



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Nuno Miguel Duarte de Azevedo
Lyme neuroborreliosis:
a literature review

agosto, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Nuno Miguel Duarte de Azevedo
Lyme neuroborreliosis:
a literature review

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Dr. João Miguel Neves Gonçalves Santos Nuak**

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

agosto, 2015

FMUP

Eu, Nuno Miguel Duarte de Azevedo, abaixo assinado, nº mecanográfico 200907049, 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, 28/08/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Nuno Miguel Duarte de Azevedo

NOME

Nuno Miguel Duarte de Azevedo

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13837838

nunomdaz@gmail.com

918348202

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200907049

08/2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Doenças Infecciosas

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Lyme neuroborreliosis: a literature review

ORIENTADOR

Dr. João Miguel Neves Gonçalves Santos Nuak

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, 28/08/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Nuno Miguel Duarte de Azevedo

À minha mãe, por tudo.

Lyme neuroborreliosis: a literature review

Neuroborreliose de Lyme: revisão de literatura

Nuno Azevedo, licenciado em Ciências Básicas da Saúde e aluno do Mestrado Integrado de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Dr. João Nuak, Serviço de Doenças Infecciosas, Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Morada: Rua da Conceição, 1021, 4465-091 São Mamede de Infesta, Matosinhos

Email: nunomdaz@gmail.com; mimed09126@med.up.pt

Lyme neuroborreliosis: a literature review

Lyme neuroborreliosis: a literature review

ABSTRACT

Introduction: Lyme neuroborreliosis designates the neurological involvement of Lyme disease, a multisystem zoonosis caused by spirochaetes of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, transmitted by *Ixodes* ticks. It has been recognized as an emergent and under-reported infection, being the most prevalent vector-borne infection in the temperate regions of the northern hemisphere. We provide an overall description of the clinical features, current diagnostic methods, treatment options and a brief summary of the ongoing controversy.

Methods: We performed a literature review using PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar. Selection was based on the availability of the full text and relevance to the subject.

Results: Lyme disease has a diverse spectrum of clinical features. Nervous system involvement is usually divided into early and late neuroborreliosis. Diagnosis is based on a combination of history, clinical signs and symptoms, CSF analysis, two-tier serology (ELISA with confirmatory Western blot) and CSF/serum antibody index in Europe. Antibiotic therapy with oral doxycycline is highly successful. Parenteral third generation cephalosporins are generally only necessary for cases with central nervous system involvement.

Discussion: Some patients have residual long-lasting subjective symptoms after treatment. While some controversial views defend that this is due to chronic infection, evidence shows that prolonged antibiotic therapy is ineffective and can be harmful.

Conclusion: Lyme neuroborreliosis is a complex disease that can prove to be a diagnostic challenge. It is clear that standardized diagnoses and clarification of controversy around long-term symptoms are vital to ensure that patients are accurately diagnosed and appropriately treated.

Keywords: 'Lyme disease', 'Lyme neuroborreliosis', '*Borrelia burgdorferi* group'

RESUMO

Introdução: Neuroborreliose de Lyme designa o atingimento neurológico na doença de Lyme, uma zoonose multisistémica causada pelas espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitidas por carraças do género *Ixodes*. Esta infeção é reconhecida como uma doença emergente e subdiagnosticada, sendo atualmente a infeção vetorial mais prevalente nas regiões temperadas do hemisfério norte.

Métodos: Foi realizada uma revisão de literatura usando a PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar. O processo de seleção baseou-se na acessibilidade ao texto completo e na relevância dos artigos para o tema.

Resultados: A doença de Lyme apresenta um conjunto diverso de manifestações clínicas. O atingimento neurológico é tipicamente dividido em neuroborreliose precoce e tardia. O diagnóstico baseia-se numa associação de história clínica, sinais e sintomas, análise do LCR, serologia em 2 passos (ELISA com Western blot confirmatório) e índice de anticorpos na Europa. A antibioterapia com doxiciclina oral é altamente eficaz. Cefalosporinas de terceira geração por via parentérica são geralmente reservadas para casos com atingimento do sistema nervoso central.

Discussão: Alguns doentes apresentam sintomas subjectivos de longa duração após o tratamento. Enquanto algumas perspectivas controversas defendem que isto se deve a uma infeção crónica, a evidência mostra que antibioterapia prolongada é ineficaz e pode ser prejudicial.

Conclusão: A neuroborreliose de Lyme é uma doença complexa. A implementação de métodos de diagnóstico padronizados e o esclarecimento da controvérsia em torno dos sintomas de longa duração são vitais para o correcto diagnóstico e tratamento dos doentes.

INTRODUCTION

The term Lyme neuroborreliosis (LNB) refers to the neurological involvement of Lyme borreliosis, or Lyme disease (LD), a multisystem tick-borne zoonosis.

Lyme disease has been recognized as an emergent and under-reported infection of public health importance¹⁻⁵. Despite efforts to improve surveillance and control, it's currently the most prevalent vector-borne infection in the temperate regions of the northern hemisphere, and its incidence has been on the rise in some countries²⁻⁷.

The pathogens of LD are spirochaetes of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex, which comprises at least 18 genospecies^{4,5}. The three main genospecies are *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*. In North America, *Borrelia burgdorferi sensu stricto* is the main pathogen^{2,5}. In Asia, the main genospecies is *Borrelia garinii*. In Europe, there is a greater variety of genospecies, including *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii*, the two most common, followed by *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and other less important pathogens, such as *B. bavariensis*, *B. spielmanii*, *B. bissetti*, *B. lusitaniae* and *B. valaisiana*^{2,4,7,8}.

Although there are no specific clinical features attributed to each genospecies, *Borrelia garinii* is associated with neurologic manifestations, *Borrelia afzelii* with skin manifestations and *Borrelia burgdorferi sensu stricto* with carditis and arthritis^{2,4-6}.

