



FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2019/2020

Rui Henrique da Cunha de Sá Braga
Esclerose Lateral Amiotrófica:
Evolução Clínica e Erros no
Diagnóstico

Fevereiro, 2020

FMUP

Rui Henrique da Cunha de Sá Braga
Esclerose Lateral Amiotrófica
Evolução Clínica e Erros no
Diagnóstico

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurociências
Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Mestre Luís Braz
E sob a Coorientação de:
Prof. Doutora Joana Guimarães

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

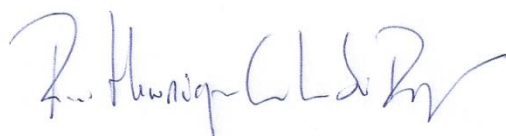
Fevereiro 2020

Eu, Rui Henrique da Cunha de Sá Braga, abaixo assinado, nº mecanográfico UP199700986, 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, 01/02/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:



NOME

Rui Henrique da Cunha de Sá Braga

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

Up199700986

ruihenriquebraga@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Neurociências

TÍTULO DISSERTAÇÃO

Esclerose Lateral Amiotrófica - Evolução Clínica e Erros no Diagnóstico

ORIENTADOR

Dr. Luís Braz

COORDINADOR

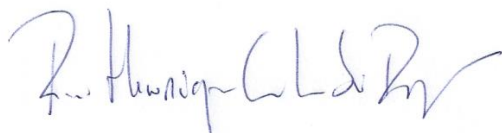
Prof. Doutora Joana Guimarães

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.	☒
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.	☐
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.	☐

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 01/02/2020

Assinatura conforme cartão de identificação:



Esclerose Lateral Amiotrófica: Evolução Clínica e Erros no Diagnóstico

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical Evolution and Misdiagnosis

Rui Braga¹, Joana Guimarães^{1,2}, Luís Braz^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

² Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

Correspondência:

Rui Braga
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Alameda Professor Hernâni Monteiro Porto, Portugal
Email: ruihenriquebraga@gmail.com

Título Breve para Cabeçalho: Esclerose Lateral Amiotrófica: Evolução Clínica e Erros no Diagnóstico

*À minha esposa, por toda a sua ajuda, compreensão e carinho e
por ser sempre o meu pilar. Sem ela nada disto seria possível.
Fez com que este percurso longo, tortuoso e difícil parecesse um
pouco mais fácil.*

*Ao meu pai, por todos os ensinamentos e valores que me
transmitiu, por ter feito de mim o homem que sou e por me ter
ensinado o sentido da superação e da perseverança.*

À minha família.

Esclerose Lateral Amiotrófica: Evolução Clínica e Erros no Diagnóstico

RESUMO

Introdução: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença heterogênea, frequentemente de difícil diagnóstico. Pretendemos avaliar a sua evolução desde os sintomas iniciais até ao diagnóstico e posterior progressão, aferindo erros iniciais no diagnóstico e seu atraso devido a tratamentos/intervenções desnecessárias.

Métodos: Analisaram-se os processos dos doentes com diagnóstico de ELA, internados na nossa instituição entre 2010 e 2018. Registaram-se os sintomas iniciais e progressão até ao atingimento de marcos clínicos. Aferiu-se a existência de diagnósticos prévios inapropriados e intervenções desnecessárias.

Resultados: Estudaram-se 66 doentes com início clínico aos $62 \pm 10,8$ anos; 9,1% com história familiar da doença. O diagnóstico definitivo estabeleceu-se 14,5 meses [1-79] após início dos sintomas. Disartro-disfonia, seguida de disfagia foram os primeiros marcos atingidos, seguindo-se deambulação com apoio, ventilação não invasiva, gastrostomia percutânea e, finalmente, incapacidade de deambulação e traqueostomia. Doze (18,2%) doentes tiveram diagnóstico inicial incorreto, salientando-se 33,3% dos casos mielopatia estrutural e 33,3% mononeuropatias, iniciando Riluzole mais tardiamente ($p=0,027$); contudo não houve diferença na sua sobrevivência. Metade (9,1%) dos doentes com diagnóstico incorreto foram submetidos a cirurgias em consequência desses erros.

Discussão: A caracterização clínica dos doentes estudados mostrou-se em linha com o reportado na literatura. Quase um quinto dos doentes receberam um diagnóstico inicial incorreto e metade destes foi, consequentemente, submetido a cirurgia.

Conclusão: Erros no diagnóstico de ELA são frequentes, conduzindo a atrasos no diagnóstico e a procedimentos desnecessários, com prováveis implicações nos riscos, angústia e incerteza a que se sujeitam os doentes e seus familiares.

Palavras-Chave: Esclerose Lateral Amiotrófica; Erros Diagnósticos; Atraso no Diagnóstico

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical Evolution and Misdiagnosis

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a heterogeneous disease, often difficult to diagnose. We intend to evaluate its progression, since the initial symptoms till diagnosis and subsequent evolution, measuring the delay and initial errors in the diagnosis with any unnecessary treatments/interventions.

Methods: We analyzed the medical records of patients diagnosed with ALS, admitted between 2010 and 2018, in our institution. Initial symptoms and progression to clinical milestones were recorded. The existence of inappropriate previous diagnoses and unnecessary interventions was assessed.

