

**U.** PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2018/2019

Frederico Miguel Pereira Costa

Hypomania and Mania after Deep Brain Stimulation

Hipomania e Mania após Estimulação Cerebral Profunda

março, 2019

FMUP

**U.**PORTO

**FMUP** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Frederico Miguel Pereira Costa

Hypomania and Mania after Deep Brain Stimulation

Hipomania e Mania após Estimulação Cerebral Profunda

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Neurociências clínicas e saúde mental**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Doutora Maria Celeste de Sousa Silveira**

**E sob a Coorientação de:**

**Doutor Rui Manuel Cardoso Vaz**

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

**Acta Médica Portuguesa**

março, 2019

**FMUP**

Eu, Frederico Miguel Pereira Costa, abaixo assinado, nº mecanográfico 201201223, 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, 15/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Frederico Miguel Pereira Costa

NOME

Frederico Miguel Pereira Costa

NÚMERO DE ESTUDANTE

201201223

E-MAIL

fredericompcosta@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Neurociências Clínicas e Saúde Mental

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Hipomania e Mania após Estimulação Cerebral Profunda

Hypomania and Mania after Deep Brain Stimulation

ORIENTADOR

Maria Celeste de Sousa Silveira

COORIENTADOR (se aplicável)

Professor doutor Rui Manuel Cardoso Vaz

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (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 DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

*Frederico Miguel Pereira Costa*

## **Dedicatória**

Aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional recebido ao longo do meu percurso académico.

# **Hypomania and Mania after Deep Brain Stimulation**

Hipomania e Mania após Estimulação Cerebral Profunda

**Frederico Costa<sup>1</sup>; Rui Vaz<sup>2</sup> MD, PhD; Maria José Rosas<sup>3</sup> MD; Celeste Silveira<sup>4</sup> MD, PhD.**

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal; Department of Neurosurgery, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal; Neurosciences Center CUF, Porto, Portugal.

<sup>3</sup> Department of Neurology, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

<sup>4</sup> Department of Clinical Neurosciences and Mental Health, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal.

**Morada do autor:** Rua Flor de Rande, nº 116, 4650-334 Rande, Felgueiras, Porto.

**Email do Autor:** fredericompcosta@gmail.com

**Título para cabeçalho:** Hypomania and Mania after Deep Brain Stimulation.

## Abstract

**Introduction:** Deep brain stimulation (DBS) is a surgical treatment used in Parkinson's disease (PD). There are reports of psychiatric adverse events after DBS, but considering the low frequency of these events, research and interpretation of preoperative patterns can be difficult. The aim of this work is to review the case reports that address mania/hypomania after DBS.

**Materials and Methods:** A search in PubMed was initiated with the following terms: *deep brain stimulation, parkinson disease, mania, neuropsychiatrists complications, and bipolar disorders*. We ended up with 41 articles, including six case-reports, one case serie and one case of "Centro Hospitalar e Universitário São João (CHUSJ)".

**Results:** The cases reports reviewed included a total of fourteen patients. The bilateral subthalamic nucleus (STN) was used in nine patients. Symptoms occurred hours or days after DBS, however, in one case, mania occurred three months later. Stimulation with a more dorsolateral STN approach and antipsychotic drugs were the most successful techniques to revert mania/hypomania episodes.

**Discussion:** Maniac episodes appear to be a direct consequence of DBS. The symptomatic relief after a change to a more dorsolateral STN stimulation reinforces the idea that ventromedial stimulation can be responsible for these episodes. Treatment with antipsychotic drugs took longer to completely revert the symptoms.

**Conclusion:** Maniac symptoms can be a consequence of local stimulation, stimulation parameters, microlesion during surgery or even a consequence of an unbalanced stimulation/reduction of dopaminergic medication in the first days after DBS. Many variables can be related with mania after DBS and more studies are needed to help physicians.

## Resumo

**Introdução:** A estimulação cerebral profunda (ECP), técnica cirúrgica utilizada em doentes com doença de Parkinson (DP), está associada a eventos adversos psiquiátricos após a mesma. Dado ocorrer raramente, a pesquisa e interpretação de potenciais fatores precipitantes deste evento é difícil. O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre casos-clínicos de episódios maniformes após ECP.

