

Instruções gerais

A Revista "Medicina Interna" publicará trabalhos originais relacionados com o âmbito da Medicina, que poderão, após o parecer dos revisores, ser:

- aceites sem modificação;
- aceites após correcção ou alterações sugeridas pelos revisores ou pelos Conselhos Editorial ou Redactorial e aceites pelos autores;
- recusados.

Serão aceites artigos originais em Português, Inglês, Espanhol ou Francês.

Poderão ser publicados artigos que tenham previamente tido forma de apresentação oral

Não serão aceites artigos anteriormente publicados, nem a aguardar publicação noutras revistas.

As opiniões expressas nos artigos são da inteira responsabilidade dos autores.

Os artigos publicados ficarão da inteira propriedade da revista, não podendo ser reproduzidos, em parte ou no todo, sem a autorização dos editores.

Carta de envio e autorização de publicação:

Todos os trabalhos deverão ser enviados, em envelope amfodado, ao Editor da revista "Medicina Interna", acompanhados com uma carta de pedido de publicação onde conste a secção em que mais se enquadra o artigo e de declaração de que são artigos originais que não foram previamente publicados nem aguardam publicação noutra revista.

Deve ainda constar o nome e endereço do autor responsável pela correspondência

Cópias:

Devem ser enviados um original e três cópias, assim como das figuras e fotografias, que deverão ser de boa qualidade

Forma do texto:

Os textos devem ser preparados de acordo com as normas do International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *N Engl J Med* 1991; **324**: 424-428.

Textos:

Devem ser dactilografados em papel branco formato A4, com margens de pelo menos 25 mm e com 2 espaços entre as linhas do texto, assim como das legendas dos quadros, dos resumos, das referências e dos agradecimentos.

Cada uma das secções em que se divide o trabalho deve ser iniciada numa página nova e com a seguinte sequência: título, resumo e palavras-chave (3-7), introdução, material ou doentes e métodos, resultados, discussão, conclusões, agradecimentos, referências, quadros, figuras. Poderão ser utilizadas abreviaturas, desde que devidamente especificadas. Nomes de substâncias químicas podem também ser abreviados; devem ser utilizados os nomes genéricos dos fármacos.

Os parâmetros e os valores de medidas devem ser expressos em unidades internacionais.

A numeração das páginas deverá ser dada de forma sequencial, correspondendo o nº 1 à página que contém o título. Na 1ª página deverá constar, para além do título do artigo,

o eventual pós-título, o primeiro e o último nome dos autores, com os respectivos graus académicos, os serviços ou instituições onde os autores exercem a sua actividade e o local onde o trabalho foi executado, eventual suporte financeiro e, ainda, o nome e endereço do autor responsável pela correspondência e pelo recebimento das separatas.

Resumo e palavras-chave:

Os resumos devem ser redigidos na língua utilizada no texto e sempre em Português e Inglês. Os resumos dos trabalhos originais não deverão ultrapassar as 250 palavras, excepto para as comunicações breves, que não deverão ultrapassar as 150.

Serão seguidos de 3 a 7 palavras-chave, também em Inglês

Bibliografia:

Devem ser numeradas segundo a ordem por que foram mencionadas no texto, identificadas em algarismos árabes e ser adoptado o estilo do National Library of Medicine, incluindo abreviaturas dos títulos dos jornais de que, em anexo, se transcrevem alguns exemplos.

A bibliografia deve ser dactilografada em condições iguais às do texto. As referências devem ser classificadas e numeradas por ordem de entrada no texto. O número de ordem deve constar do texto e serão no **máximo 30** para os artigos originais e 11 para os casos clínicos. Nas referências das revistas (a), capítulos de livros editados por outros autores (b), ou livros escritos e editados pelos mesmos autores (c) devem constar:

a) Revistas: relação de todos os autores, excepto se ultrapassar 6, que então constarão os 3 primeiros seguidos de et al., título do artigo, nome da revista (**utilizar as abreviaturas do index Medicus**), ano, volume e páginas

Ex. Klein LW, Pichard AD, Holt J, Smith H, Gorlin R, Teichholz LE. Effects of chronic tobacco smoking on the coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1983; **1**:421-6.

