

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Diana Margarida Pacheco Pombo Cardoso

Avaliação Multimodal da Retina: Uma Nova
Abordagem ao Diagnóstico e Seguimento da Esclerose
Tuberosa

Multimodal Retinal Imaging: A New Approach in the
Management of Tuberous Sclerosis

março, 2018

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Diana Margarida Pacheco Pombo Cardoso

Avaliação Multimodal da Retina: Uma Nova
Abordagem ao Diagnóstico e Seguimento da Esclerose
Tuberosa

Multimodal Retinal Imaging: A New Approach in the
Management of Tuberos Sclerosis

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Oftalmologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr.^a Susana Costa Nunes Penas

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

ACTA MÉDICA PORTUGUESA

março, 2018

FMUP

Eu, Diana Margarida Pacheco Pombo Cardoso, abaixo assinado, nº mecanográfico 201108750, 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, 22/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Diana Margarida Cardoso

NOME

DIANA MARGARIDA PACHECO POMBO CARDOSO

NÚMERO DE ESTUDANTE

201108750

E-MAIL

Mimed12147@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Oftalmologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Multimodal Retinal Imaging: A New Approach in the Management of Tuberous Sclerosis

ORIENTADOR

Susana Costa Nunes Penas

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Diana Margarida Cardoso

À minha família, sem a qual este percurso
não teria começado.

A todos os que caminharam a meu lado
nesta viagem rumo ao conhecimento.

**Avaliação Multimodal da Retina: Uma Nova Abordagem ao
Diagnóstico e Seguimento da Esclerose Tuberosa**
**Multimodal Retinal Imaging: A New Approach in the Management of
Tuberous Sclerosis**

Diana Cardoso, Susana Penas, MD (Departamento de Oftalmologia, Hospital de São
João, Porto, Portugal)

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto; mimed12147@med.up.pt

Multimodal Retinal Imaging in Tuberous Sclerosis

Avaliação Multimodal da Retina: Uma Nova Abordagem no Diagnóstico e Seguimento da Esclerose Tuberosa

Multimodal Retinal Imaging: A New Approach in the Management of Tuberous Sclerosis

RESUMO

Introdução: A esclerose tuberosa (ET) é uma doença multisistêmica hereditária, caracterizada pelo desenvolvimento de múltiplos hamartomas, sendo a manifestação oftálmica mais comum o hamartoma retiniano.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma revisão da literatura, incluindo pesquisa na MEDLINE, sobre esclerose tuberosa, hamartomas retinianos e seus métodos de diagnóstico.

Resultados: A tomografia de coerência ótica (OCT), a imagem do fundo ocular em infravermelho (IR) e a autofluorescência revelaram ser mais sensíveis que a fundoscopia e a retinografia na detecção de pequenos hamartomas retinianos. Já a angiografia fluoresceínica, ainda que sensível, é um método de diagnóstico invasivo e por tal, preferível em relação aos anteriores. O diagnóstico dos subtipos de hamartomas e a monitorização de alterações estruturais ao longo do tempo são duas potencialidades destes exames que permitirão uma melhor abordagem oftalmológica em pacientes com ET.

Discussão: A elevada sensibilidade associada à natureza não invasiva e de fácil execução daqueles exames, incentiva ao seu uso em todos os doentes, com diagnóstico confirmado ou suspeito de ET, mesmo nos casos de crianças de tenra idade ou pacientes com limitação neurológica significativa. Uma vez que estão amplamente disponíveis em todos os centros oftalmológicos, deverão fazer obrigatoriamente parte da abordagem inicial dos doentes com ET.

Conclusão: A abordagem multidisciplinar é fundamental no diagnóstico e orientação de pacientes com ET. O uso de novas técnicas de imagem multimodal, em Oftalmologia, tem permitido nestes pacientes um diagnóstico mais precoce promovendo, deste modo, um encaminhamento mais atempado e, conseqüentemente, um melhor prognóstico.

Palavras-chave: Tuberous Sclerosis, Hamartoma, Angiography, Tomography, Optical Coherence

ABSTRACT

Introduction: Tuberous sclerosis (TS) is an hereditary multisystemic disease characterized by the development of multiple hamartomas. The most common ophthalmic manifestations are retinal hamartomas.