**Materiais e métodos:** Iniciámos uma pesquisa na PubMed com os seguintes termos: *deep brain stimulation, parkinson disease, mania, neuropsychiatrists complications, and bipolar disorders*. Foi feita uma seleção de 41 artigos, incluindo seis casos-clínicos, uma série-caso e um caso do “Centro Hospitalar e Universitário de São João (CHUSJ)”.

**Resultados:** No total analisámos 14 pacientes que desenvolveram episódios maniformes após ECP. O núcleo subtalâmico (NST) foi o local mais utilizado para a estimulação. Os sintomas ocorreram, maioritariamente, logo após a estimulação e 3 meses depois apenas num caso. A abordagem cirúrgica para um local mais dorsolateral do NST e a utilização de antipsicóticos foram as abordagens mais utilizadas para reverter os episódios de mania.

**Discussão:** Os episódios maníacos parecem ser uma consequência direta da ECP. O alívio sintomático com a estimulação dorsolateral do NST reforça a ideia que a estimulação ventromedial pode ser a responsável pelos episódios. O tratamento com antipsicóticos necessita de um mais tempo para a completa reversão dos episódios.

**Conclusão:** Os sintomas maníacos podem ser uma consequência do local ou dos parâmetros de estimulação, de lesão durante a cirurgia ou mesmo uma consequência da instabilidade entre a estimulação e a medicação dopaminérgica nos primeiros dias após ECP. Muitas variáveis podem estar relacionados com a mania após ECP, pelo que são necessários mais estudos para esclarecer melhor este quadro clínico.

## Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurological progressive disorder characterized by nigrostriatal dopaminergic degeneration in substantia nigra (SN), resulting in extrapyramidal symptoms like bradykinesia, tremor, rigidity and postural instability.<sup>1</sup> PD has a prevalence of 1% in people over 60 years of age in industrialized countries and an incidence of 8-18 per 100 000 person/years.<sup>2</sup>

Although all motor symptoms are reported and well-studied, PD is a complex disorder and several non-motor symptoms (NMS) are present at the time of diagnosis. The most relevant NMS are associated with the autonomic nervous system and psychiatric disorders (depression, apathy, sleep disorders, anxiety, hallucinations, and psychosis), both with great impact in quality of life<sup>3</sup>.

When medical treatment is not enough to control motor symptoms, or the adverse effects of levodopa therapy arise, the next stage in treatment includes surgical approach by deep brain stimulation (DBS). The subthalamic nucleus (STN) and internal segment of globus pallidus (GPI) are the principal targets for high-frequency stimulation, showing a motor improvement and a reduction in dopaminergic therapy.<sup>4-5</sup> However, DBS is associated with psychiatric adverse events, including depression, suicide, mania/hypomania, and cognitive deterioration.<sup>6</sup>

Depression is reported as a major prevalent psychiatric outcome, developing in 20-25% of patients after DBS and suicide is the principal cause of mortality in the first postoperative year. Postoperative hypomania/mania prevalence is up to 15% and manic episodes occur in 0.9-1.7% of patients<sup>7</sup>. Psychiatric disorders are common in PD patients and we need to understand if the psychiatric outcome after DBS is a consequence of direct surgical lesion, the misposition of electrodes, the parameters of stimulation or if DBS is a trigger that unmask a psychiatric event in a predisposed PD patient.

Mania/hypomania is a complex psychiatric adverse event with low prevalence in PD patients, which difficults research and interpretation of preoperative patterns that could prevent this event. Reviewed literature suggests that mania/hypomania related to DBS is associated with ventral stimulation of STN and high stimulation

voltage ( $>3V$ ). This can be minimized with changes to a more dorsolateral STN stimulation and with a reduction of the voltage.<sup>8</sup> However, a decrease in voltage and a modification in stimulation area can relapse motor performance.

Due to the controversy that surrounds mania/hypomania after DBS, we decided to do a review on this topic, having in mind published clinical reports and the experience in “Centro Hospitalar e Universitário São João (CHUSJ)”.

## Materials and Methods

Research for this review started in September 2018. PubMed was used and corresponding databases, with a search with different combinations of the following terms: *deep brain stimulation*, *Parkinson*, *mania*, *neuropsychiatric complications*, and *bipolar disorders*.

In this initial research, we ended up with 27 articles selected by their abstract's pertinence. More 10 articles were added by cross-references.

Information on this topic was mostly presented in the form of case-reports, so we decided to ground our review on this type of article.