As abreviaturas utilizadas para designar as Revistas e Jornais mais comumente citados encontram-se **listados neste número na pág. 143**. São omitidos nessas citações os artigos definidos e indefinidos e ainda as conjunções. Se se tratar dum resumo apresentado durante uma Reunião Científica e publicado apenas sob a forma de abstract, deve constar tal facto sob a forma da sigla abst.

b) Capítulos em livros: Nome(s) e iniciais do(s) autor(es) do capítulo ou da contribuição citados, Título e número de capítulo ou contribuição, Nome e iniciais dos editores médicos, título do livro, cidade e nome da casa editora, ano de publicação, primeira e última páginas do capítulo. Ex.

Schiebler GL, Van Mierop LHS, Krovetz LJ. Disease of the tricuspid valve. In: Moss AJ, Adams F, eds. *Heart Disease in infants. Children and Adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968: 134-9.

c) Livros: Nome(s) e iniciais do(s) autor(es), Título do livro, Cidade e nome da casa editora, ano da publicação, página. Ex. Berne E. *Principles of Group Treatment*. New York: Oxford University Press, 1966:26.

Quadros:

Devem ser numerados segundo a ordem de citação no texto e em algarismos árabes.

Figuras:

Bem desenhadas, com boa impressão ou fotografia de boa qualidade, numeradas segundo a ordem de apresentação no texto e em algarismos árabes. No verso deve ser indicado o

título do artigo e o nome do autor e ser assinalado o topo da figura. Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Legendas:

Devem ser curtas e explícitas.

Agradecimentos:

Só deve ser efectuado às pessoas que directamente contribuíram, quer científica quer tecnicamente, para o artigo.

Permissão para publicação:

Os autores são responsáveis por obter, junto dos doentes, autorização para a publicação das suas fotografias. No caso de publicação de quadros de livros ou revistas são, também, responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação.

Consentimento informado:

O corpo redactorial deve assegurar-se de que todos os autores assinaram a permissão para publicação do artigo (minuta em anexo).

Processo de revisão:

Após a entrada do texto na redacção editorial será enviado ao autor responsável pela correspondência, no prazo de uma semana, um aviso de recepção com o número confidencial de comunicação. Todos os artigos serão analisados pelo Editor ou associados e corpo redactorial, que decidirão a quem enviar o texto para revisão. O texto será revisto por, pelo menos, dois revisores, que deverão guardar confidencialidade e que apreciarão o conteúdo do artigo e a importância da sua publicação.

Qualquer que seja a decisão, será dado conhecimento aos autores; caso sejam sugeridas alterações ser-lhes-ão enviados os textos com as referidas sugestões, e estes têm o prazo de 3 semanas para as efectuar, caso concordem, ou justificarem o seu não acordo.

Após os textos terem sido revistos pelos revisores não será permitido aos autores modificações de fundo, além das sugeridas pelos revisores.

Se o texto não for aceite será enviado aos autores, conjuntamente com as cópias e com os respectivos comentários dos revisores. Uma cópia do artigo aceite para publicação será enviada (após paginação) ao autor responsável pela correspondência para revisão. Esta não poderá demorar mais de uma semana.

Os textos aceites serão publicados no mais breve espaço de tempo e consoante a disponibilidade da revista e segundo o parecer do Conselho Redactorial.

Normas para o envio das disquetes:

Serão aceites os textos em tratamento de texto do sistema windows em qualquer tipo de disquete com formatação IBM ou IBM compatível.

As restantes especificações seguem as normas indicadas na preparação dos textos.

Exemplos de referências bibliográficas:

Carson JL, Strom BL, Soper KA, West SL, Morse ML. The association of nonsteroidal antiinflammatory drugs with upper gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med 1987; 147: 85-88.