Materials and Methods: A review of the literature, including research at MEDLINE, on tuberous sclerosis, retinal hamartomas and their diagnostic methods was conducted.

Results: Optical coherence tomography (OCT), infrared fundus imaging (IR), and fundus autofluorescence were more sensitive than fundoscopy and retinography in the detection of smaller retinal hamartomas. Fluorescein angiography, although sensitive, is an invasive examen, causing some drawbacks in its use. The ability to classify different hamartomas subtypes and the monitoring of structural changes over time are two potentialities of these exams that will allow a better ophthalmic management in TS patients.

Discussion: The high sensitivity associated with the non-invasive and easily performed nature of these exams encourages its use in all patients with a confirmed or suspected diagnosis of TS, even in children of tender age or patients with significant neurological limitations. Since they are widely available in all ophthalmology centers, they should be part of the initial approach of patients with TS.

Conclusion: The multidisciplinary approach is fundamental in the diagnosis and orientation of patients with TS. The use of new multimodal imaging techniques in Ophthalmology has allowed an earlier diagnosis of these patients, thus promoting a more timely referral and, consequently, a better prognosis.

Keywords: Tuberous Sclerosis, Hamartoma, Angiography, Tomography, Optical Coherence

Introduction

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an inherited multisystemic disorder characterized by the development of multiple hamartomas of the brain, heart, skin, kidneys, liver and lungs.^{1,2} These benign tumors can range from facial angiofibromas and subependymal giant cell astrocytomas to cardiac rhabdomyomas and renal angiomyolipomas.³ Despite their benign nature, these tumors may disturb the normal function of the affected organs leading to serious disorders as arrhythmias, seizures or even hydrocephalus due to mass effect.⁴

Several studies estimate the incidence of TSC as 1 in 5000 to 10 000 live births.^{2,5,6} According to the Portuguese Tuberous Sclerosis Association, the number of diagnosed cases in Portugal is 1500.⁷

TSC results from mutations in either the TSC1 gene or the TSC2 gene. Approximately 80 percent of TSC cases are sporadic. TSC2 mutations are four times as frequent as TSC1 mutations among *de novo* cases, while the prevalence of TSC1 and TSC2 mutations is approximately equal among familial TSC cases.⁸

Individuals with TSC2 mutations have more severe phenotypes.⁹ These patients also have significantly higher rates of retinal findings.^{8,10}

Diagnosis of TSC

The diagnosis of TSC is based upon clinical criteria and/or genetic testing. Identifying either a TSC1 or TSC2 pathogenic mutation, regardless of the clinical findings, is sufficient for this diagnosis. Since a significant fraction of patients (10 to 25 percent) has no identifiable mutation, a negative mutation test does not exclude the diagnosis of TSC. The clinical diagnostic criteria include 11 major and six minor features. According to the number of major and/or minor features a patient has, possible or definite TSC diagnosis is established (Table 1).³

Initial workup in a patient with positive TSC1 or TSC2 pathogenic mutation or suspected TSC should include a multidisciplinary approach. An evaluation should be performed by several different specialists as a paediatrician, nephrologist/ paediatric nephrologist, neurologist/ paediatric neurologist, neurosurgeon, cardiologist/ paediatric cardiologist, urologist, radiologist/ neuroradiologist, dermatologist, psychiatrist/ child psychiatrist, geneticist, pneumologist, gynecologist, stomatologist and ophthalmologist. Continuous surveillance is required in these patients.