We started a new search on PubMed using the article type "case report" in the "last 10 years". Many of them reported to depression and other DBS's complications, so we selected the abstracts related to mania or hypomania as a complication of DBS in PD. In the end, we selected 6 case-reports<sup>9-14</sup> and 1 case series<sup>15</sup>.

We decided to increase our study, adding to these case-reports the experience of "Centro Hospitalar e Universitário São João (CHUSJ)". We collected the information of about one patient with PD that underwent DBS and developed mania/hypomania. Institutional Ethics Committee approval was obtained for this study.

We build a table with some variables in order to have a systematic overlook of the cases. All psychiatric episodes were diagnosed or reclassified over DSM-5 and the following equation was used to calculate the L-Dopa equivalent daily dose: (immediate release L-dopa dose x 1) + (controlled release L-dopa dose x 0.75) + (entecapone dose = (Immediate release L-dopa dose x 0.33)) + (tolcapone dose = (Immediate release L-dopa dose x 0.5)) + (duodopa dose x 1.11) + (pramipexole dose x 100) + (ropirinole dose x 20) + (rotigotine dose x 30) + (selegiline oral dose x 10) + (selegiline sublingual dose x 80) + (rasagilina dose x 100) + (amantadine dose x 1) + (apomorphine dose x 10).<sup>16</sup>

Statistical analysis was performed using SPSS® 25.0 for Windows.

## Results

In this review, we analyzed six case-reports, one case series and one patient of CHUSJ. In a total of fourteen patients that developed mania/hypomania episodes after DBS, eleven patients were men and three patients were women, with a mean age of 57,8 and 55,7 years, respectively. PD diagnosis was present for an average of 9,6 years in men and 9.7 years in women. Four patients had a history of depression, one patient had a history of paranoid psychosis, two patients had a history of mania induced by pramipexole and 4 patients had no history of psychiatric events.

Nine patients had a bilateral electrode in STN, four patients had a bilateral electrode in SN and one patient had one electrode in SN and another in STN. Thirteen patients had one mania/hypomania episode and one patient had two mania/hypomanic episodes.

Seven episodes occurred with a monopolar stimulation, of which two episodes occurred with unilateral stimulation. Three episodes occurred with unknown stimulation parameters, two episodes occurred without stimulation and two episodes occurred with bipolar stimulation.

Symptoms usually occurred just after DBS, although in one case report the patient only developed hypomanic symptoms three months later. This patient did not have a history of psychiatric events.

Mania/hypomania resolution occurred with different approaches: six episodes were reverted with pharmacologic treatment; one patient, that initiated an antipsychotic drug treatment, needed stimulation parameters modification for total reversion of the psychotic episode; seven episodes had a total mania/hypomania regression with a change to a more dorsolateral electrode and one patient reverted with an alteration in a stimulatory parameter.

All mania/hypomania episodes reported resolved. In two cases we do not know how much time was needed to recover from maniac episodes. In general, the time needed for a complete regression of psychotic symptoms has shorter when the approach chosen was the modification of stimulation parameters or

electrodes localization. All patients recovered minutes after or up to a maximum of three days. With antipsychotic drugs, the time needed for a total recuperation was between 24 hours and 1 month.

The information of the fourteen patients analyzed is outlined in Table 1.