Results: Sixty-six patients with clinical onset at 62 ± 10.8 years were studied; 9.1% with family history of the disease. The definitive diagnosis was established 14,5 months [1-79] after the onset of symptoms. Dysarthro-dysphonia, followed by dysphagia were the first milestones reached, followed by walking with support, non-invasive ventilation, percutaneous gastrostomy and, finally, inability to walk and tracheostomy. Twelve (18.2%) patients had an incorrect initial diagnosis, with 33.3% of cases being structural myelopathy and 33.3% mononeuropathies, starting Riluzole later ($p=0,027$); however, there was no difference in their survival. Half (9.1%) of patients with an incorrect diagnosis underwent surgery as a result of these errors.

Discussion: The clinical characterization of the patients studied was in line with the reported in literature. Almost a fifth of patients received an incorrect initial diagnosis and half of these were, consequently, submitted to surgery.

Conclusion: Errors in the diagnosis of ALS are frequent, leading to delays in diagnosis and unnecessary procedures, with probable implications for the risks, anguish and uncertainty to which patients and their families are subjected.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Misdiagnosis; Diagnostic Delay

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pela perda progressiva de neurónios motores da medula espinal, tronco cerebral e córtex motor. Manifesta-se clinicamente por fraqueza, fasciculações e atrofia muscular progressivas (“sinais do neurónio motor inferior”), associadas a sinais de atingimento da via piramidal (“sinais do neurónio motor superior”), evoluindo inexoravelmente para a morte, em média, 3 a 4 anos após o início dos sintomas.^{1,2}

Trata-se de uma doença bastante heterogénea em termos de idade de início da sintomatologia, manifestações clínicas iniciais, tipo de neurónio motor envolvido predominantemente, ocorrência de história familiar/contributo genético e ainda evolução clínica e tempo de sobrevida.³

A maioria dos doentes inicia a sintomatologia a partir da sexta década de vida, embora esteja descrito o seu início em quase todas as idades, com fraqueza progressiva, indolor e assimétrica, num membro, designando-se esta forma como ELA de início espinal. Em cerca de 20% dos doentes, o início clínico da doença é na região bulbar, com disartrodisfonia, disfagia e fasciculações da língua, com evolução posterior para atingimento espinal. Estes apresentam um pior prognóstico do que aqueles com início espinal, com sobrevida média de 2 anos.^{3,4,5} O envolvimento da musculatura respiratória, manifesto por dispneia e ortopneia, origina uma síndrome ventilatória restritiva que evolui para falência respiratória. Embora seja habitualmente uma complicação tardia da ELA, em cerca de 3-5% dos doentes esta é a forma de apresentação da doença, com tempo médio de sobrevida de 1,4 anos. Independentemente da altura do seu surgimento, o atingimento respiratório é um dos principais fatores de prognóstico da doença e a principal causa de morte.^{6,7} Outro fenótipo de apresentação da ELA é a paralisia bulbar progressiva, caracterizada pela prematura degeneração seletiva dos neurónios motores bulbares, com ou sem envolvimento dos feixes cortico-bulbares, condicionando o aparecimento precoce de disfagia e disartria, tendo uma mais rápida progressão e pior prognóstico.^{4,8,9}

Por definição, ELA é uma doença do neurónio motor com envolvimento de ambos os motoneurónios.^{10,11,12} Dentro das doenças do neurónio motor, existem duas outras entidades que podem evoluir tardiamente para ELA mas que se apresentam com atingimento restrito a um dos motoneurónios. Assim Esclerose Lateral Primária pressupõe a presença de achados clínicos limitados às vias cortico-espinais e corticobulbares, ou seja, envolvimento do primeiro neurónio.^{13,14} A Atrofia Muscular Progressiva caracteriza-se pelo atingimento isolado do neurónio

motor inferior, incluindo-se as células do corno anterior da medula e os núcleos motores do tronco cerebral.^{15,16}

Em cerca de 90% a ELA é considerada uma doença esporádica, contudo 10% dos doentes têm história familiar. Esta forma familiar é patologicamente e clinicamente indistinguível da forma esporádica.¹⁷ Em até 80% dos casos familiares e 10% dos casos esporádicos, uma alteração monogénica presumivelmente causal é identificável em um dos mais de 30 genes já associados a ELA. Destes, a expansão patológica de repetição hexanucleotídica no gene *C9orf72* é mais frequente na população europeia, seguida das variantes patológicas dos genes *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, que perfazem no seu todo cerca de 60-80% dos casos genéticos confirmados.^{18,19}

Alterações cognitivas e/ou comportamentais fazem parte do quadro clínico de cerca de metade das ELA e 5-15% dos doentes reúnem critérios de demência frontotemporal. De entre as ELA genéticas, alterações no gene *C9orf72* e menos frequentemente no gene *TBK1*, cursam frequentemente com défice cognitivo, sintomas neuropsiquiátricos e um tempo de sobrevida inferior.¹⁸

A ELA segue um curso de deterioração inexorável com desfecho invariavelmente fatal, contudo o tempo de sobrevida é bastante variável: em média a sobrevida é de 3 a 4 anos, mas 10% dos doentes vivem mais de 10 anos. Os tempos de sobrevida mais longos associam-se a doenças com atingimento preferencial do neurónio motor superior²⁰, a formas juvenis de ELA^{21,22} e a algumas formas genéticas. Por outro lado, os doentes com início clínico de predomínio bulbar ou respiratório têm uma evolução habitualmente mais rápida.²³