Ophthalmic Manifestations of Tuberous Sclerosis

Ophthalmic findings associated with TSC can be divided into retinal and non-retinal abnormalities.¹¹

Retinal hamartomas are the most characteristic retinal lesions¹⁰ and one of the major diagnostic criteria for TSC.³ These can be the first manifestation of the disease and occur

in up to 50 percent of patients.¹² Histologically they are composed by a network of blood vessels and glial astrocytes.¹³

Retinal hamartomas are usually stationary over time, but rarely can exhibit progressive growth and aggressive behavior with associated complications such as macular edema, retinal detachment and vitreous hemorrhage.^{14,15} There were also reports of regression or progression of retinal lesions without symptomatic changes.¹⁵

Another retinal manifestation is the retinal achromic patch, which is a minor feature in the diagnosis of TSC, present in 39 percent of the patients.³ They represent areas of hypopigmentation of the retina.³

Non-retinal lesions include angiofibromas of the eyelids, nonparalytic strabismus, colobomas and areas of iris depigmentation.¹¹ Cataracts have also been reported in TSC patients and may be a rare manifestation of the disease.^{16,17}

The distribution of refractive errors is similar to that of the general population.¹¹

Surveillance and management of retinal hamartomas

International TSC guidelines recommend a complete ophthalmologic examination, including funduscopy using miatric drops, at the time of diagnosis and annually thereafter if any pathological alterations are found.^{18,19}

Only individuals with identified ophthalmologic lesions or visual symptoms at baseline should undergo reevaluation. The remaining patients are reassessed only if new clinical ophthalmic concerns arise.¹⁸

Retinal hamartomas are a good marker for the disease³, however, they can be misdiagnosed or go unnoticed, especially if small in size.²⁰ Typically, retinal hamartomas are detected by ophthalmoscopy²¹ and three types of retinal hamartomas in TSC have been described – flat, non-calcified, grayish, translucent lesion (type 1); calcified, multinodular, elevated and opaque lesion, often described as a “mulberry lesion” (type 2); and a transitional lesion which display a combination of features of both types 1 and 2 (type 3).²²

Flat lesions (type 1) are the most common type of hamartomas. They occur in 50-70 percent of the cases¹³ but are often subtle in appearance and can be easily overlooked¹⁰ as a faint circular light reflex abnormality might be the only indicator for their presence.²³

In 2007, Aronow et al compared the ophthalmic examinations of two different groups of patients with TSC. The first group of patients was evaluated by a general ophthalmologists and the second group was assessed by specialists in ophthalmic oncology and ophthalmic genetics, accustomed to look for retinal findings of TSC. There was a significantly higher number of detected lesions in the second group, more used to observe hamartomas. The significantly smaller number of lesions noted in the first group was interpreted as an inter-observer bias and the need for trained specialists to examine patients with TSC was underlined.¹⁰

Ophthalmic imaging techniques

Fundus photography is a practical procedure that allows an objective documentation of the retinal findings. Dilated examination is preferable to allow a wider-field observation of the retina. A sequence of records will evidence eventual lesion changes and monitor the progression of disease (Fig. 1).

Fundus autofluorescence generates images using the fluorescent properties of some ocular tissues, without the use of any contrast dye. It is specially useful in the presence of calcified hamartomas as it enhances their pathognomonic auto-fluorescent properties.

Fundus autofluorescence findings showed that type 1 hamartomas, unlike type 2 and 3, had no lesion-specific autofluorescence. In fact, type 1 lesions showed reduced autofluorescence, a consequence of the blockade of the background physiologic autofluorescence.²³ Therefore, smaller tumors may elude detection due to insufficient mass effect to block the background self-induced fluorescence.²⁴ Xu et al supported the aforementioned, that certain tumors may escape detection by fundus autofluorescence, being that one occult lesion was not detected by this imaging technique.²⁵ Even so, fundus autofluorescence performed better than ophthalmologic examination and fundus photography. It also presented the highest contrast between lesions and adjacent retina (Fig. 2).

Infrared imaging (IR) is also a non-invasive test that has recently proved to be quite sensitive to diagnose smaller lesions as it enhances the changes in retinal nerve fiber layer reflectivity induced by the hamartomas, presenting themselves as hyporeflective lesions. (Fig. 3)

Fluorescein angiography is an invasive technique, with a risk of allergy and requiring a general anesthesia in non-compliant patients. Angiographic assessment in TSC patients is, therefore, not so usual and is generally limited to more aggressive retinal hamartomas causing visual disturbances.²⁶⁻²⁸ Previous reports concluded that, due to their vascular nature, retinal hamartomas are easily diagnosed by angiography, especially type 1 tumors. Furthermore, angiography helps to differentiate the three lesion types.²³

Optical coherence tomography (OCT) is a non-invasive examination technique based on cross-sectional imaging of the retina using light reflection (Fig. 3).