The vectors of LD are ticks of the genus *Ixodes*, although other ticks may also have a role^{1,2,5}. In the USA, the main vectors are *Ixodes scapularis* in the northeast and upper midwest and *Ixodes pacificus* in the west coast^{2,3,5,6}. In Asia, *Ixodes persulcatus* is predominant^{2,5}. The main vector in Europe is *Ixodes ricinus*^{1-3,5,6} (figure 1).

Insert Figure 1 here

Their life cycle usually lasts 2 to 6 years and comprises four stages, egg, larva, nymph and adult (figure 2)^{2,9}. Ticks take a blood meal per stage to moult to the next¹⁰. The spirochaete is maintained in high levels in populations of rodents and birds^{3,11}. When a larval tick takes a blood meal from an infected host, *Borrelia* remain in its midgut and may be transmitted through injection of saliva during another blood meal later in the cycle^{3,5}. Humans are incidental dead-end hosts, usually infected by nymphs during warm weather, due to their larger numbers and more inconspicuous size, but may also be infected by adult ticks^{3,5,10-12}. These ticks may also carry other pathogens, such as *Babesia* and *Anaplasma phagocytophilum*^{5,11,13}.

Insert Figure 2 here

The fact that LD may mimic or overlap other diseases plus the non-specific nature of its clinical manifestations, particularly those of LNB, present a diagnostic challenge for which consensual case definitions are required^{6,14}.

In this review, we describe the clinical features, current diagnostic methods, treatment options and a brief summary of the ongoing controversy.

METHODS

We conducted a search of medical literature using PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar, identifying articles written in English or Portuguese, from 2003 onwards, with the search terms “Lyme neuroborreliosis”, “Lyme disease”, “*Borrelia burgdorferi*”, cross-referenced with “neuropathy”, “facial palsy”, “encephalopathy”, “meningitis”, “diagnosis”, “treatment” and others. A total of 315 abstracts were found.

The selection process was based on the availability of the full text and our judgement of the relevance to the subject. The bibliographies of the selected articles were also used to perform a recursive search of related articles.

We used the citation manager EndNote x7 for the selection and full text review of the articles included.

PATHOGENESIS OF LNB

Most evidence suggests that the pathogenesis of LNB is due to central nervous system (CNS) and peripheral nervous system (PNS) invasion by *Borrelia burgdorferi sensu lato*, although a neurotoxic-metabolic mechanism cannot be excluded^{11,15}. Other probable mechanisms of neurologic injury include vasculitis, cytotoxicity and autoimmune reaction via molecular mimicry^{11,15}.

The spirochaetes disseminate from the skin to the nervous system and other tissues through the blood stream and lymphatics^{5,6,16}. *Borrelia garinii*, the most neuroinvasive of the three main genospecies, may also migrate along the peripheral nerves to the nerve roots, which would be consistent with the greater frequency of radiculitis in European LNB^{5,16}.

Borrelia burgdorferi sensu lato have several mechanisms of immune evasion, namely complement inhibitors, particularly effective against murine complement^{11,17}. This allows them to persist in their reservoirs in the wild, since the immune responses of those hosts are

ineffective¹¹. However, in human and non-human primates, the immune response is much more intense and effective, with unhindered complement and antibody activity¹¹. An exception is *Borrelia garinii* which is able to express several complement factor H-binding immunoevasins^{11,17}.

The spirochaete causes inflammation primarily in the subarachnoid space and perineural tissue, with B cells and plasmocytes being the predominant cells and with increased levels of IgG, IgM, C1q and several cytokines, such as IL-6, IL-8 and CCL2^{5,11,16,18}. Inflammation is rarely found in CNS parenchyma, consistent with the frequency of CNS manifestations^{11,16,18}.

In European LNB, the inflammatory response is typically more intense than in North American LNB, likely due to antigenic expression differences between the causative genospecies¹⁶.

CLINICAL FEATURES

Lyme disease is a multisystem infection with a diverse spectrum of clinical features^{2,4,5,7,12}. It's frequently subclinical and self-limited⁵⁻⁷. Similarly to syphilis, another spirochaetal infection, LD occurs in three well-recognized clinical stages, with different manifestations at each stage and periods of exacerbation and remission, if untreated^{6,12,15}. Moreover, there are substantial clinical differences between infection in North America and Europe (table 1), due to the genetic differences between the causative strains of *Borrelia*^{5,7,11,14}.

Insert Table 1 here

Localized infection (stage I)

Localized infection usually occurs 1 to 3 weeks after the tick bite^{2,3,5,7,12}. It's characterized by erythema migrans (EM), an expanding red or bluish-red rash, typically greater than 5 cm in diameter (mean diameter of 10 to 16 cm), spreading centrifugally from the site of inoculation, that may or may not develop central clearing and is occasionally raised and itchy^{2,5,9,11,12}. EM is caused by the movement of the spirochaetes through the skin¹¹. It may be confused with similar conditions, such as insect-bite hypersensitivity reaction, bacterial cellulitis, erysipelas, erythema multiforme, contact dermatitis, urticaria, tinea, nummular eczema, parvovirus B19 infection in children and, in southern USA, southern tick-associated rash illness (STARI)^{2,5,7}. However, the prolonged expansion of the lesion is unique to EM¹⁹. EM is pathognomonic of LD, and is present in 50% of adults and 90% of children, making it an

important but nonessential sign¹². Compared to the infection in North America, in Europe EM usually has a more indolent course, particularly with *Borrelia afzelii*, and is more likely to have central clearing, acquiring the appearance of a “target-like” or “bull’s eye” rash¹².