Na ausência de biomarcadores diagnósticos claramente estabelecidos para ELA, o seu diagnóstico é essencialmente clínico, com suporte em alguns exames auxiliares e exclusão de causas alternativas do quadro clínico. Existem critérios diagnósticos bem definidos, que evoluíram desde o consenso inicial obtido em *El Escorial* em 1994,²⁴ para a sua revisão em 2000,²⁵ posteriormente suportados por um consenso dos critérios eletrodiagnósticos (critérios de *Awaji-Shima*¹¹) e finalmente a última revisão em 2015.¹² Apesar do sintoma principal da ELA ser a fraqueza muscular, esta pode ser manifestação de outras patologias neurológicas e não neurológicas. Ademais, a heterogeneidade da apresentação clínica e a sua semiologia por vezes inespecífica, tornam o diagnóstico de ELA difícil, não sendo incomuns erros na avaliação inicial destes doentes,²⁶ que podem levar a intervenções inapropriadas^{27,28} e, consequentemente, a um atraso no correto diagnóstico. A literatura aponta um tempo médio desde o início dos sintomas de ELA até ao seu diagnóstico de aproximadamente 14 meses.²⁹ Sendo a ELA uma doença rapidamente fatal, o erro e atraso no diagnóstico tem um importante impacto a nível médico e humano,

podendo submeter o doente a tratamentos e/ou intervenções desnecessárias e prolongando a sua angústia. Um estudo concluiu até que os erros diagnósticos que impliquem intervenções cirúrgicas poderão levar a que haja uma aceleração na progressão da doença.³⁰

Os objetivos deste estudo passam por caracterizar retrospectivamente a casuística de doentes internados com o diagnóstico de ELA num centro hospitalar universitário do norte de Portugal, avaliando a sua evolução desde os sintomas iniciais, progressão da doença e diagnóstico, bem como aferir o atraso e erros iniciais no diagnóstico e eventuais tratamentos/intervenções desnecessárias.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados os doentes com o diagnóstico de ELA internados no Centro Hospitalar Universitário de São João (CHUSJ) entre os anos de 2010 e 2018. Assim pretendeu-se selecionar apenas doentes com registos totalmente disponíveis informaticamente. Foram consultados os processos clínicos hospitalares digitais e recolhidas as informações necessárias. Foram incluídos apenas doentes com diagnóstico comprovado de ELA. Foram excluídos casos com ausência de informação completa disponível assim como doentes com diagnóstico e seguimento não exclusivo no CHUSJ.

Registaram-se os sintomas iniciais da doença e o tempo de progressão até ao atingimento de alguns marcos clínicos estabelecidos: diagnóstico definitivo de ELA (segundo a aplicação dos critérios de *Awaji-Shima* aos critérios de *El Escorial* revistos em 2000¹¹), necessidade de deambular com apoio, incapacidade de deambular, presença de disartridisfonía, disfagia, realização de gastrostomia percutânea endoscópica (PEG), ventilação não invasiva (VNI), ventilação mecânica invasiva (VMI) e morte. Foi registada ainda informação relativa à existência de história familiar de doença do neurónio motor ou demência e estudo genético realizado. Finalmente avaliou-se o percurso dos doentes desde o início dos sintomas aferindo-se eventuais diagnósticos prévios inapropriados e/ou tratamentos/intervenções desnecessárias.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHUSJ de acordo com as normas da Declaração de Helsínquia.

Para o tratamento estatístico utilizou-se o *IBM® SPSS® Statistics*, versão 25. A avaliação da normalidade das variáveis foi aferida pelo teste de *Shapiro-Wilk*. A significância foi assumida para valores de $p < 0,05$. Para avaliar a significância da comparação de amostras, foram utilizados os

testes *T-student* para amostras independentes com distribuição normal e o teste de *Mann-Whitney* para as que não seguiam a normalidade.

RESULTADOS

Da pesquisa efetuada foram identificados 101 doentes com o diagnóstico de ELA. Após a consulta dos processos foram excluídos 35 por inexistência de dados completos acessíveis. Consequentemente, incluíram-se neste estudo 66 doentes, dos quais 57,6% eram do sexo feminino (n=38), conferindo um rácio homem/mulher de 1:1,4.

À data da recolha dos dados 77,3% dos doentes já tinham falecido, sendo a mediana da idade do óbito de 69 anos [45-84].

A média da idade dos doentes aquando do aparecimento dos primeiros sintomas foi de $62 \pm 10,8$ anos. De acordo com o segmento corporal onde se iniciaram os sintomas e qual o tipo de sintoma de apresentação, 42,4% manifestaram sinais de atingimento do segmento espinal cervical (dos quais 36,4% tinham défice motor dos membros superiores, 4,5% insuficiência respiratória e 1,5% fasciculações), 30,3% com sinais do segmento bulbar (todos com disartrrodifonia) e 27,3% com sinais de atingimento espinal lombo-sagrado (défice motor dos membros inferiores).

Atentando no tempo decorrido desde o início dos sintomas até que se tenha estabelecido o diagnóstico clinicamente definitivo de ELA a sua mediana foi de 14,5 meses [1-79]. Na prática clínica é habitual iniciar-se a terapêutica com Riluzole quando a suspeição clínica do médico é substancial, ainda que não estejam reunidos os critérios de ELA clinicamente definitiva. Na nossa coorte a terapêutica com Riluzole foi iniciada 12,0 meses [1-65] após início dos sintomas. De referir que sete doentes (10,6%) faleceram sem nunca terem cumprido o diagnóstico formal de ELA clinicamente definitiva. Destes casos apenas dois tinham forma de ELA clássica e os restantes tinham outras variantes: um atrofia muscular progressiva e quatro paralisia bulbar progressiva.

