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
 9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflito de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

Preparação do texto, tabelas e figuras

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.
2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.
3. **O texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
 - **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
 - **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
 - **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.
4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.
5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.
6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.
7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parêntesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.
8. No final do texto principal os autores podem incluir os

search took place. The structure of the abstract varies according to the article type:

- **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
 7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 caracteres in length, including spaces.
 8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.
 9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

Preparation of the manuscript, tables and figures

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.
2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.
3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:
 - **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
 - **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
 - **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
 - **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.
4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.
5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.
6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.
7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.
8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.
9. **References** should be numbered consecutively in the

agradecimentos que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo 1,2,3. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão in press. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista de referências** deve seguir as normas do Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

– *Exemplo de artigos publicados em revistas:*

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

– *Exemplo de Capítulos de livros:*

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em *assinado por todos*.

Cartas ao Editor

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e 1,2,3. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words in press. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>.

– *Example of articles published in scientific journals:*

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

– *Example of Book chapters:*

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at signed by all.

Letters to the editor

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.