Nonspecific symptoms, including malaise, fever, headache, myalgias and arthralgias may also occur in association with EM, typically without gastrointestinal and upper respiratory symptoms, suggesting the initial dissemination of the spirochaetes^{2,3,5,12,14,20}.

Early disseminated infection (stage II)

The infection may progress to an early disseminated disease, a few weeks to a few months after stage I^{7,11,12,21}. It’s during this stage that early LNB develops, defined as neurological signs and symptoms lasting for less than 6 months^{5,9,21}.

Early LNB in Europe usually presents as PNS and meningeal manifestations, mainly painful radiculoneuritis, known as Bannwarth’s syndrome (also known as Garin-Bujadoux-Bannwarth syndrome), that may be accompanied by a lymphocytic meningitis^{5,7,9,11,21}. Bannwarth’s syndrome is characterized by a variable, chronic, radicular pain that commonly intensifies at night, occurring in 86% of the patients, and neuritis with associated paresis, in 61% of the patients²¹. The cranial nerves are usually affected, particularly the facial nerve and less often the abducens and oculomotor nerves^{7,21}. Rarely, vestibulocochlear involvement may happen, with vertigo and hearing loss as presentation^{12,22}. Other peripheral nerves may be affected in a minority of patients (5-10%), presenting as mononeuritis multiplex or plexus neuritis^{5,11,21}.

Occasionally, European LNB may be associated with borrelial lymphocytoma, a small painless bluish-red solitary nodule or plaque in areas of inoculation or areas of low temperature, where disseminated *Borrelia* prefer to linger, such as the ear lobe and scrotum (mainly in children) and nipple (mainly in adults)^{2,5,7,9,12}. Although the lymphocytoma is usually regarded as a feature of stages II and III, it may develop earlier¹².

In contrast, painful radiculitis is uncommon in North America, where early LNB almost always presents as lymphocytic meningitis with or without facial palsy¹¹. Cranial neuritis most of the times involves the facial nerve, and the resulting peripheral facial palsy may be bilateral in 25% of these cases^{5,14}. Early North American LNB can be associated with multiple erythema migrans resultant of dissemination, usually smaller and more atypical¹². Moreover, it may also be associated with a migratory arthritis that eventually localizes in the knee^{5,9}. Rarely, Lyme carditis may be present, mainly in the form of conduction disturbances and atrioventricular blocks^{2,5,9,12}.

Central nervous system involvement is rare in early LNB, presenting as myelitis, encephalitis and even stroke-like manifestations caused by cerebral vasculitis^{7,21,23-25}. Ocular manifestations are also rare but have been reported.^{2,5,7,9,26,27}

The main differential diagnoses to consider are viral meningitis, other causes of facial palsy, mechanical radiculopathy and multiple sclerosis (MS), either as primary progressive MS or as the first episode of relapsing-remitting MS^{2,11}.

Late persistent infection (stage III)

Longstanding untreated infection may reach the third stage, also called chronic Lyme disease^{14,27,28}. Late LNB amounts for less than 5% of all LNB cases and lasts between 6 months and several years²¹. It consists of PNS manifestations, most frequently axonal polyneuropathy, but also mononeuropathy and radiculopathy^{12,21}. European late LNB is associated with the typical dermatological feature of stage III infection, acrodermatitis chronica atrophicans (ACA), most often associated with *Borrelia afzelii* infection^{5,7,9,12}. ACA is characterized by long-lasting, edematous red or bluish-red lesions, typically located on the extensor sites of extremities, which eventually progress into atrophic lesions.^{2,5,7,12} It may be confused with vascular insufficiency, acrocyanosis, rheumatoid nodules, scleroderma lesions and erythema nodosum^{2,7}. ACA is virtually never found in North American LNB^{5,7,11,12,21}.

Central nervous system manifestations in late LNB include cerebral vasculitis, progressive encephalomyelitis with cognitive impairment, extrapyramidal symptoms, tetraspastic syndrome, spastic gait and disturbed micturition^{7,21,27}.

Pediatric LNB

In children, LNB has a higher incidence than in adults, particularly in Europe^{5,7,9,11}. The clinical manifestations of pediatric LNB differ from those seen in adults, with a higher frequency of facial palsy, with a prevalence ranging from 55% to 74%, and lymphocytic meningitis, in 27% of the cases^{2,6,7,21}. In children, facial palsy is predominantly unilateral⁵. LNB is the most common known etiology of facial nerve palsy in children in some endemic areas of the USA and Europe⁵. LNB meningitis may be quite insidious, with slight meningeal signs and nonspecific signs and symptoms such as headache, intermittent low-grade fever, fatigue, loss of appetite and weight loss^{5,21}. Rarely, children with meningitis may present a pseudotumor cerebri-like picture, with raised intracranial pressure, papilledema and vision obscuration, that requires rapid treatment^{5,14}.

DIAGNOSIS

Ideally, the demonstration of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in the cerebrospinal fluid (CSF) would make the diagnosis of LNB^{7,11}. However, because the spirochaete is mainly a tissue-based pathogen, and is only transiently present in the CSF and blood, CSF culture is difficult, slow (up to 12 weeks) and its yield in patients with LNB is less than 17%^{5,11}. Even polymerase chain reaction (PCR) is impractical in clinical practice, since its diagnostic sensitivity in CSF is 10-40% for early LNB and extremely low for late LNB^{5,11,14,21,29}. In blood, its sensitivity is also very low^{21,29}. Moreover, PCR fails to establish if the infection is active or not^{5,7}. Thus, the diagnosis must be based on a combination of history, clinical signs and symptoms, CSF analysis and antibody studies of CSF and serum^{11,14,15,21}.