A study comparing fundoscopy, fundus photography, infrared imaging, fundus autofluorescence and optical coherence tomography (OCT) concluded that infrared imaging and OCT were the most sensitive imaging modalities to detect smaller lesions. In fact, occult lesions, not detected clinically, were also undetectable or diagnosed with difficulty by fundus photography. These findings are in line with other studies.^{20,23,25}

Xu et al also mentioned that infrared imaging was useful for topographic localization of lesser lesions, allowing an IR-guided OCT scanning of the lesions, avoiding performing OCT of the entire posterior pole.

It should be noticed, however, that infrared imaging is less sensitive in detecting retinal lesions than OCT.²⁰

In addition, a recent comparative study found that the incidence rate of retinal hamartomas detected through OCT was higher than that reported previously in the literature.²⁰ To date, according to all the revised articles, OCT has proved to be the most sensitive imaging method for detecting retinal hamartomas.

OCT potential

In 2006, Shields et al published the first study on OCT features of retinal hamartomas in patients with TSC using time-domain technology. They described a gradual transition from a normal to a tumorous retina with moth-eaten areas within the anterior third of the lesion and posterior shadowing attributed to intratumoral calcification or cavitation.²⁹ The relatively low resolution images in this study did not allow to establish the exact layer where the tumors were located inside the retina. This was later described by the same author, who reported that the hamartomas were within the nerve fiber layer.²¹

In 2015, Pichi et al published a subsequent study using spectral-domain (SD) OCT proposing a new classification of retinal hamartomas based on tumor size, retinal traction and intralesional optically empty spaces.³⁰ This new classification listed four types of lesions and type IV hamartomas were classified as optically empty tumors, previously described as “cavitary astrocytic hamartomas.”³¹ SD-OCT features of retinal hamartomas were used to predict systemic manifestations of TSC. In fact, type I lesions had no systemic association, type II lesions were linked to cutaneous fibrous plaques. Type III showed an association with subependymal giant cell astrocytoma, and type IV showed an association with pulmonary lymphangiomyomatosis.³⁰

The association of retinal findings with the presence of giant cell astrocytomas has been reported, as well as other correlations, such as cognitive impairment, epilepsy and renal angiomyolipomas.¹⁰

The clinical manifestations of TSC are often age-dependent.³² Nonetheless, no association was found between the presence or type of hamartomas and age.^{11,15,23} Thus, if in future studies the correlations between the subtypes of retinal hamartomas and systemic pathological findings are confirmed, OCT may become an indispensable, non-invasive, screening tool for patients with TSC.

OCT would permit predicting possible systemic manifestations, leading to early diagnosis of certain lesions and acting as a prognostic imaging technique. For instance, early diagnosis of renal angiomyolipomas and subependymal astrocytomas has significant management implications.¹⁰

Another OCT potential could be its use as a method to evaluate the efficacy of future systemic treatments. For example, mTOR inhibitors might have a systemic, disease-modifying influence on patients with TSC.³³ Regression of retinal hamartomas would serve as a systemic treatment success marker. The characteristics of this examination may thus have a clear advantage in relation to other imaging methods such as Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography.

Another possible use for this imaging modality is to help to establish the differential diagnosis with other retinal tumors such as retinoblastomas,³⁴ which are the most frequent type of eye tumors in children.³⁵

Finally, OCT could also be used as a monitoring method for patients under vigabatrin therapy. Vigabatrin is regularly used to treat refractory seizures, common in TSC patients and patients undergoing this therapy can present a constriction of their visual field and an optic disc pallor. By longitudinally measuring the retinal nerve fiber layer thickness, OCT can exceed the campimetry and electrophysiology as a faster and easier performed examination.³⁶

A new approach

Fundus autofluorescence, infrared imaging and OCT are widely available in all ophthalmological centers, and once they seem to be more sensitive than fundus observation or photography and easier to perform than angiography, they should always be used in the initial ophthalmologic approach of patients with TSC.