Ahlquist DA. Approach to the patient with occult gastrointestinal bleeding. In: Yamada T, ed. Textbook of gastroenterology. Vol 1. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991: 616-33.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOME DO MEDICAMENTO		
GRANOCYTE		
COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA		
O GRANOCYTE contém Lenograstim, uma glicoproteína de recombinação (HuG-CSF) equivalente ao factor de estimulação da colónia de granulócitos humanos, isolado do CHU-2, uma cadeia de células humanas. O Lenograstim existe num sistema celular hospedeiro dos mamíferos as células dos ovários dos hamsters chineses (OHC)		
Composição do filofolizido:		
HuG-CSF	33,6 MU (263 microgramas)	
Albumina humana	1 mg	
Manitol	50 mg	
Poisorbato 20	0,1 mg	
Fosfato dissódico	q-b pH 6,5	
Fosfato monossódico	q-b pH 6,5	
Composição do solvente:		
Água para injetáveis	1 ml	

Tanto o produto como o solvente possuem uma sobrecarga de 5%. O volume extrável de solvente é, portanto, 1,05 ml para utilização na reconstituição do filofolizido com vista à obtenção de um volume final de 1 ml de GRANOCYTE. O GRANOCYTE contém 33,6 milhões de Unidades Internacionais de HuG-CSF (263 µg) em 1 ml de produto reconstituído. O produto reconstituído é formulado numa solução aquosa de tampão fosfato de pH 6,5 contendo 5% de manitol, 0,1% de albumina humana e 0,01% de poisorbato 20.

FORMA FARMACÉUTICA
Frasco-ampola de utilização única de GRANOCYTE filofolizido com ampola de solvente contendo 1 ml de água para injetáveis. Apresentação: 1 embalagem de 5 x 1 ampola (33,6 MU - 263 µg) + 5 x 1 ampola de solvente (1 ml).

PROPRIEDADES CLÍNICAS
Indicações Terapêuticas: 1) Redução da duração da neutropenia e das complicações associadas, em doentes (sem doença melioides maligna) submetidos a Transplante de Medula Óssea alogénico ou autólogo. 2) Redução da duração da neutropenia grave e suas complicações em doentes (sem doença melioides maligna) submetidos a quimioterapia citotóxica que se sabe estar associada a uma incidência significativa de neutropenia febril.

Nota: Não foi avaliada a segurança da utilização do GRANOCYTE com agentes anti-neoplásicos de mielotoxicidade caracterizada como cumulativa ou predominante face à injeção de plaquetas (rituximab, rituximab, rituximab). A administração do GRANOCYTE pode mesmo aumentar a toxicidade desses agentes, especialmente no que se refere às plaquetas.
Posologia e modo de administração: A dose recomendada é de 33,6 milhões de unidades internacionais (UI) de 150 µg/119,2 µg/ml equivalente a 5 µg (0,64 MU) por kg por dia.

Adultos: - No Transplante da medula óssea (TMO): O GRANOCYTE deve ser administrado diariamente na dose recomendada numa percentagem intravenosa de 30 minutos, diluído em 100 ml de soro fisiológico isotónico, com início a seguir ao transplante ver secção sobre instruções de utilização. A administração diária deve continuar até ter passado a fase crítica e a contagem de neutrófilos ter regressado a um nível estável compatível com a suspensão do tratamento; sendo necessário um máximo de 28 dias consecutivos de administração.

Calcular-se que 14 dias após o TMO 50% dos doentes já tenham atingido os valores normais de neutrófilos. - Na quimioterapia citotóxica: Deve administrar-se o GRANOCYTE diariamente na dose recomendada por injeção subcutânea a partir do dia seguinte ao fim da quimioterapia (ver secção sobre instruções de utilização) a fim de utilizar a dose recomendada de GRANOCYTE deve continuar até a fase crítica ser ultrapassada e a contagem de neutrófilos regressar a um valor estável compatível com a suspensão do tratamento; fazendo-se necessário um máximo de 28 dias consecutivos de tratamento.

Mesmo que se verifique um aumento transitório dos neutrófilos nos primeiros 2 dias de tratamento com a continuação do tratamento ocorrerá a fase crítica habitual mais cedo e com uma recuperação mais rápida. O tratamento só deverá ser aplicado em colaboração com centros experientes em oncologia e/ou hematologia.