**Table 1. Clinical correlates of DBS induced Hypomania/Mania**

Author, N	Age/Sex	PD illness (years)	Psychiatric History	Cognitive Assessment	LEDD before surgery	Implantation Position	Stimulation Parameters	Mania related symptoms	Modified Factors	Time Resolution
Scangos <i>et al.</i> N=1	(50y ♂)	9	None	NNA	2477mg/d	Bilateral STN Ventral border	Monopolar 1.1V 90 µs 130Hz	1 day Hypomania A C E	Reduction for 5 Hz	48hours
Ugurlu <i>et al.</i> N=2	(56y ♀)	12	Depression Insomnia Anhedonia	Unknown	Unknown	Bilateral STN	Unkown	7 days Mania A B C D E F G H	Olanzapine 10mg/day	1 month
	(57y ♂)	10	None	Unknown	Unknown	Bilateral STN	First episode: Unknown Second episode: Bipolar 3.5V, 180 Hz	3 days Mania A C D F G 1 day	Haloperidol 12mg/day Switching to dorsal contacts	Following weeks 3 days
Schilbach <i>et al.</i> N=1	(48y ♂)	16	Paranoid Psychosis	NNA	Unknown	Bilateral STN Ventral border	R: 4.3V, 60µs, 130Hz L: 3.7V, 60µs, 130Hz	1 day A B C D	Valproato and Clozapina	1 week
Klassen <i>et al.</i> N=1	(74y ♂)	Unkown	None	YMRS=3 HDRS=5	875 mg/d	Bilateral STN	Unknown  Titrated in follow-up visit	3 months Hypomania B C F 4 months Mania A F H	3m- Lorazepam 1mg/d and Lithium 150-300mg/d 4m – Quetiapine 250mg/d Lower voltage DBS (<3V)	None Unknown
Raucher <i>et al.</i> N=1	(60 ♂)	8	Depression	Unknown	Unknown	Bilateral STN	Monopolar 3V; 60µs; 130 Hz	1 day A B F	Switching to dorsal contacts	Unknown
Ulla <i>et al.</i> N=5	(58 ♀)	10	None	Unknown	725mg/d*	Bilateral SN	Monopolar2.2V; 60 µs 130Hz.	1 day A C D	Switching to dorsal contacts	Less than 5 minutes
	(73 ♂)	7			493mg/d*	Bilateral SN	Monopolar2.5V; 60 µs 130Hz.			
	(63 ♂)	6			1500mg/d*	Bilateral SN	Monopolar4V; 60 µs 130Hz. Unilateral Stimulation			
	(53 ♀)	7			700mg/d*	Bilateral SN	Monopolar3.5V;60 µs 130Hz.			
	(63 ♂)	14			1812mg/d*	R: SN L: SNT	Monopolar3.5V;60 µs 130Hz. Unilateral stimulation			
Kimmel <i>et al.</i> N=2	(47 ♂)	10.5	Depression Mania induced by pramipexole	Unknown	3140mg/d*	Bilateral STN	None	5 days F, G, H	Olanzapine 7.5mg IV Olanzapine 15mg/d	3 weeks
	(47 ♂)	5	Mania induced by pramipexole	Unknown	1600mg/d*	Bilateral STN	None	15 days H	Quetiapine 150mg Lorazepam 1.5 mg IM Haloperidol 0.5 mg IV	24 hours
<b>CHUSJ experience</b>										
	(54 ♂)	10	Depression Psychosis	NNA	1400mg/d	Bilateral STN	R:Bipolar 3V; 60 µs; 130Hz L:2.5V; 60 µs; 130Hz.	3 days F, G, H	Quetiapine 25mg Haloperidol 10mg EV	24 hours

♂: male; ♀: female; \*LEDD calculated by authors; m: month; R: Right; L: Left; SN: Substancia nigra; STN: Subthalamic nucleus; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; NNA= Normal neuropsychological Assessment. YMRS: Young Mania Rating Scale; DSM-V Hypomania and Mania symptoms: **A-** Inflated self-esteem or grandiosity; **B-** Decreased need for sleep (e.g., feels rested after only 3 hours of sleep); **C-** More talkative than usual or pressure to keep talking; **D-** Flight of ideas or subjective experience that thoughts are racing; **E-** Distractibility (i.e., attention too easily drawn to unimportant or irrelevant external stimuli), as reported or observed; **F-** Increase in goal-directed activity (either socially, at work or school, or sexually) or psychomotor agitation; **G-** Excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences (e.g., engaging in unrestrained buying sprees, sexual indiscretions, or foolish business investments). **H-** Psychotic symptoms

## Discussion

### STN and tripartite anatomy

STN is a small part of basal ganglia characterized by a tripartite arrangement based on physiologic characteristics: the motor area (dorsolateral); the limbic area (ventromedial); and the associative area (central).<sup>17</sup>

Some studies show that in patients with PD, local field potential (LFP) recordings from the STN demonstrated oscillations in the beta band (13–30 Hz). These oscillations are substantially and consistently reduced after the intake of levodopa.<sup>18</sup> Interestingly, neurons with predominant firing at this frequency are significantly more abundant in the dorsolateral portion of the STN. Therefore, a beta band could be considered as the electrophysiological signature of the sensorimotor function in STN.<sup>19</sup>

Although recently disputed,<sup>20,21</sup> the collective evidence from anatomical, neurophysiological and clinical studies confirm sensorimotor, associative and limbic territories substantial areas of overlapping.<sup>22,23</sup>

The correct mapping of the STN could maximize the motor effect of stimulation and minimize the adverse effects, but these overlapping areas explain the difficulty in mapping the STN.