For the diagnosis of LNB to be considered, risk of exposure to tick bites is a critical factor, requiring the clinician to obtain a travel and outdoor activity history from the patient^{7,11}. History of a recognized tick bite is not essential because many tick bites go unnoticed^{7,11}. Even though summer and autumn are the seasons with the highest incidence of LD, season is an unreliable factor in ruling out LNB^{5,30}.

Erythema migrans, as a diagnostic hallmark of the disease, should be actively investigated, since it is commonly recalled by patients¹¹ weeks to months before the nervous system manifestations occur. This is particularly important in North America, where erythema migrans usually precedes LNB, but less so in Europe, where many cases of LNB occur without a preceding erythema migrans¹¹. If EM is visually detected, no laboratory confirmation is required and the patient should be appropriately treated^{5,13,14}.

In regard to laboratory studies, the analysis of CSF is important to demonstrate the typical, though non-specific, lymphocytic pleocytosis (typically up to 1000 leucocytes/mm³)^{2,7,21}. Elevated CSF protein levels are also found in a substantial number of patients²¹. CSF glucose concentration is mostly normal². Rarely, the cell count may be normal, particularly in a very early stage, in immunosuppressed patients and possibly rare cases of LNB caused by *Borrelia afzelii*^{21,31}.

Serology, by detection of *Borrelia*-specific antibodies in the serum, remains the most important diagnostic measure⁷. The usual process involves a fast, inexpensive and highly sensitive initial screening test, usually an IgG- and IgM-differentiating enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a western blot as a confirmatory assay for sera that were positive in ELISA. This two-step approach improves the diagnostic specificity^{5,7,11,21}. Recently, research on one-step tests such as ELISA using the C6 peptide, an antigen that appears to be common to multiple *Borrelia* strains, show comparable sensitivity with only a minimal loss of

specificity^{5,7,14,21,32}. Serologic testing has several inherent limitations that must be appreciated. On the one hand, it is unhelpful in early Lyme disease and early LNB, requiring 3 to 6 weeks after initial infection to have an appropriate antibody response^{5,14}. Seroconversion may also be absent because of early antibiotic treatment^{5,7}. On the other hand, seropositivity will typically persist for months or even years, so serology is not a reliable marker of treatment efficacy^{5,7,14,21}.

Although serologic testing is relatively straightforward in North American patients, the heterogeneity of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains in Europe makes it less reliable and more challenging¹¹. Because of this, the CSF/serum antibody index is usually used to aid the diagnosis of European LNB^{5,11}. The *Borrelia*-specific antibody titres are measured in the CSF and in the serum, and the index is calculated; an index above 1 proves intrathecal production of the antibodies^{7,11,21}. The sensitivity of the antibody index ranges from 80% in LNB of short duration to 100% in LNB of longer duration, and its specificity is 63%^{21,33}. Elevated CSF antibody levels can persist even after adequate antibiotic therapy^{5,7}. The antibody index is not commonly used in North American LNB¹¹.

Considering the diagnostic challenge of LNB, the guidelines published by the European Federation of Neurological Societies (EFNS)²¹ propose that a combination of clinical criteria and laboratory findings is necessary, and recommend the investigation of CSF/serum pair for *Borrelia*-specific antibodies, intrathecal antibody production and signs of CSF inflammation. They distinguish between definite and possible LNB. Cases of definite LNB have to fulfill the following three criteria: 1) neurological symptoms suggestive of LNB without other obvious reasons; 2) CSF pleocytosis; and 3) intrathecal production of *Borrelia*-specific antibodies. For possible LNB, only two of the three criteria have to be fulfilled; if criterion 3) is lacking, *Borrelia*-specific antibodies have to be detectable in serum after 6 weeks. Specifically for late LNB with polyneuropathy, the definite diagnosis is made when there is peripheral neuropathy, clinical diagnosis of ACA and *Borrelia*-specific antibodies in the serum.

Taking in account the predominant B cell response to this infection, there has been particular interest in measuring the B cell-attracting chemokine CXCL13, which has been shown to be reliably increased in the CSF of patients with LNB^{11,14,16,34}. Although it might become a sensitive marker for active infection and a tool for control of therapy, due to the deficient evidence and its undetermined specificity, guidelines do not recommend its use^{14,21}.

Several other tests, such as microscope-based assays, antigen detection assays, detection of circulating immune complexes, the lymphocyte transformation test, the CD57+/CD3- lymphocyte subpopulation typing and examination for cyst formation, are not recommended for diagnosis due to lacking evidence^{7,21,35,36}.

Since there are no imaging findings specific for LNB, the utility of imaging studies is limited, except to rule out other neurological processes^{11,15}.

TREATMENT

The infection can be subclinical and self-limited, but all symptomatic cases should be treated^{6,11}. LD is highly treatable due to the sensitivity of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex to readily available antibiotics, demonstrated in vitro and in vivo^{13,21,37,38}. These include tetracyclines, most penicillin derivatives, many second-generation and third-generation cephalosporins and, to a lesser extent, macrolides. The antibiotic therapy not only hastens the resolution of symptoms but also prevents the development of other manifestations and progression to later stages^{5,11}.

The main determinants for the treatment of LNB are its clinical manifestations and stage^{14,19}, on which the clinical guidelines recommendations are based (Table 2).

Insert Table 2 here

For early localized LD (typically EM) in adults, oral doxycycline (2x 100g/day) is recommended, with the alternatives of amoxicillin (3x 500mg/day) or cefuroxime axetil (2x 500mg/day), for 14 days^{13,19}. Macrolides are less effective and should be reserved for patients intolerant of the first-line options¹³. For children, the recommended antibiotics are amoxicillin (50 mg/kg/day in 3 divided doses), cefuroxime axetil (30 mg/kg/day in 2 divided doses) or, for children 8 years or older, doxycycline (4 mg/kg/day in 2 divided doses)¹³.