Considerando os tipos de doença do neurónio motor na nossa coorte, a forma de ELA clássica foi a mais prevalente com 75,8% dos doentes (n=50); 15,2% apresentavam paralisia bulbar progressiva (n=10); 4,5% atrofia muscular progressiva (n=3); 1,5% esclerose lateral primária (n=1); 1,5% *Flail Arm Syndrome* (n=1). Finalmente, de referir que um dos doentes evidenciou uma forma atípica de ELA, com polineuropatia associada, representando 1,5% da coorte.

Do grupo de estudo, seis dos doentes (9,1%) apresentavam história familiar de ELA, constatando-se que em quatro (67%) os seus familiares afetados também apresentavam quadro demencial

associado, dos quais três com características de demência frontotemporal e os restantes sem dados clínicos que permitam categorizar o tipo de demência.

Foram realizados estudos genéticos em 39% dos doentes (n=26), pesquisando-se a presença de mutações patogénicas sistematicamente nos genes *SOD1*, *C9orf72* e pontualmente noutros genes. Foram encontradas mutações em cinco doentes (19.2%). Em quatro doentes encontrou-se uma expansão patológica do hexanucleotídeo GGGGCC do gene *C9orf72*; em um doente foi detetada uma variante provavelmente patogénica em heterozigotia no gene *FUS* e em nenhum doente se encontrou mutação no gene *SOD1*.

Foi identificada uma mutação causal em 50% dos doentes que tinham forma familiar de ELA e em 10% das formas esporádicas.

Dos doentes com mutação no gene *C9orf72*, três (75%) tinham algum familiar com doença do neurónio motor e também em três (75%) havia associação a demência. Apenas um doente com esta mutação não tinha história familiar da doença. Para além disto, os doentes com esta mutação apresentaram idade de início dos sintomas significativamente menor, com mediana de 47,0 anos [43-54], comparativamente com 65,0 anos [34-81] nos restantes doentes (U=26,5; $p=0.009$). O tempo de sobrevida foi também menor, com mediana de 31,5 meses [23-48], contra a mediana de 33,0 meses [16-126] nos restantes doentes, contudo as diferenças não atingiram valores significativos (U=85,0; $p=0.752$).

Na tabela 1, são apresentados os tempos decorridos desde os primeiros sintomas até o atingimento de marcos de incapacidade, refletindo deste modo a progressão da doença. De forma global, na nossa coorte, disartrodifonia, seguida de disfagia foram os primeiros marcos a serem atingidos e de forma precoce, na evolução da doença. Seguidamente surgiram a necessidade de apoio para deambulação e posteriormente as dificuldades respiratórias, com necessidade de VNI. Nas fases mais avançadas da doença a disfagia evoluiu para a necessidade de colocação de PEG. Os marcos de incapacidade que mais tardiamente foram atingidos foi a incapacidade completa de deambulação e por último, nalguns casos, a VMI. De salientar que, relativamente a esta última, apenas nove doentes foram traqueostomizados, tendo a maioria declinado esta medida.

Estudou-se o tempo de sobrevida global da coorte, em que a sua mediana foi de 33,0 meses [16-126].

Tabela 1 - Marcos de incapacidade (tempo em meses)

	N	Mínimo	Máximo	Mediana	Média (Desvio padrão)
Disartrodisfonia	64	0	89	11,0	17,34 ($\pm 2,7$)
Disfagia	63	0	86	13,0	18,89 ($\pm 19,2$)
Deambular com apoio	52	1	118	21,0	25,08 ($\pm 19,3$)
Ventilação Não Invasiva	55	3	92	21,0	25,69 ($\pm 19,6$)
PEG	40	5	102	23,0	32,12 ($\pm 23,2$)
Ventilação Invasiva	9	17	63	25,0	31,00 ($\pm 14,8$)
Incapacidade de deambular	49	3	124	25,0	33,63 ($\pm 25,0$)

Um dos principais objetivos deste estudo foi avaliar a existência de diagnósticos prévios inadequados, na fase inicial da doença destes doentes. Nesta coorte 12 doentes (18,2%) tiveram um diagnóstico alternativo inicial incorreto. Os diagnósticos incorretos foram patologia mielorrádicular estrutural (compressiva) em quatro doentes (33,3%), mononeuropatias noutros quatro (33,3%), Síndrome Parkinsónica em dois (16,7%), miopatia tireotóxica em um doente (8,3%) e uma suspeita de síndrome paraneoplásico (8,3%). Do total de doentes estudados, seis (9,1%) acabaram mesmo por ser intervencionados cirurgicamente.

Foi avaliado o possível impacto destes diagnósticos inadequados no tempo decorrido até ao diagnóstico definitivo de ELA, constatando-se que nestes doentes demorou-se mais tempo, mediana de 21,5 meses [6-42], do que nos restantes sujeitos, 13,0 meses [1-79], todavia esta diferença não atingiu significância estatística ($U=170,5$; $p=0,062$).

Para além disso, constatou-se que nos doentes que tiveram diagnósticos prévios inadequados, o tempo desde o início dos sintomas até que se iniciou terapêutica com Riluzole, foi significativamente mais longo, com mediana de 19,5 meses [6-37], do que os restantes indivíduos, 10,0 meses [1-65], ($U=179,5$; $p=0,027$). Contudo, o tempo de sobrevida após o início do fármaco não foi significativamente diferente, sendo de 20 meses [5-48] nos indivíduos que tiveram diagnósticos prévios e de 22 meses [6-83], nos restantes ($U=134,5$, $p=0,375$).