Overlapping areas between the motor and limbic functions could explain why patients in Scangos KW. *et al.*<sup>9</sup> and Schilbach L. *et al.*<sup>11</sup> reported a better motor outcome in a ventral area of STN.

### Maniac complication after DBS – DBS consequence?

Many cases of hypomania/mania states occur after DBS stimulation, suggesting that these episodes are a direct consequence of DBS. Our review can support this idea since 13 of 15 episodes occurred after stimulation.

Schilbach L. *et al.*<sup>11</sup> showed, through PET scan, that cerebral blood flow (CBF) increases in the right hemisphere during manic episodes, mainly in the right dorsolateral prefrontal cortex, right middle temporal gyrus and dorsolateral

anterior cingulate cortex, even after pharmacological remission of manic symptoms.

Ulla M. *et al.*<sup>15</sup> also showed, through PET scan, the increase of CBF of right and pre frontal cortex in patients during ventral stimulations.

It has been proved that the cerebral zones mentioned above are related to manic episodes in bipolar patients and the activity of the right hemisphere is associated with elevated mood states. Thus, limbic stimulation with DBS can be the origin of maniac episodes.<sup>24,25</sup>

Limbic stimulation can also occur due to the small size of the target, which may contribute to variable electrode misplacement within the STN and potentially exposing limbic regions to variable amounts of current.<sup>8,23</sup> This could explain why monopolar and high voltage stimulation are associated with mania after DBS.<sup>26,27</sup>

Ulla M. *et al.*<sup>15</sup> concluded that 9 out of 10 contact electrodes were misplaced in the SN instead of the STN, suggesting that stimulation of the SN also induces the activation of the limbic system. This helps us formulate the hypothesis that, due to their proximity, the stimulation of the motor area of the STN could lead to activation of the SN, in which case SN activation could be the actual responsible for manic symptoms.

In addition to the possibility of unintentional electrical current diffusion, the relatively compact size of the STN suggests that a putative limbic region of the STN could be subject to micro traumatic injury during DBS electrode placement.

14,26

### **Resolution of mania episodes - dorsolateral approach**

The change for a dorsolateral zone of stimulation can reverse the hypomania/mania symptoms, giving us further evidence that hypomania/mania is a direct consequence of the DBS stimulation site chosen. In two reported cases<sup>10,13</sup> and in the case-serie<sup>15</sup>, the change for a dorsolateral STN stimulation led to symptomatic relief, which reinforces the notion that ventromedial stimulation could be responsible for hypomania/mania after DBS.

### **Resolution of mania episodes - reduction of stimulation parameters**

Another approach to solve maniac adverse events is the reduction of stimulation parameters. While Klassen B. *et al.*<sup>12</sup> achieved symptomatic resolution with a change of voltage, Scangos KW. *et al.*<sup>9</sup> achieved the same effect with a reduction of frequency but maintaining the same voltage (1.1V). In this case, the reduction of frequency allowed the maintenance of the electrode in the ventral area. The authors stated that despite trying to avoid the ventromedial zone of the STN, this area could be useful for stimulation without adverse events if correct stimulatory parameters were used. This may be in favor of mania/hypomania caused not by local stimulation but by stimulation parameters and dispersion of electric pulses to limbic areas.

### **Resolution of mania episodes - pharmacological approach**

Besides the changes in stimulation parameters, antipsychotic drugs also proved useful in the treatment of maniac symptoms after DBS.

Usually, the use of antipsychotics should be cautious in PD due to anti-dopaminergic action. Nonetheless, clozapine is one of the antipsychotic drugs approved for these patients despite its adverse effects like orthostatic hypotension, sedation, and agranulocytosis.<sup>28-31</sup> Although low rates of neutropenia were observed, clozapine patients are at risk of developing it and should be closely monitored.<sup>32</sup>

Quetiapine is suitable but it is likely to lead to deterioration of motor function and worsening parkinsonism in some cases. Olanzapine has no benefit in treating PD psychosis and should not be used in these cases. The use of other antipsychotics like risperidone, aripiprazole and risperidone may have limited effectiveness in targeting psychotic symptoms and should be avoided due to worsening of motor symptoms.<sup>33</sup>

Regarding episodes of mania after DBS, Kimmel R. *et al.*,<sup>14</sup> showed that the use of olanzapine, haloperidol and quetiapine brought benefits for some patients. However, in this case, maniac episodes occurred without stimulation. These drugs were used to revert the psychotic symptoms without any motor fluctuation,

which suggests that microlesions can produce similar antiparkinsonism propriety like stimulation. Nevertheless, these drugs only generate a good outcome in young patients with some dopaminergic reserve.