For LNB, although parenteral ceftriaxone, cefotaxime and penicillin are effective in most stages, European studies have shown that oral doxycycline is equally effective, even when there are CNS manifestations (encephalitis, myelitis, vasculitis), although its effectiveness in North American LNB requires further investigation^{13,14,37,39-41}. The advantages of doxycycline are its good CSF penetration, oral route of administration, its cost-effectiveness and its efficacy in human granulocytic anaplasmosis (HGA), a possible co-infection of Lyme disease caused by *Anaplasma phagocytophilum*^{13,21}. Doxycycline is, however, relatively contraindicated during pregnancy or lactation and in children younger than 8 years (9 or 12 in some countries). In LNB with CNS manifestations, there is still hesitancy in using oral doxycycline and guidelines still recommend parenteral ceftriaxone^{13,21}. More studies are warranted to improve evidence, particularly in late LNB.

Antimicrobial therapy is highly successful, with most patients showing complete recovery of symptoms within a few weeks to months^{11,21}. In rare cases, recovery may be slower or incomplete when the diagnosis of LNB is late in the course of the disease and severe tissue damage had occurred prior to treatment⁵⁻⁷. Relapses and treatment failures, defined as a loss of significant improvement, are rare and may require additional therapy with an alternative antibiotic^{11,21}.

Even though LNB causes intense inflammation, there is lacking evidence to support the use of corticosteroids²¹. Corticotherapy may interfere with immune-mediated mechanisms of spirochaete clearance and can delay seroconversion during infection¹¹. Thus, increased caution is needed when considering corticotherapy for idiopathic facial palsies if there's a possibility of it being a manifestation of LNB¹¹.

POST-LYME DISEASE SYNDROME

The longer-aspects of LD are the largest source of controversy in the subject⁶. A minority of patients have residual subjective symptoms, such as fatigue, neurocognitive symptoms and musculoskeletal pain, which persist for months or years after adequate treatment of LNB^{3,5-7,21}. This condition is often termed Post-Lyme disease syndrome (PLDS)^{5,14,21}. It resembles a chronic fatigue syndrome, which is a common sequelae of several infections, although its etiology is unclear^{5,6,14,42}. Opposing views suggest that these symptoms are instead due to undiagnosed chronic LD and recommend prolonged antibiotic treatment⁶. However, substantial evidence shows that there is no indication of chronic infection and that these extended courses of antibiotics are ineffective and are potentially harmful^{13,14,21,43-46}. Clinical guidelines do not recommend antibiotic therapy in PLDS, and treatment should be symptomatic^{2,13,21}.

PREVENTION

The best preventive measure is the avoidance of grasslands and forests with high tick burden, namely areas with large field mice, bird and deer populations^{11,13,19}. Other effective means include the use of tick repellants, such as diethyltoluamide (DEET), wearing long protective clothing with light colours, performing frequent body checks for ticks and bathing within two hours of being outdoors in an endemic area^{13,19,47,48}.

In case of a tick bite, the tick should be removed with fine-tipped forceps within 24 hours of attachment to reduce the risk of LD^{19,48,49}. In endemic areas of the US with high local infection of ticks, if the tick was engorged or suspected to have been attached for 36 hours or

longer, prophylaxis with single dose doxycycline (200 mg for adults and 4 mg per kg for children older than 8 years) is recommended when administered within 72 hours of tick removal^{5,13,19,48}. In Europe, prophylaxis of a tick bite is generally not recommended⁵. Individuals in endemic areas who have had a tick removed, including those who have received prophylaxis, should be monitored for up to 30 days for signs that suggest Lyme disease, particularly EM¹³.

Despite the failure of the human vaccine available between 1998 and 2002, consisting of recombinant *Borrelia* surface-antigen OspA, future research may lead to the development of an effective and safe vaccine, based on other antigens, such as OspC, and possibly containing antigens of both the pathogen and the vector^{6,50,51}.

CONCLUSION

Lyme borreliosis is a complex disease. The annual number of LD cases is increasing in many areas, but continues to be under-reported. It remains a diagnostic challenge, particularly LNB with its lack of a distinctive clinical presentation. It is clear that standardized diagnoses and clarification of controversy around long-term symptoms are vital to ensure that patients are accurately diagnosed and appropriately treated.

REFERENCES

1. Lledo L, Gegundez MI, Gimenez-Pardo C, et al. A seventeen-year epidemiological surveillance study of *Borrelia burgdorferi* infections in two provinces of northern Spain. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:1661-72.
2. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet* 2012;379:461-73.
3. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *Journal of Clinical Investigation* 2004;113:1093-101.
4. Rizzoli A HH, Carpi G, Vourc'h GI, Neteler M, Rosà R. Lyme borreliosis in Europe. *Euro Surveill* 2011;16(27):pii=19906.
5. Borchers AT, Keen CL, Huntley AC, Gershwin ME. Lyme disease: A rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *Journal of Autoimmunity* 2015;57:82-115.
6. Dubrey SW, Bhatia A, Woodham S, Rakowicz W. Lyme disease in the United Kingdom. *Postgrad Med J* 2014;90:33-42.
7. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17:69-79.
8. Lopes de Carvalho I, Nuncio MS. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis at the Portuguese National Institute of Health (1990-2004). *Euro Surveill* 2006;11:257-60.
9. European Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB). (Accessed July, 2015, at [http://www.eucalb.com/.](http://www.eucalb.com/))
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (Accessed July, 2015, at [http://ecdc.europa.eu/.](http://ecdc.europa.eu/))
11. Pachner AR, Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *The Lancet Neurology* 2007;6:544-52.
12. Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease: Part I. Advances and perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64:619-36.
13. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089-134.
14. Halperin JJ. Nervous System Lyme Disease. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:7.
15. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1079-87.
16. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiology of Disease* 2010;37:534-41.
17. Zipfel PF, Hallström T, Riesbeck K. Human complement control and complement evasion by pathogenic microbes – Tipping the balance. *Molec Immun* 2013;56:152-60.
18. Ramesh G, Didier PJ, England JD, et al. Inflammation in the Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis. *Am J Pathol* 2015;185:1344-60.
19. Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, Gilliam BL. Diagnosis and management of Lyme disease. *American family physician* 2012;85:1086-93.
20. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003;28:133-43.
21. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010;17:8-16, e1-4.
22. Espiney Amaro C, Montalvao P, Huins C, Saraiva J. Lyme disease: sudden hearing loss as the sole presentation. *J Laryngol Otol* 2015;129:183-6.
23. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, et al. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis - a review. *Scand J Infect Dis* 2015;47:1-6.