Idosos: Os ensaios clínicos com GRANOCYTE incluem um pequeno número de doentes até à idade de 70 anos; mas não se efectuaram ensaios específicos em idosos pelo que não se podem fazer recomendações sobre a dose.
Crianças: A segurança e eficácia do GRANOCYTE foram demonstradas em crianças com mais de 2 anos após TMO.
Contra-indicações: O GRANOCYTE não deve ser administrado a doentes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou aos seus componentes.

O GRANOCYTE não deve ser administrado para aumentar a dose da quimioterapia citotóxica para além das dosagens e períodos de administração recomendados, uma vez que o fármaco pode reduzir a mielotoxicidade mas não a toxicidade global dos fármacos citotóxicos.

O GRANOCYTE não deve ser administrado em simultâneo com a quimioterapia citotóxica.

O GRANOCYTE não deve ser administrado a doentes com doença melioides maligna.

Aviso especial e Precauções de utilização:

Riscos Celular Maligno: O factor de estimulação das colónias de granulócitos pode promover o crescimento de células mieloides *in vitro* e podem observar-se efeitos semelhantes em algumas células não mieloides *in vivo*.

Os ensaios clínicos com GRANOCYTE não demonstraram a segurança de GRANOCYTE em doentes com mielodisplasia, leucemia mielógena aguda ou leucemia mielógena crónica. Assim, devido à possibilidade de crescimento do tumor, O GRANOCYTE não deve ser administrado nas doenças mieloides malignas.

Os ensaios clínicos não determinaram se o GRANOCYTE influencia a progressão das síndromes mielodisplásicas para leucemia mielógena aguda. Deve ter-se cuidado na utilização do GRANOCYTE em situações melioides pré-malignas.

Como alguns tumores com características não específicas podem excepcionalmente apresentar um receptor G-CSF, deve ter-se cuidado relativamente à possibilidade de um novo crescimento metastático de tumores concomitantes com a terapêutica com HuG-CSF.

Leucocitose: Não se observou uma contagem leucocitária superior a 50 x 10⁹ L em nenhum dos 174 doentes tratados com 5 µg/kg dia (0,64 milhões de unidades/kg/dia) após o transplante da medula óssea. Verificaram-se contagens de glóbulos brancos (gubos) ou superiores a 70 x 10⁹ L em milímetros cúbicos de sangue submetidos a quimioterapia citotóxica e tratados com GRANOCYTE na dose de 5 µg/kg dia (0,64 milhões de unidades/kg/dia). Não se registaram quaisquer efeitos secundários directamente atribuíveis a este grau de leucocitose.

Tendo em conta os potenciais riscos associados à leucocitose grave, deve sempre efectuar-se uma contagem leucocitária a intervalos regulares durante a terapêutica com GRANOCYTE. Não se registaram efeitos secundários directamente atribuíveis a este grau de leucocitose imediatamente à terapêutica com GRANOCYTE.

Riscos associados ao aumento das doses de quimioterapia: A segurança e eficácia do GRANOCYTE não foram determinadas neste contexto de quimioterapia intensificada. O GRANOCYTE não deve ser utilizado para diminuir, para além dos limites estabelecidos, os intervalos entre os ciclos de quimioterapia e/ou para aumentar a dosagem da quimioterapia. Na verdade, a toxicidade não-melioides foi um factor de limitação num ensaio de fase I de intensificação da quimioterapia com GRANOCYTE.

Outros Precauções Especiais: Não está demonstrada a segurança da utilização do GRANOCYTE nos doentes com insuficiência hepática ou renal grave.

Nos doentes com células mieloides progenitoras substancialmente reduzidas (ex. devido a radioterapia ou quimioterapia anterior prolongada) a resposta dos neutrófilos por veia inferior não está determinada.

Interações com outros medicamentos e outras formas de interacção: Tendo em conta a sensibilidade das células mieloides rapidamente divisíveis à quimioterapia citotóxica, não se recomenda a utilização de GRANOCYTE desde um dia antes até um dia após a quimioterapia.