The use of antipsychotic drugs also proved useful in maniac episodes after bilateral stimulation of STN. Ugurlu TT. *et al.*<sup>10</sup> used olanzapine to revert maniac symptoms, and the patient at CHUSJ reverted his symptoms with quetiapine and haloperidol.

In ventral stimulation, Schilbach *et al.*<sup>11</sup> demonstrated that valproate and clozapine controlled hypomanic symptoms in one patient that had better motor response when this zone of STN was stimulated.

On the other another hand, Klassen B. *et al.*<sup>12</sup> could not reverse the psychotic status with lorazepam and lithium, but the association of quetiapine with a reduction in voltage allowed the reversion of symptoms.

Mania/hypomania are related to cerebral damage caused by surgery or stimulation, so it is essential to develop more studies that can demonstrate the benefits of antipsychotic drugs in this context. Clozapine is effective in psychotic symptoms derived from the natural evolution of PD and others antipsychotics should be avoided, but extrapolation of these results to maniac episodes after DBS is not possible since the origin of these symptoms differs on both conditions.

### **Maniac complication after DBS - GPi vs STN**

STN and GPi are two acceptable areas for DBS in PD, with some controlled trials trying to study which area is the safest and most effective for this procedure.

Holloway K. *et al.*<sup>34</sup> compared 24-month outcomes for 299 patients who underwent bilateral stimulation of the GPi or STN and showed no difference in motor function improvement between the two approaches. Nonetheless, the level of depression was worse after STN DBS.

In another controlled trial, Odekerken VJJ. *et al.*<sup>35</sup> found a large improvement of motor symptoms in off-drug phase after STN DBS, with no differences in cognition and behavior. A three-year follow-up evaluation showed the same

results. Overall these results do not provide a clear direction for clinicians when considering which area of stimulation to choose.<sup>36</sup>

Concluding, STN may be the preferred target for DBS considering the medication reduction, economic efficiency, and motor function improvement in the off phase,<sup>37</sup> while GPI DBS may be beneficial when there are severe mood symptoms<sup>38</sup>.

### **Predictors of Mania after DBS**

In one retrospective study, Welter M. *et al.*<sup>39</sup> showed that patients who typically present transient hypomania in the perioperative period are younger, with shorter disease duration, and with higher levodopa responsiveness, a disease profile similar with the one observed in patients with dopaminergic dysregulation.<sup>40</sup> This supports the idea already published by Schneider F. *et al.*<sup>41</sup> suggesting that an increase in L-dopa equivalent dose (due to higher motor symptoms or just levodopa responsiveness) is a predictor for mania after DBS.

We also must be aware to patients who develop mania after the introduction of dopaminergic agonists like pramipexole, as it happens in Kimmel R. *et al.*<sup>14</sup> This can be an evidence of a mesolimbic system more sensible to DBS stimulation.

Nonetheless, mania after DBS could be explained by sudden improvement of motor impairments after DBS, which can have a profound effect in patient's mood.

It is also possible that past psychiatric history could be a major variable that predicts mania after DBS, though there are no studies that could prove this theory.. In case reports reviewed, six in fourteen patients reported having past psychiatric history. Frye MA. *et al.*<sup>8</sup> showed in their study that 23% of their patients sample present a past psychiatric history, suggesting that STN DBS may unmask symptoms or preexisting psychiatric disease. Past psychiatric history should alert the clinicians, and although stimulation of the STN was the preferred approach in the cases reported, a GPi-DBS can be considered in this cases.

## **Conclusion**

Mania/hypomania after DBS has a great impact on patient's quality of life. All these case reports tried to find a cause for manic symptoms, which could be a consequence of local stimulation, stimulation parameters, microlesion during surgery or even a consequence of an unbalanced stimulation/reduction of dopaminergic medication in the first days after DBS. Whatever the cause, all patients should be monitored continuously as a precaution.

DBS needs to be individual and unique for each patient and the postoperative time is a crucial moment to prevent and minimize the effects of surgery or medication. There are many variables that could be related to mania after DBS.