24. Wittwer B, Pelletier S, Ducrocq X, Maillard L, Mione G, Richard S. Cerebrovascular Events in Lyme Neuroborreliosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2015;24:1671-8.
25. Garkowski A, Zajkowska J, Moniuszko A, Czupryna P, Pancewicz S. Infectious causes of stroke. *Lancet Infect Dis* 2015;15:632-.
26. Mora P, Carta A. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *International journal of medical sciences* 2009;6:124-5.
27. Ljøstad U, Mygland A. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013:38-47.
28. Halperin JJ, Baker P, Wormser GP. Common misconceptions about Lyme disease. *Am J Med* 2013;126:264 e1-7.
29. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:3375-9.
30. Petersen BB, Møller JK, Vilholm OJ. Season is an unreliable predictor of Lyme neuroborreliosis. *Danish medical journal* 2015;62.
31. Strle F, Ruzic-Sabljić E, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Maraspin V. Comparison of findings for patients with *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* isolated from cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2006;43:704-10.
32. van Burgel ND, Brandenburg A, Gerritsen HJ, Kroes ACM, van Dam AP. High sensitivity and specificity of the C6-peptide ELISA on cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis patients. *Clinical Microbiology and Infection* 2011;17:1495-500.
33. Ljøstad U, Skarpaas T, Mygland Å. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *European Journal of Neurology* 2007;14:873-6.
34. Rupprecht TA, Pfister HW, Angele B, Kastenbauer S, Wilske B, Koedel U. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis. *Neurology* 2005;65:448-50.
35. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2009;16:1249-50.
36. Marques AR, Hornung RL, Dally L, Philipp MT. Detection of immune complexes is not independent of detection of antibodies in Lyme disease patients and does not confirm active infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2005;12:1036-40.
37. Ljøstad U, Skogvoll E, Eikeland R, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2008;7:690-5.
38. Hunfeld KP, Ruzic-Sabljić E, Norris DE, Kraiczky P, Strle F. In vitro susceptibility testing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates cultured from patients with erythema migrans before and after antimicrobial chemotherapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49.
39. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2014;21:1162-7.
40. Borg R, Dotevall L, Hagberg L, et al. Intravenous ceftriaxone compared with oral doxycycline for the treatment of Lyme neuroborreliosis. *Scand J Infect Dis* 2005;37:449-54.
41. Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzic-Sabljić E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:696-701.
42. Crowder LA, Yedlin VA, Weinstein ER, Kortte KB, Aucott JN. Lyme disease and post-treatment Lyme disease syndrome: the neglected disease in our own backyard. *Public Health* 2014;128:784-91.

43. Halperin JJ. Lyme disease: neurology, neurobiology, and behavior. *Clin Infect Dis* 2014;58:1267-72.
44. Klemperer MS, Hu LT, Evans J, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *The New England journal of medicine* 2001;345:85-92.
45. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology* 2003;60:1916-22.
46. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology* 2003;60:1923-30.
47. Connally NP, Durante AJ, Yousey-Hindes KM, Meek JI, Nelson RS, Heimer R. Peridomestic Lyme disease prevention: results of a population-based case-control study. *American journal of preventive medicine* 2009;37:201-6.
48. Bhate C, Schwartz RA. Lyme disease: Part II. Management and prevention. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64:639-53.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease: tick removal. (Accessed July, 2015, at <http://www.cdc.gov/lyme/removal/index.html>.)
50. Embers ME, Narasimhan S. Vaccination against Lyme disease: past, present and future. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2013;3.
51. Earnhart CG, Marconi RT. An octavalent Lyme disease vaccine induces antibodies that recognize all incorporated OspC type-specific sequences. *Human vaccines* 2007;3:281-9.

SUBTITLES

FIGURE 1. Current known distribution of the *Ixodes ricinus* tick in Europe at regional administrative level (NUTS3). Reproduced with permission from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)¹⁰.

FIGURE 2. Infectious cycle of the three main *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies in Europe. The relative involvement of the different vertebrate reservoirs for each genospecies is represented by the size of the small coloured circles. The red cross represents a non-reservoir host. Reproduced with permission from the European Concerted Action on Lyme Borreliosis (ECALB)⁹.

TABLE 1. Differences between European LNB and North American LNB.^{11,15}

TABLE 2. Treatment recommendations for Lyme neuroborreliosis.^{2,9,13,14,21,27}

FIGURE 1. Current known distribution of the *Ixodes ricinus* tick in Europe at regional administrative level (NUTS3).

Reproduced with permission from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)¹⁰.