Deve ainda ser efectuados ensaios clínicos para pesquisar possíveis interações com outros factores de crescimento hematopoético e citotóxicos.

Gravidez e lactação: Não está demonstrada a segurança do GRANOCYTE na gravidez.

Os ensaios em ratos e coelhos não revelaram teratogenicidade. Nos coelhos observou-se um aumento da perda de embriões mas não se registaram malformações. Durante a gravidez, o possível risco da utilização de GRANOCYTE para o feto deve ser comparado com o benefício terapêutico esperado.

Não se sabe se o GRANOCYTE é excretado no leite materno. Não se recomenda a utilização de GRANOCYTE em mulheres que amamentem.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas: Nenhum.

Efeitos indesejáveis:

No TMO: Deve prestar-se especial atenção à recuperação das plaquetas, já que nos ensaios duplamente-cegos controlados com placebo a resposta das plaquetas nos doentes tratados com GRANOCYTE não foi estatisticamente superior à do grupo placebo. No entanto, isto não resultou num aumento da incidência de reacções adversas relacionadas com a perda de sangue e o número médio de dias entre o TMO e a última infusão de plaquetas foi semelhante em ambos os grupos.

Nos ensaios controlados com placebo, os efeitos secundários mais referidos nos doentes tratados com GRANOCYTE ocorreram com frequência semelhante no grupo tratado com GRANOCYTE e com o placebo. Estas reacções adversas foram idênticas às que geralmente ocorrem nos regimes de condicionamento não estiveram aparentemente relacionadas com o GRANOCYTE, que não as evitou. Tratou-se de processos inflamatórios/infecciosos da cavidade bucal, febre, diarreia, rash, dores abdominais, vômitos, alopecia, sepsis e infecção.

O efeito do GRANOCYTE sobre a incidência e gravidade da doença de rejeição do hospedeiro aguda ou crónica não foi determinado com precisão.

Na neutropenia induzida por quimioterapia: A segurança da utilização do GRANOCYTE com agentes anti-neoplásicos com toxicidade cumulativa para a medula óssea ou toxicidade predominante face à injeção de plaquetas não foi ainda estabelecida (rituximab, rituximab, rituximab). O GRANOCYTE não deve ser utilizado para diminuir a toxicidade particularmente no que se refere às plaquetas.

Nos ensaios controlados com placebo, O GRANOCYTE revelou-se seguro com a mesma incidência de reacções adversas nos doentes tratados com GRANOCYTE ou com o placebo. Os efeitos mais referidos foram alopecia, náuseas, vômitos, febre, cefaleias, septicemia e febre observados entre o TMO e o primeiro dia após o TMO.

Nos doentes tratados com GRANOCYTE verificou-se um ligeiro aumento da incidência de dor óssea (em cerca de 10%), e reacção no local da injeção (cerca de 5%).

Sobredosagem: Nos ensaios de toxicidade aguda (até 1000 µg/kg/dia nos ratinhos) e os ensaios de toxicidade subaguda (até 100 µg/kg/dia nos macacos) mostraram que a sobredosagem se restringiu a um efeito farmacológico exagerado e reversível.

No Homem, as doses até 40 µg/kg/dia não se revelaram associadas a quaisquer efeitos secundários tóxicos para além do ruído musculoesquelético.

Os efeitos da sobredosagem de GRANOCYTE não foram determinados. A suspensão da terapêutica com GRANOCYTE resulta geralmente numa redução de 50% dos neutrófilos em circulação dentro de 1 a 2 dias regressando aos valores normais num período de 1 a 7 dias. Observou-se uma contagem de glóbulos brancos de cerca de 50 x 10⁹ L em um de três doentes a quem se administrara GRANOCYTE na dose mais elevada de 40 µg/kg/dia (5,12 MU/kg/dia) no 5.º dia de tratamento.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
O GRANOCYTE (HuG-CSF) pertence ao grupo das citocinas, proteínas biologicamente activas que regulam a diferenciação das células e o crescimento celular.

O HuG-CSF é um factor que estimula as células precursoras dos neutrófilos conforme demonstrado pelo aumento das contagens de células CFU-S e CFU-GM na circulação periférica.