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu uma caracterização da progressão da doença num grupo de doentes, avaliando o tempo até se atingirem alguns marcos clínicos de incapacidade. Além da caracterização da amostra, debruçámo-nos sobre a dificuldade diagnóstica e o impacto desta no início do tratamento, submissão dos doentes a procedimentos desnecessários e sua sobrevida.

Quanto às características demográficas da nossa coorte, obtivemos um predomínio do género feminino, contrariamente ao habitualmente relatado na literatura. Todavia, esta diferença será provavelmente estocástica, não sendo corroborada por nenhum mecanismo patológico conhecido na ELA que difira entre géneros. Relativamente a outras características, estas apresentaram-se concordantes com o classicamente descrito, com início dos sintomas na sétima década de vida, tempo de sobrevida de aproximadamente 33 meses e idade de óbito aos 69 anos. A apresentação da doença foi predominantemente espinal, em 70% dos doentes e bulbar em 30%.^{31,32}

Em 9,1% dos doentes a existência de história familiar sugestiva permitiu a classificação em ELA familiar. Nos restantes casos a doença foi considerada esporádica. Classicamente, considera-se que as formas familiares são responsáveis por aproximadamente 10% dos casos³³, aproximando-se este valor do por nós registado.

A heterogeneidade dos fenótipos motores da ELA é um aspeto bem conhecido e a sua variabilidade é determinada por três características principais: a região corporal onde se iniciam os sintomas, o atingimento do neurónio motor superior, inferior ou de ambos e a velocidade da evolução da doença. Na nossa coorte 75% dos doentes apresentaram a forma clássica da doença, 15% Paralisia Bulbar Progressiva e os restantes 10% incluem-se em formas menos frequentes de apresentação. Esta distribuição é concordante com a literatura.¹⁸

Apesar da grande maioria dos casos de ELA ser esporádica, existe um número significativo de variantes patogénicas em diversos genes que parecem ser responsáveis pela doença. Em 10% dos casos tidos como esporádicos e em até 80% das formas familiares de ELA identifica-se uma variante patogénica subjacente.¹⁸ Na nossa coorte constatamos a presença de uma mutação em 10% das formas esporádicas, concordante com o estabelecido, mas em apenas 50% dos doentes com forma familiar de ELA. Este valor poderá ser explicado pela utilização de testes genéticos não compreensivos, mas antes dirigidos apenas aos genes mais comumente envolvidos.

A elevada prevalência de défices cognitivos, alterações comportamentais ou mesmo demência frontotemporal em doentes com ELA, associados frequentemente a expansões patológicas no

gene *C9orf72* contribuiu para a afirmação da ELA como uma doença neurodegenerativa. Esta mutação é a mais frequente causa de ELA familiar na população Europeia.¹⁹ Também pudemos constatar que esta foi a preponderante, perfazendo 80% das alterações genéticas encontradas na nossa coorte, sendo que, 75% destes doentes tinham história familiar de demência, predominantemente do tipo frontotemporal. De forma concordante à literatura, verificámos na nossa amostra que estes doentes têm um início precoce da doença.³⁴

A evolução clínica da ELA é bastante heterogénea e varia de acordo com o fenótipo da doença, segmento de início dos sintomas, história familiar, medicação, entre outros fatores. Na nossa amostra o atingimento bulbar, com disartródia foi o marco de incapacidade mais precoce, surgindo em mediana antes do término do primeiro ano de doença e precedendo a disfagia. Este fenómeno é corroborado pela descrição de que na ELA de início bulbar, a disartria é oito vezes mais comum do que a disfagia como sintoma inaugural. Estes achados poderão sugerir que a musculatura lingual é mais vulnerável ao processo neurodegenerativo do que os músculos responsáveis pela deglutição. Para além disso, a disartria poderá ser mais facilmente percebida pelos doentes e cuidadores, do que a disfagia.³⁵

As dificuldades na locomoção levam a que os doentes necessitem de apoio para deambular. Este marco de incapacidade apareceu em mediana no decurso do segundo ano de sintomas da doença. Já a incapacidade total de marcha surge mais tardiamente, numa fase mais avançada, ainda que apenas cerca de 4 meses após as dificuldades na deambulação.

A par da dificuldade da marcha manifestam-se os problemas respiratórios, insuficiência ventilatória clínica ou subclínica conducente à necessidade de VNI. O suporte ventilatório melhora a sobrevida, qualidade de vida e desempenho cognitivo dos doentes.³⁶ Os critérios para o início de VNI continuam não consensuais. Um estudo internacional recente evidenciou essa falta de homogeneidade em diferentes centros, por conseguinte é expectável que haja discrepâncias no seu período de iniciação.³⁷ Na nossa coorte, este tempo foi de 21 meses, sendo mais precoce do que noutros estudos com um tempo médio de início aos 35 meses³⁸, mas mais tardio do que outro, em que os doentes iniciaram a ventilação após aproximadamente 14 meses do início de sintomas.³⁹