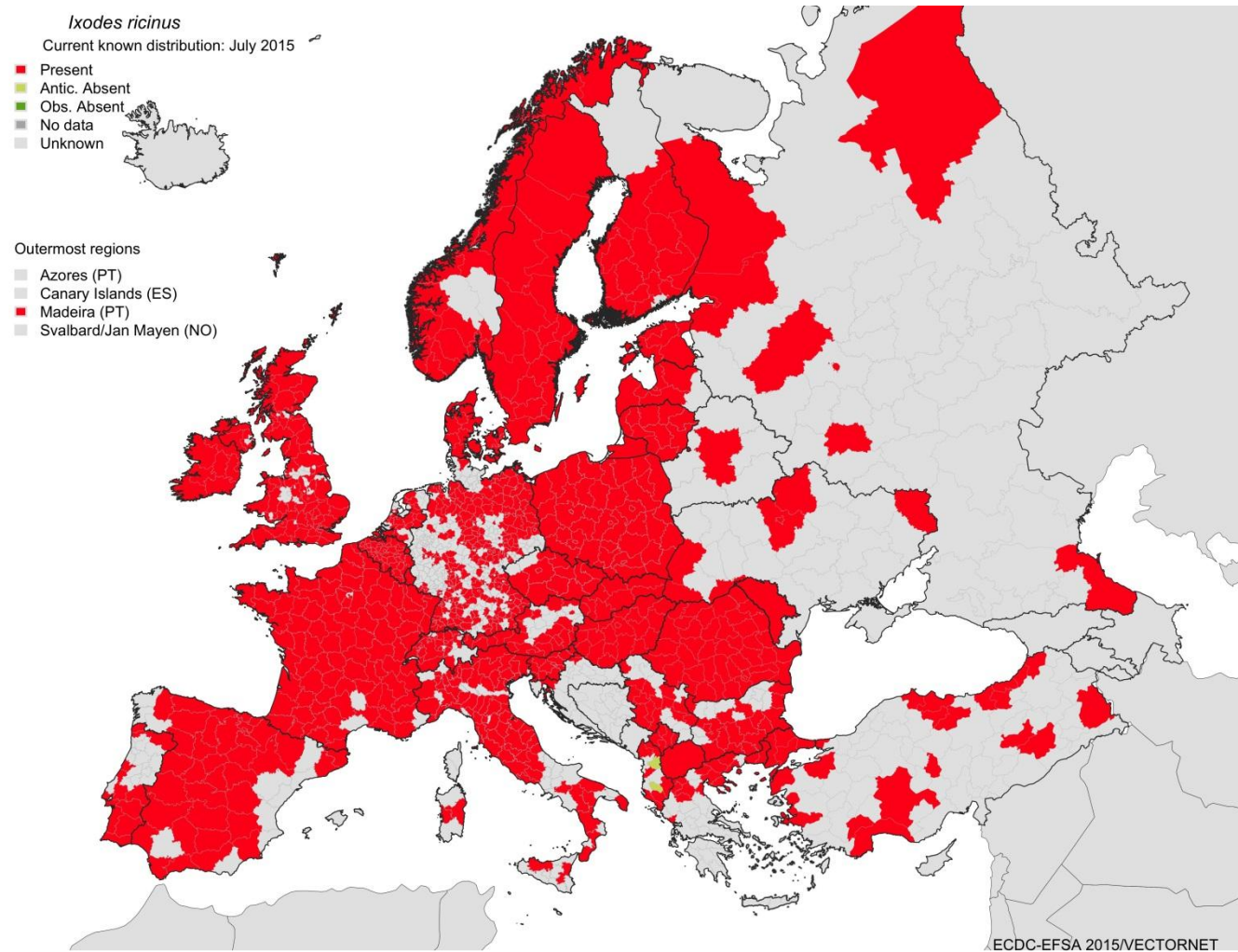


FIGURE 2. Infectious cycle of the three main *Borrelia burgdorferi sensu lato* genospecies in Europe. The relative involvement of the different vertebrate reservoirs for each genospecies is represented by the size of the small coloured circles. The red cross represents a non-reservoir host. Reproduced with permission from the European Concerted Action on Lyme Borreliosis (ECALB)⁹.