Perhaps all these mechanisms are responsible for maniform states after DBS, but more studies are needed to understand the role of DBS parameters in psychiatric events and how to approach maniac symptoms in these patients.

## References

1. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Park Relat Disord*. 2018;46:S30-S33. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.07.033
2. Lau LML De, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. 2006;5(June):525-535. doi:10.1007/s00702-017-1686-y
3. Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol JC, Vidailhet M. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease in 2012: Relevant clinical aspects. *Parkinsons Dis*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/198316
4. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013;20(1):5-15. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x
5. Weaver. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Management*. 2010;301(1). doi:10.1001/jama.2008.929.Bilateral
6. Temel Y, Kessels A, Tan S, Topdag A, Boon P, Visser-Vandewalle V. Behavioural changes after bilateral subthalamic stimulation in advanced Parkinson disease: A systematic review. *Park Relat Disord*. 2006;12(5):265-272. doi:10.1016/j.parkreldis.2006.01.004
7. Volkmann J, Daniels C, Witt K. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(9):487-498. doi:10.1038/nrneurol.2010.111
8. Frye MA, Sampson S, Matsumoto J, et al. Underlying Neurobiology and Clinical Correlates of Mania Status After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Review of the Literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):102-110. doi:10.1176/appi.neuropsych.10070109
9. Scangos KW, Shahlaie K. Acute Frequency-Dependent Hypomania Induced by Ventral Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Case Report. *Biol Psychiatry*. 2017;82(5):e39-e41.

doi:10.1016/j.biopsych.2016.12.003

10. Ugurlu TT, Acar G, Karadag F, Acar F. Manic episode following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: A case report. *Turk Neurosurg.* 2014;24(1):94-97. doi:10.5137/1019-5149.JTN.7647-12.0
11. Schilbach L, Weiss PH, Kuhn J, Timmermann L, Klosterkötter J, Huff W. Pharmacological treatment of deep brain stimulation-induced hypomania leads to clinical remission while preserving motor benefits. *Neurocase.* 2012;18(2):152-159. doi:10.1080/13554794.2011.568502
12. Klassen B, Frye MA, Adams AC, et al. Voltage-Dependent Mania After Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Case Report. *Biol Psychiatry.* 2011;70(2):e5-e7. doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.035
13. Raucher-Chéné D, Charrel CL, de Maindreville AD, Limosin F. Manic episode with psychotic symptoms in a patient with Parkinson's disease treated by subthalamic nucleus stimulation: Improvement on switching the target. *J Neurol Sci.* 2008;273(1-2):116-117. doi:10.1016/j.jns.2008.05.022
14. Kimmel R, Widge A, Hebb A, Agarwal P, Farris S, Giroux M. Psychosis from subthalamic nucleus deep brain stimulator lesion effect. *Surg Neurol Int.* 2013;4(1):7. doi:10.4103/2152-7806.106265
15. Ulla M, Thobois S, Llorca PM, et al. Contact dependent reproducible hypomania induced by deep brain stimulation in Parkinson's disease: Clinical, anatomical and functional imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(6):607-614. doi:10.1136/jnnp.2009.199323
16. Rick C, Clarke CE, Tomlinson CL, Patel S, Gray R, Stowe R. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(15):2649-2653. doi:10.1002/mds.23429
17. Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain.* 2004;127(1):4-20. doi:10.1093/brain/awh029

18. Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2006;23(7):1956-1960. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04717.x
19. Zaidel A, Spivak A, Grieb B, Bergman H, Israel Z. Subthalamic span of  $\beta$  oscillations predicts deep brain stimulation efficacy for patients with Parkinson's disease. *Brain.* 2010;133(7):2007-2021. doi:10.1093/brain/awq144
20. Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, et al. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (STN)? Response to Alkemade and Forstmann. *Neuroimage.* 2015;110:1-2. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.038
21. Draganski B, Hariz M, Lutti A, et al. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage.* 2011;60(1):83-94. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.082
22. Haynes WIA, Haber SN. The Organization of Prefrontal-Subthalamic Inputs in Primates Provides an Anatomical Substrate for Both Functional Specificity and Integration: Implications for Basal Ganglia Models and Deep Brain Stimulation. *J Neurosci.* 2013;33(11):4804-4814. doi:10.1523/jneurosci.4674-12.2013
23. Draganski B, Chowdhury R, Weiskopf N, et al. Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(10):5083-5092. doi:10.1002/hbm.22533
24. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry.* 2000;48(11):1045-1052. doi:10.1016/S0006-3223(00)00962-8
25. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, et al. A functional magnetic resonance imaging study of cortical asymmetry in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004;6(3):183-196.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&N>

EWS=N&AN=2004238224.