Because it is often a disease detected in young children, which generally have a noncooperative nature, and who may otherwise have neurological limitations, the combination of highly sensitive and quick tests will facilitate the timely and correct referral of these patients.

OCT besides aiding in the diagnosis of retinal lesions, allows a precise non-invasive follow-up. OCT may also have a prognostic value, predicting possible systemic manifestations and allowing their early diagnosis.

The use of new multimodal non-invasive imaging techniques in ophthalmology, highly sensitive for the detection of retinal hamartomas, has allowed an earlier diagnosis, thus promoting a more timely referral of these patients. This is of utmost importance considering that a multidisciplinary approach is fundamental for the diagnosis and orientation of patients with TSC.

References

1. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(2):189-202. doi:10.1016/j.jaad.2007.05.004
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657-668. doi:10.1016/S0140-6736(08)61279-9
3. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243-254. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001
4. Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatr Ann*. 2017;46(4):e166-e171. doi:10.3928/19382359-20170320-01
5. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998;351(9114):1490. doi:10.1016/S0140-6736(05)78872-3
6. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients. *PLoS One*. 2013;8(5). doi:10.1371/journal.pone.0063910
7. esclerose tuberosa.org.pt. esclerose tuberosa.org.pt. ESCLEROSE TUBEROSA EM ANÁLISE. <https://www.esclerose tuberosa.org.pt/article/3>. Accessed January 21, 2018.
8. Au KS, Williams AT, Roach ES, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med*. 2007;9(2):88-100. doi:10.1097/GIM.0b013e31803068c7
9. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, et al. Mutational Analysis in a Cohort of 224 Tuberous Sclerosis Patients Indicates Increased Severity of TSC2, Compared with TSC1, Disease in Multiple Organs. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):64-80. doi:10.1086/316951
10. Aronow ME, Nakagawa JA, Gupta A, Traboulsi EI, Singh AD. Tuberous sclerosis complex: Genotype/phenotype correlation of retinal findings. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1917-1923. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.020
11. Rowley SA, O'Callaghan FJ, Osborne JP. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: A population based study. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(4):420-423. doi:10.1136/bjo.85.4.420
12. Abdolrahimzadeh S, Plateroti AM, Recupero SM, Lambiase A. An update on the ophthalmologic features in the phakomatoses. *J Ophthalmol*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3043026
13. Hodgson N, Kinori M, Goldbaum MH, Robbins SL. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):81-86. doi:10.1111/ceo.12806

14. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, Marr BP. Aggressive retinal astrocytomas in 4 patients with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(6):856-863. doi:10.1001/archophth.123.6.856
15. Mennel S, Meyer CH, Peter S, Schmidt JC, Kroll P. Current treatment modalities for exudative retinal hamartomas secondary to tuberous sclerosis: Review of the literature. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85(2):127-132. doi:10.1111/j.1600-0420.2006.00781.x
16. Warner JE, Lessell S. Cataract in tuberous sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 1997;17(1):33-35.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9093958.
17. Ganekal S, Dorairaj S, Shivashankarappa S, Jhanji V. Bilateral cataracts in tuberous sclerosis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):113-115.
18. Krueger D, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2014;49(4):255-265. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002.Tuberous
19. Tuberosa E. Assunto: palavras-chave: para: contactos: 2018;(Anexo IV):1-33.
20. Bai DY, Wang X, Zhao JY, Li L, Gao J, Wang NL. Comparison of color fundus photography, infrared fundus photography, and optical coherence tomography in detecting retinal hamartoma in patients with tuberous sclerosis complex. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1229-1235. doi:10.4103/0366-6999.181976
21. Shields CL, Say EAT, Fuller T, Arora S, Samara WA, Shields JA. Retinal Astrocytic Hamartoma Arises in Nerve Fiber Layer and Shows “Moth-Eaten” Optically Empty Spaces on Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1809-1816. doi:10.1016/j.ophtha.2016.04.011
22. Zimmer-Galler IE, Robertson DM. Long-term observation of retinal lesions in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(3):318-324. doi:10.1016/S0002-9394(14)71174-2
23. Mennel S, Meyer CH, Eggarter F, Peter S. Autofluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. *Ophthalmologica*. 2005;219(6):350-356. doi:10.1159/000088377
24. Lee C.S., Lee S., Singh A.D. (2014) Retinal Astrocytic Tumors. In: Singh A., Damato B. (eds) *Clinical Ophthalmic Oncology*. Springer, Berlin, HeidelbergNo Title.
25. Xu L, Burke TR, Greenberg JP, Mahajan VB, Tsang SH. Infrared imaging and optical coherence tomography reveal early-stage astrocytic hamartomas not detectable by funduscopy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5). doi:10.1016/j.ajo.2011.10.033
26. Koak N, Saatci AO, Kaynak S, Ergin MH, Ingil GC. Indocyanine green angiography of retinal astrocytomas associated with tuberous sclerosis. *Korean J Ophthalmol*. 2003;17(2):145-148. doi:10.3341/kjo.2003.17.2.145
27. Kropinska E, Mierzejewski A, Kaluzny JJ, Kaluzna L, Nawrot M. [Tuberous