A progressão da disfagia com consequente incapacidade de alimentação, desnutrição e risco de aspiração leva à necessidade de colocação de PEG. Este marco de progressão da doença surgiu, na nossa coorte, aos 23 meses após sintomas, após o início de VNI e antes da incapacidade total de deambulação. Um estudo recente demonstrou que a inserção da PEG é um procedimento seguro e que é um fator que aumenta a sobrevida dos doentes. Contudo, neste estudo, após a

sua colocação a sobrevida média foi de 6 meses, corroborando que a necessidade da sua colocação surge habitualmente na fase mais tardia da doença.³⁸ Noutras séries em que foi também avaliado o tempo de evolução desde o início dos sintomas até à colocação da PEG o intervalo foi de aproximadamente 25 meses, um valor muito semelhante à nossa realidade.^{38,40}

A falência do sistema respiratório é o evento terminal na maioria dos doentes com ELA, tornando-se refratária à VNI, sendo este o momento em que outros níveis de cuidados têm de ser propostos. Nesta fase as intervenções passam por privilegiar o conforto através do reforço de cuidados de suporte/paliativos ou colocar-se a hipótese de realização de traqueostomia e início de VMI. Esta técnica prolonga a vida dos doentes após a sua colocação entre 8 a 21 meses.^{41,42} Para muitos é, contudo, questionável a qualidade de vida conseguida com esse prolongamento; adicionalmente coloca problemas quanto ao *timing* de retirada desta VMI. Por esses motivos este é, atualmente, um procedimento aplicado a uma minoria dos doentes. Em concordância, na nossa série, este foi o último marco clínico de incapacidade da doença e apenas 13,6% dos doentes optaram pela traqueostomia com VMI. Na literatura a percentagem de doentes submetidos a esta medida varia, nos países ocidentais, entre os 2% e os 16%.^{39,41,43}

A ELA tipicamente inicia-se em idades mais avançadas e com sintomas que poderão ser inespecíficos, tornando o seu diagnóstico difícil. O tempo de atraso no diagnóstico varia nas diferentes séries entre os 11 e os 22 meses-^{30,44} Na nossa amostra foi de 14,5 meses, situando-se no intervalo da literatura.

De referir que este atraso nem sempre se deve a uma inapropriada avaliação clínica; não raras vezes, um doente apenas cumpre critérios de ELA provável, quando os neurologistas já não têm dúvidas do diagnóstico, após verificada a evolução clínica e excluídas as patologias diferenciais mais relevantes, podendo levar ainda algum tempo até que se cumpram os critérios de ELA clinicamente definitiva. Por conseguinte, na prática clínica, é habitual iniciar-se a terapêutica com Riluzole, mesmo antes de se cumprirem esses pressupostos. Este facto é corroborado considerando que o tempo decorrido até que os doentes iniciaram terapêutica com Riluzole, 12,0 meses, foi 2,5 meses inferior ao tempo até ao estabelecimento de critérios de ELA definitiva. Apesar dos critérios terem evoluído desde o consenso de *El Escorial*²⁴, melhorando-se a sensibilidade e especificidade com as subseqüentes revisões^{10,25,45,46}, estas continuam a ser sub-ótimas.

Estas dificuldades são maiores na presença de fenótipos de ELA que não a sua forma clássica. Na nossa coorte 10,6% dos doentes acabaram por falecer sem cumprir os princípios da ELA clinicamente definitiva.

Na figura 1, encontra-se esquematicamente representada a evolução clínica dos doentes com ELA até ao atingimento dos marcos clínicos, por nós avaliados.

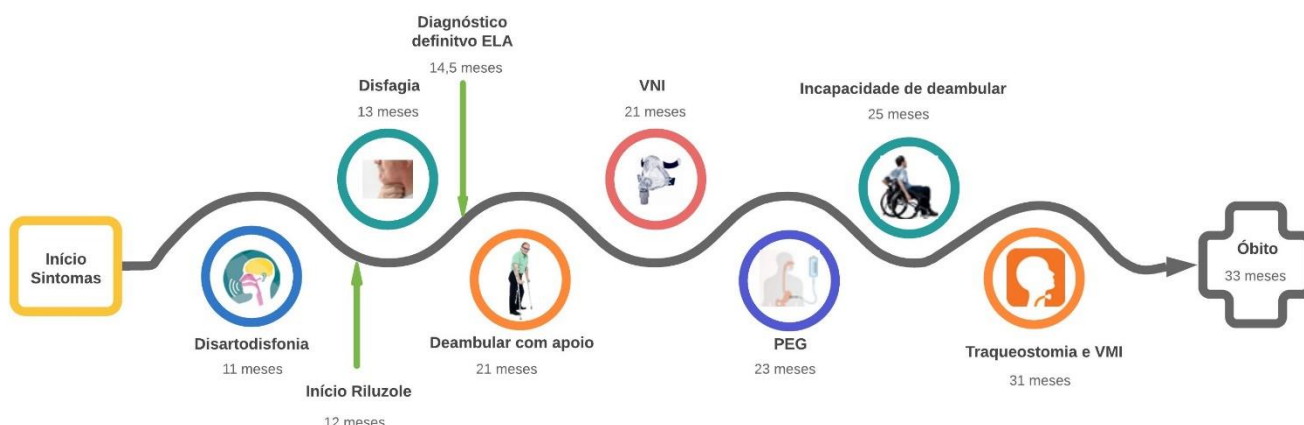


Figura 1 - Progressão da doença com tempos de atingimento dos marcos clínicos avaliados (medianas em todos os marcos, exceto traqueostomia e VMI que é a média)