O GRANOCYTE provoca um marcado aumento da contagem de neutrófilos na circulação periférica no período de 24 h.

O aumento da contagem de neutrófilos depende da dose no intervalo de 1 - 10 µg/kg/dia. Doses recomendadas repetidas induzem uma melhora da resposta em neutrófilos. Os neutrófilos produzidos em resposta ao HuG-CSF revelam funções quimiotáticas e fagocitárias normais.

A utilização de GRANOCYTE nos doentes submetidos a Transplante da Medula Óssea ou a quimioterapia citotóxica, conduziu a reduções significativas da duração da neutropenia e das complicações associadas.

Propriedades farmacocinéticas: A farmacocinética do GRANOCYTE é dependente da dose e do tempo.

Na administração repetida (vias IV e SC) a concentração sérica máxima (no final da infusão IV ou após a injeção SC) e proporcional à dose injectada. A administração repetida de GRANOCYTE utilizando as vias IV ou SC não revelou acumulação do fármaco.

Na dose recomendada a biodisponibilidade de GRANOCYTE é de aproximadamente 30%. O volume de distribuição aparente (area V_d) é de aproximadamente 1 litro de peso corporal e o tempo médio de permanência é de cerca de 7 h após a administração subcutânea.

A semi-vida de eliminação sérica aparente do GRANOCYTE (vias IV e SC) é de aproximadamente 3-4 h no estado de equilíbrio (administração repetida) e é mais curta (1 - 1,5 h) após infusão única.

A clearance plasmática do HuG-CSF sofreu um aumento de 3 vezes (de 50 para 150 ml/min) durante a administração repetida por via SC. O GRANOCYTE tem uma excreção fraca na urina como composto inalterado (menos de 1% da dose administrada) e considera-se a sua metabolização em peptídeos.

Durante a administração SC repetida, as concentrações séricas máximas de GRANOCYTE situam-se perto dos 100 pg/ml/kg de peso corporal na dose recomendada. Há uma correlação positiva entre a dose e a concentração sérica de GRANOCYTE e entre a resposta dos neutrófilos e a quantidade total de GRANOCYTE recuperada no soro.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS
Lista dos excipientes: Albumina Humana, Manitol, Poisorbato 20, Fosfato dissódico, Fosfato monossódico, Cloreto de sódio. Incompatibilidades: Não se recomenda a diluição numa concentração final inferior a 0,32 Milhões de Unidades Internacionais/ml (2,5 µg/ml).

Prazo de validade e precauções especiais de armazenamento: O GRANOCYTE deve ser guardado no frigorífico entre +2 C e +8 C sendo o prazo de validade de 2 anos.

O GRANOCYTE não deve ser reconstituído e diluído mais de 24 horas antes da administração e as soluções devem ser conservadas no frigorífico entre +2 C e +8 C.

As ampolas de GRANOCYTE destinam-se a uma única administração. Após reconstituição em 1 ml de Água para Injetáveis como se recomendou o produto e estiverem durante 24 horas a +25 C não se observou diminuição da actividade após diluição para uma concentração final não inferior a 0,32 MU/ml (2,5 µg/ml) quando a solução foi armazenada durante 24 h a +25 C ou a +5 C.

Instruções de utilização: Adicionar asepticamente o conteúdo de uma ampola de solvente (1,05 ml) de Água para Injetáveis à ampola de GRANOCYTE. Agitar suavemente até dissolução completa (cerca de 5 segundos). Não agitar energicamente. Administrar imediatamente. No caso de injeção IV, a diluição deve ser efectuada com solução de NaCl 0,9%. Não se recomenda a mistura para uma concentração final inferior a 0,32 MU/ml (2,5 µg/ml). Cada ampola de GRANOCYTE reconstituída não deve ser diluída num volume inferior a 100 ml. Quando diluído em soro fisiológico, o GRANOCYTE é compatível com os sistemas de injeção comuns (cloruro de polivinilo).

* medido pelo GNSF-60 nos ensaios biológicos *in vitro* em comparação com o Padrão Internacional do OMS para o G-CSF humano.