- sclerosis--case report]. *Klin Ocz.* 2000;102(4):271-277.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11291299.
28. Kiratli H, Bilgiç S. Spontaneous regression of retinal astrocytic hamartoma in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2002;133(5):715-716.
doi:10.1016/S0002-9394(01)01429-5
 29. Shields CL, Benevides R, Materin MA, Shields JA. Optical Coherence Tomography of Retinal Astrocytic Hamartoma in 15 Cases. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1553-1557. doi:10.1016/j.ophtha.2006.03.032
 30. Pichi F, Massaro D, Serafino M, et al. RETINAL ASTROCYTIC HAMARTOMA: Optical Coherence Tomography Classification and Correlation With Tuberous Sclerosis Complex. *Retina.* 2015:1-10.
doi:10.1097/IAE.0000000000000829
 31. Veronese C, Pichi F, Guidi SG, Shields CL, Ciardella A. Cystoid changes within astrocytic hamartomas of the retina in tuberous sclerosis. *Retin Cases Br Reports.* 2011;5(2):113-116. doi:10.1097/ICB.0b013e3181c59959
 32. Datta AN, Hahn CD, Sahin M. Clinical presentation and diagnosis of tuberous sclerosis complex in infancy. *J Child Neurol.* 2008;23(3):268-273.
doi:10.1177/0883073807309250
 33. Sadowski K, Kotulska K, Schwartz RA, Józwiak S. Systemic effects of treatment with mTOR inhibitors in tuberous sclerosis complex: A comprehensive review. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(4):586-594. doi:10.1111/jdv.13356
 34. Goel N, Pangtey B, Bhushan G, Raina UK, Ghosh B. Spectral-domain optical coherence tomography of astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. *Int Ophthalmol.* 2012;32(5):491-493. doi:10.1007/s10792-012-9586-5
 35. Yun J, Li Y, Xu C-T, Pan B-R. Epidemiology and Rb1 gene of retinoblastoma. *Int J Ophthalmol.* 2011;4(1):103-109. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2011.01.24
 36. Hébert-Lalonde N, Carmant L, Major P, Roy MS, Lassonde M, Saint-Amour D. Electrophysiological Evidences of Visual Field Alterations in Children Exposed to Vigabatrin Early in Life. *Pediatr Neurol.* 2016;59:47-53.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.03.001

Table 1. Clinical criteria for diagnosis of tuberous sclerosis

Major Features	Minor Features
Hypomelanotic macules (≥ 3 , at least 5 mm diameter) Angiofibromas (≥ 3) or fibrous cephalic plaque Ungual fibromas (≥ 2) Shagreen patch Multiple retinal hamartomas Cortical dysplasias Subependymal nodules Subependymal giant cell astrocytoma Cardiac rhabdomyoma Lymphangiomyomatosis (LAM) Angiomyolipomas (≥ 2)	"Confetti" skin lesions Dental enamel pits (≥ 3) Intraoral fibromas (≥ 2) Retinal achromic patch Multiple renal cysts Nonrenal hamartomas

Definite diagnosis requires two major features or one major with two minor features. Possible diagnosis requires either one major or two minor features.³



Figure 1: Fundus photography montage of a 43 year-old female patient with tuberous sclerosis and multiple retinal hamartomas (white arrows). Notice a larger calcified mulberry-shaped type 2 lesion (A). Multiple type 1 non-calcified translucent lesions are present in both eyes; Smaller type 1 lesions in the right eye are difficult to identify.