É sabido que as dificuldades no diagnóstico precoce da ELA levam a que haja erros diagnósticos que culminam, por vezes, em intervenções cirúrgicas ou outros procedimentos terapêuticos que se vêm a verificar desnecessários. Na nossa série, 18,2% dos doentes tiveram um diagnóstico prévio incorreto, acarretando procedimentos cirúrgicos em metade (9,1%). As taxas de erro em algumas séries internacionais chegam a ser substancialmente maiores, com cifras entre 28% a 45%.^{29,47,48,49} Da mesma forma a literatura relata procedimentos cirúrgicos inapropriados numa proporção mais substancial, na ordem dos 21% a 27%.^{27,50}

O erro diagnóstico não só é lesivo ao poder acarretar procedimentos desnecessários, dolorosos, caros e eventualmente perigosos, mas é-o também ao atrasar o estabelecimento e prescrição de terapia farmacológica e de suporte apropriadas. Uma outra implicação muito relevante é o impacto psicológico nos doentes e suas famílias, com o prolongar da angústia e incerteza do diagnóstico, dificuldade em planear o futuro pessoal e familiar e até uma eventual perda da confiança terapêutica deste na equipa médica. Finalmente é importante salientar que os erros diagnósticos implicam ainda, obstáculos para o coreto estudo da doença e participação em ensaios clínicos.⁴⁹ Uma grande série irlandesa demonstrou que 10% dos doentes morreram sem cumprirem critérios de elegibilidade para entrar em ensaios clínicos.³⁵

Não se evidenciou uma diferença significativa na sobrevida global quer de todos os doentes alvo de erro diagnóstico inicial, quer daqueles que foram intervencionados cirurgicamente. Atualmente o único fármaco aprovado em Portugal para o tratamento da ELA é o Riluzole e os seus resultados no prolongamento da sobrevida são modestos (3 a 6 meses). Esta insuficiência atual de terapias modificadoras do curso da doença, culmina na ausência de diferença real de

sobrevida quando o tratamento é iniciado tardiamente em virtude de erro diagnóstico. Não obstante, alguns estudos avaliaram a fase da doença em que o Riluzole teria mais efeito, concluindo que a sua capacidade moduladora e os benefícios na sobrevida ocorriam nas fases mais avançadas da doença.⁵¹ Por outro lado, demonstrou-se que o Riluzole exerce também alguns efeitos transitórios na hiperexcitabilidade axonal e cortical, aparentemente em fases precoces da patologia.⁵² Será lícito concluir que este fármaco tem duas fases de ação, uma na fase inicial e outra tardia. Ainda que o efeito na sobrevida seja modesto, o atraso no diagnóstico em fases precoces da doença pode levar a que se perca esta fase em que o fármaco é mais eficaz. A inexistência de diferença significativa na sobrevida poderá dever-se ao efeito modesto global do Riluzole, assim como à existência de uma segunda fase de maior eficácia do fármaco no avançar da doença, quando todos os doentes estão sob terapêutica. Outros estudos corroboram esta ideia, demonstrando não haver diferenças significativas na sobrevida de doentes que foram incorretamente intervencionados devido a erros no diagnóstico de ELA.²⁸

Uma limitação do nosso estudo foi o número relativamente reduzido de doentes, com a inerente perda de poder amostral para conclusões mais robustas assim como a limitação na extrapolação de resultados.

CONCLUSÃO

A ELA é uma doença bastante heterogênea, com evolução clínica variável de acordo com os seus fenótipos. É importante perceber-se como evolui genericamente para, de alguma forma, se conseguir antever o surgimento de alguns marcos de incapacidade e delinear estratégias para os abordar. Ademais o conhecimento da evolução e da sobrevida destes doentes poderá ter um grande impacto com o surgimento de estratégias terapêuticas mais substanciais.

A inespecificidade dos sintomas e sinais da ELA na sua fase inicial torna o seu diagnóstico difícil, conduzindo frequentemente a erros, que atrasam o reconhecimento da doença, condicionando intervenções desnecessárias num número importante de doentes e impactam psicologicamente doentes e familiares. Torna-se evidente a necessidade de sensibilizar os profissionais de saúde para as manifestações clínicas da ELA, para possibilitar o seu reconhecimento precoce e pronto encaminhamento para um seguimento especializado.

REFERÊNCIAS

1. Ropper, A. & Brown, R. Principles of Neurology. McGraw-Hill Medical Publishing Division (2005). doi:10.7556/jaoa.1993.93.12.1242.
2. Magnus, T. et al. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: Predictors of survival. *Muscle and Nerve* 25, 709–714 (2002).
3. Swinnen, B. & Robberecht, W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 661–670 (2014).
4. Zhang, H. G., Chen, L., Tang, L., Zhang, N. & Fan, D. S. Clinical features of isolated bulbar palsy of amyotrophic lateral sclerosis in Chinese population. *Chin. Med. J. (Engl.)* 130, 1768–1772 (2017).
5. Al-Chalabi, A. & Hardiman, O. The epidemiology of ALS: A conspiracy of genes, environment and time. *Nat. Rev. Neurol.* 9, 617–628 (2013).
6. Gautier, G. et al. ALS with respiratory onset: Clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 379–382 (2010).
7. Chiò, A. et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 740–746 (2011).
8. Karam, C., Scelsa, S. N. & MacGowan, D. J. L. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 364–368 (2010).
9. Gregoriou, M., Matsaniotis, N. & Papadakis, G. Progressive Bulbar Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 11, 630–632 (1969).
10. Costa, J., Swash, M. & De Carvalho, M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Arch. Neurol.* 69, 1410–1416 (2012).
11. de Carvalho, M. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 119, 497–503 (2008).
12. Ludolph, A. et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 16, 291–292 (2015).
13. Wais, V. et al. The concept and diagnostic criteria of primary lateral sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 136, 204–211 (2017).
14. Tartaglia, M. C. et al. Differentiation Between Primary Lateral Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch. Neurol.* 64, 232 (2007).
15. de Carvalho, M., Scotto, M. & Swash, M. Clinical patterns in progressive muscular atrophy (PMA): A prospective study. *Amyotroph. Lateral Scler.* 8, 296–299 (2007).
16. Liewluck, T. & Saperstein, D. S. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* 33, 761–773 (2015).
17. Byrne, S. et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 623–627 (2011).
18. van Es, M. A. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 390, 2084–2098 (2017).
19. Hardiman, O. et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 3, (2017).