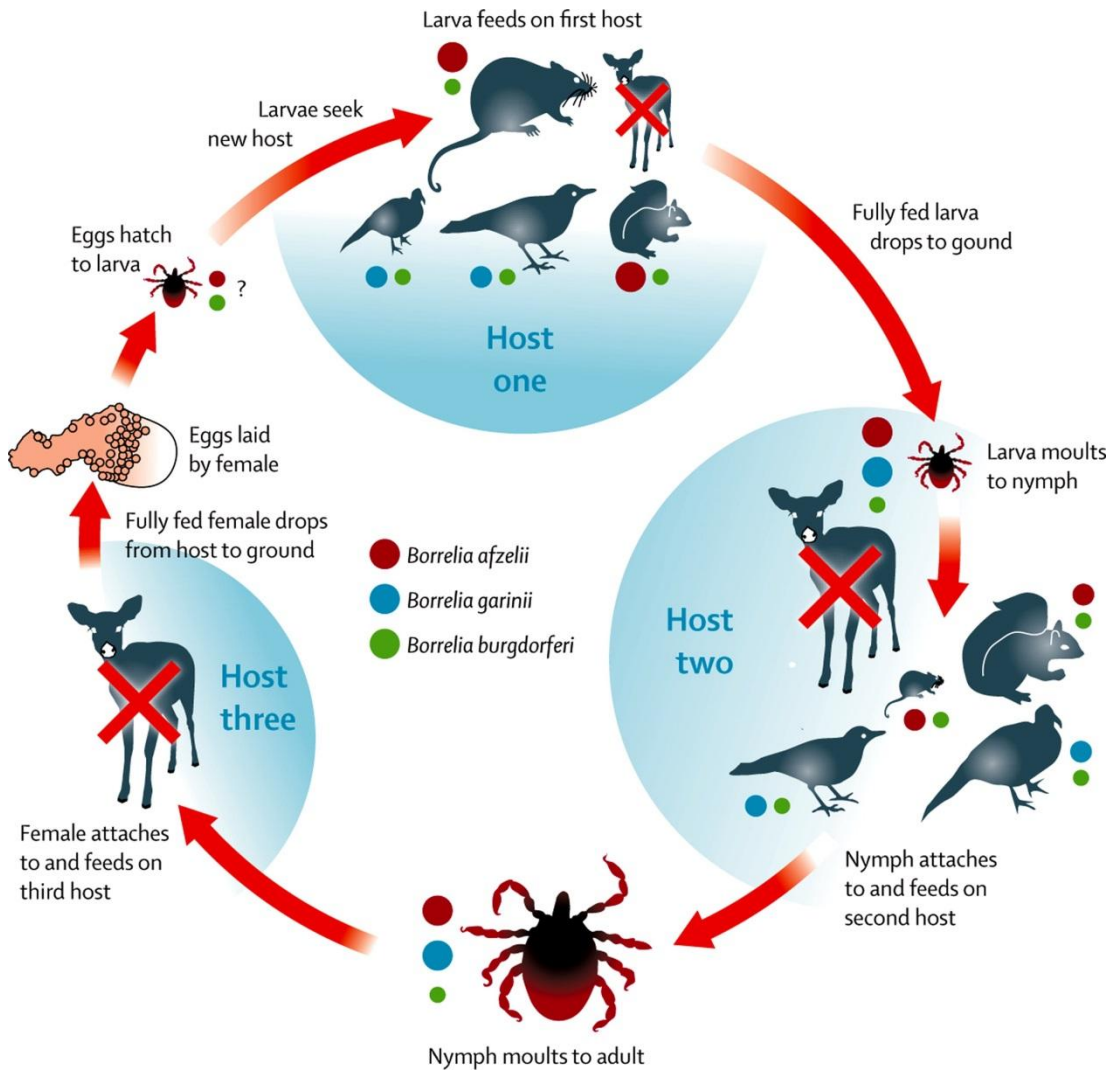


TABLE 1. Differences between European LNB and North American LNB.^{11,15}

Features	Location	
	European LNB	North American LNB
<i>Borrelia</i> genospecies	<i>B. garinii</i> > <i>B. afzelii</i>	<i>B. burgdorferi sensu stricto</i>
Percentage of LNB in all LD cases	>35%	<10%
Painful radiculitis	>50%	<10%
'Aseptic' meningitis at presentation	Minority	Majority
Cranial nerve involvement	VII, but also others	VII, very rarely others
Chronic encephalomyeloradiculitis	<3% of LNB cases	<0.1% of LNB cases
Multiple erythema migrans lesions	Uncommon	Common
Association with other skin manifestations	BL and ACA are not rare	Never
Association with Lyme arthritis	Almost never	Common
Association with Lyme carditis	Very rare	Less rare
Intrathecal antibody production	Common (>50%)	Minority of cases

LNB = Lyme neuroborreliosis; LD = Lyme disease; BL = borrelial lymphocytoma; ACA = acrodermatitis chronica atrophicans.

TABLE 2. Treatment recommendations for Lyme neuroborreliosis.^{2,9,13,14,21,27}

Clinical symptoms	Drug	Dose		Duration
		Adult	Children*	
<u>Early neuroborreliosis confined to the PNS and meninges</u> (meningitis, cranial neuropathy, radiculopathy, peripheral neuropathy)	Doxycycline†, oral <i>or</i>	2x 100-200mg	2x 2-4mg/kg/day	14 days (10-28)
	Ceftriaxone‡§, IV <i>or</i>	2 g/day	50-75 mg/kg/day	14 days (10-28)
	Penicillin G¶#, IV	18-24 MiU/day	0.2-0.4 MiU/kg/day	14 days (10-28)
<u>Early neuroborreliosis with CNS manifestations</u> (encephalitis, myelitis, vasculitis)	Ceftriaxone‡§, IV <i>or</i>	2 g/day	50-75 mg/kg/day	14 days (10-28)
	Penicillin G¶#, IV	18-24 MiU/day	0.2-0.4 MiU/kg/day	14 days (10-28)
<u>Late/chronic neuroborreliosis with PNS manifestations and ACA</u>	Doxycycline†, oral <i>or</i>	2x 100-200mg		21 days (21-28)
	Ceftriaxone‡§, IV	2 g/day		21 days (14-28)
<u>Late/chronic neuroborreliosis with CNS manifestations</u>	Ceftriaxone‡§, IV	2 g/day		21 days (14-28)

* Pediatric weight-based doses should never exceed the recommended adult dose.

† Doxycycline is contraindicated in children younger than 8 years (9 or 12 years in some countries) and in pregnant or breastfeeding women.

‡ The use of ceftriaxone is contraindicated in late pregnancy.

§ Other third-generation cephalosporins are also effective (e.g. cefotaxime).

¶ In patients with impaired renal function, the dosage should be reduced.

The dose of penicillin G should be divided to be administered every 4h.

PNS = peripheral nervous system; CNS = central nervous system; IV = intravenous; MiU = million units; ACA = acrodermatitis chronica atrophicans.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. João Nuak, pela afabilidade, compreensão e disponibilidade que sempre mostrou durante a concretização deste trabalho.

A todos os professores da FMUP e tutores dos hospitais associados que se destacaram pela sua dedicação e entusiasmo na minha formação ao longo do curso.

À minha mãe, que sempre me apoiou incondicionalmente, e a quem devo tudo.

Aos meus amigos e colegas que me acompanharam e enriqueceram todo o percurso académico.

Anexos

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2015, 26 Janeiro 2015

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 afectam 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, em

2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.atamedicaportuguesa.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
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 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 mandatório 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 exteriores.

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 sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

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>.