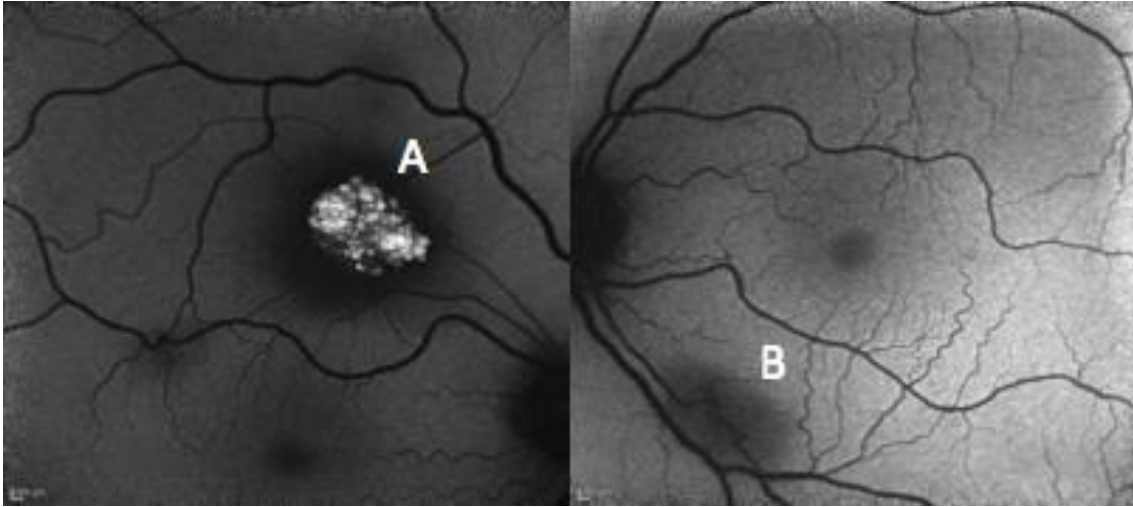


Figure 2: Fundus auto-fluorescence of lesions A and B. The calcified type 2 lesion in the right eye (A) presents hyper auto-fluorescence; The non-calcified type 1 B lesion in the left eye and a smaller lesion in the right eye show hypo-fluorescence.

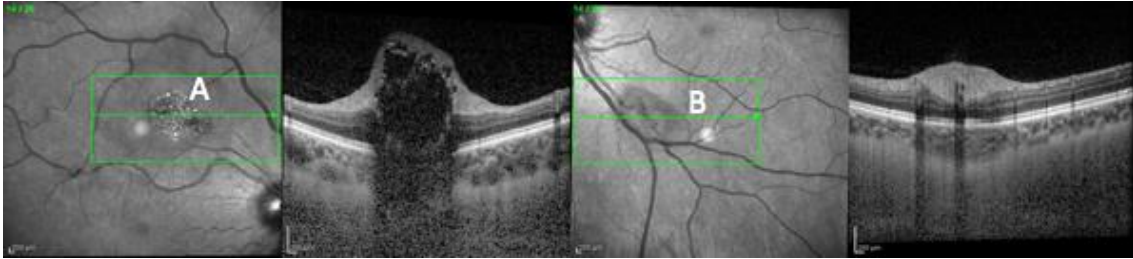


Figure 3: IR imaging and SD OCT- (A) The IR image shows hyperreflective spots SD-OCT scan shows moth-eaten optically empty spaces with disruption of normal retinal anatomy; Hyperreflective dots are evident within the lesion, representing intra-retinal calcification, and optical shadowing is present.

(B) - The IR image presents relative hyporeflectivity. SD-OCT scans through the lesion show a dome shaped thickening of the retinal nerve fiber layer without compression of the inner retina and gradual transition from the surrounding healthy retina.

ANEXO

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afetam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

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

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes externos.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão *online* terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

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

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.