26. McIntyre CC, Mori S, Sherman DL, Thakor N V, Vitek JL. Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(3):589-595. doi:10.1016/j.clinph.2003.10.033
27. Sacko O, Ph D, Grenier B. Neuropsychological effects after chronic Subthalamic stimulation and the topography Of the nucleus in parkinson's disease. *Society.* 2007;61(5):950-955. doi:10.1227/01.NEU.0000280085.60995.95
28. Fernandez H, Trieschmann M, Friedman J. Treatment of psychosis in Parkinson's disease: Safety considerations. *Drug Saf.* 2003;26(9):643-659. doi:10.2165/00002018-200326090-00004
29. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/4938154
30. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Drugs.* 2016;76(11):1093-1118. doi:10.1007/s40265-016-0600-5
31. Friedman JH. Pharmacological interventions for psychosis in Parkinson's disease patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(5):499-505. doi:10.1080/14656566.2018.1445721
32. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. *Ann Pharmacother.* 2017;51(8):682-695. doi:10.1177/1060028017703992
33. Zahodne LB, Hubert H, Fernandez M. Parkinson's Psychosis. 2014;154(11):2262-2265. doi:10.1016/j.pain.2013.06.005.Re-Thinking
34. Holloway K, Follett KA, Lai EC, et al. Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2010;362(22):2077-2091. doi:10.1056/nejmoa0907083

35. Odekerken VJJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(1):37-44. doi:10.1016/S1474-4422(12)70264-8
36. Boel JA, Odekerken VJJ, Schmand BA, et al. Cognitive and psychiatric outcome 3 years after globus pallidus pars interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Park Relat Disord.* 2016;33:90-95. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.09.018
37. Xu H, Zheng F, Krischek B, et al. Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review. *J Int Med Res.* 2017;45(5):1602-1612. doi:10.1177/0300060517708102
38. Yuejiang G, Liu Y, Chen L, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2014;121(September):709-718. doi:10.3171/2014.4.jns131711
39. Welter M, Schupbach M, Czernecki V, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2014;82(15):1352-1361.
40. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease. 2014;67(5):589-595. doi:10.1001/archneurol.2010.65
41. Schneider F, Reske M, Finkelmeyer A, et al. Predicting acute affective symptoms after deep brain stimulation surgery in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010;88(6):367-373. doi:10.1159/000319046

## **Agradecimentos**

Obrigado à Doutora Celeste Silveira pela orientação e disponibilidade mostrada para a realização deste trabalho.

Obrigado à Marta Leite e ao Xavier Ayres Pereira pela revisão deste trabalho.

## **Anexos**

1. Aprovação da comissão de ética
2. Normas de publicação da Acta Médica Portuguesa

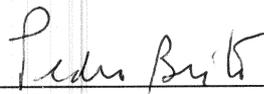


## Declaração

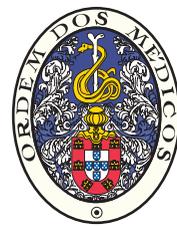
Para os devidos efeitos se declara que Frederico Miguel Pereira Costa entregou o projecto “*Hipomania e mania após estimulação cerebral profunda: revisão e experiência do CHUSJ*”, e que o mesmo foi submetido para avaliação à Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Universitário de São João/FMUP em 15 de Março de 2019, tendo sido este protocolo aprovado nesta mesma reunião.

Porto, 20 de Março de 2019

O Secretário da Comissão de Ética



---



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA  
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

### 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](http://www.actamedicaportuguesa.com) e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

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.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
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* (modelo disponível em [http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP\\_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc](http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc)).

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 carregamento na plataforma electrónica 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 (modelo disponível em [http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento\\_informado\\_do\\_doente.doc](http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc)).

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 no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- 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, Conclusão, 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](http://www.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 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, 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, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo “Agradecimentos”.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências 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. 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.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

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 1994<sup>13</sup> and in multiple sclerosis.<sup>14</sup>”

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

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.<sup>12,15,18</sup>

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: pági-

nas.

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>.