20. Statland, J. M. et al. Primary Lateral Sclerosis HHS Public Access. *Neurol Clin* 33, 749–760 (2015).
21. Leblond, C. S. et al. De novo FUS P525L mutation in Juvenile amyotrophic lateral sclerosis with dysphonia and diplopia. *Neurol. Genet.* 2, (2016).
22. Ma, L., Shi, Y., Chen, Z., Li, S. & Zhang, J. A novel SETX gene mutation associated with Juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Behav.* 8, 1–4 (2018).
23. Shellikeri, S. et al. The neuropathological signature of bulbar-onset ALS: A systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 75, 378–392 (2017).
24. Brooks, B. R. El escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 124, 96–107 (1994).
25. Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. & Munsat, T. L. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* 1, 293–299 (2000).
26. Cristini, J. Misdiagnosis and missed diagnoses in patients with ALS. *JAAPA* 19, 29–35 (2006).
27. Srinivasan, J., Scala, S., Jones, H. R., Saleh, F. & Russell, J. A. Inappropriate surgeries resulting from misdiagnosis of early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* 34, 359–360 (2006).
28. Yoshor, D., Klugh, A., Appel, S. H. & Haverkamp, L. J. Incidence and characteristics of spinal decompression surgery after the onset of symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosurgery* 57, 984–988 (2005).
29. Kraemer, M., Buerger, M. & Berlit, P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 112, 103–105 (2010).
30. Pinto, S., Swash, M. & De Carvalho, M. Does surgery accelerate progression of amyotrophic lateral sclerosis? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 643–646 (2014).
31. Logroscino, G. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 385–390 (2010).
32. Zarei, S. et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* 6, (2015).
33. Renton, A. E., Chiò, A. & Traynor, B. J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat. Neurosci.* 17, 17–23 (2014).
34. Byrne, S. et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: A population-based cohort study. *Lancet Neurol.* 11, 232–240 (2012).
35. Traynor, B. J. et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch. Neurol.* 57, 1171–1176 (2000).
36. Morelot-Panzini, C., Bruneteau, G. & Gonzalez-Bermejo, J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The ‘when’ and ‘how’ of the matter. *Respirology* 24, 521–530 (2019).
37. Heiman-Patterson, T. D. et al. Understanding the use of NIV in ALS: results of an international ALS specialist survey. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 19, 331–341 (2018).

38. Burkhardt, C., Neuwirth, C., Sommacal, A., Andersen, P. & Weber, M. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLoS One* 12, (2017).
39. Fernandes Palheiros Conde, B. D. C., Martins, N., Matos, E., Rodrigues, I. & Winck, J. C. Ventilatory support criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients and outcomes. 9, P25 (2019).
40. Nagashima, K. et al. An analysis of prognostic factors after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 376, 202–205 (2017).
41. Chiò, A. et al. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: A 10-year population-based study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 1141–1143 (2010).
42. Vianello, A. et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Crit. Care* 26, 329.e7-329.e14 (2011).
43. Ceriana, P., Surbone, S., Segagni, D., Schreiber, A. & Carlucci, A. Decision-making for tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a retrospective study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 492–497 (2017).
44. Househam, E. & Swash, M. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: What scope for improvement? *J. Neurol. Sci.* 180, 76–81 (2000).
45. De Carvalho, M. & Swash, M. Amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Curr. Opin. Neurol.* 24, 497–503 (2011).
46. Geevasinga, N. et al. Author response: Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology* 88, 719 (2017).
47. Nzwalo, H., De Abreu, D., Swash, M., Pinto, S. & De Carvalho, M. Delayed diagnosis in ALS: The problem continues. *J. Neurol. Sci.* 343, 173–175 (2014).
48. Palese, F., Sartori, A., Logroscino, G. & Pisa, F. E. Predictors of diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study based on administrative and electronic medical records data. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 20, 176–185 (2019).
49. Chiò, A. ISIS Survey: An international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Suppl.* 246, 1–5 (1999).
50. Belsh, J. M. & Schiffman, P. L. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *J. Neurol. Sci.* 139, 110–116 (1996).
51. Fang, T. et al. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 17, 416–422 (2018).
52. Geevasinga, N. et al. Riluzole exerts transient modulating effects on cortical and axonal hyperexcitability in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17, 580–588 (2016).

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa

Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines



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 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 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#onlineSubmissions>.

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/4a/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).

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).

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 correções 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 referências 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). 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 (toma-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 dpi 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: †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, IIII, ¶¶.

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 dpi 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 dpi 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.^{12,15,16}

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.

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>.