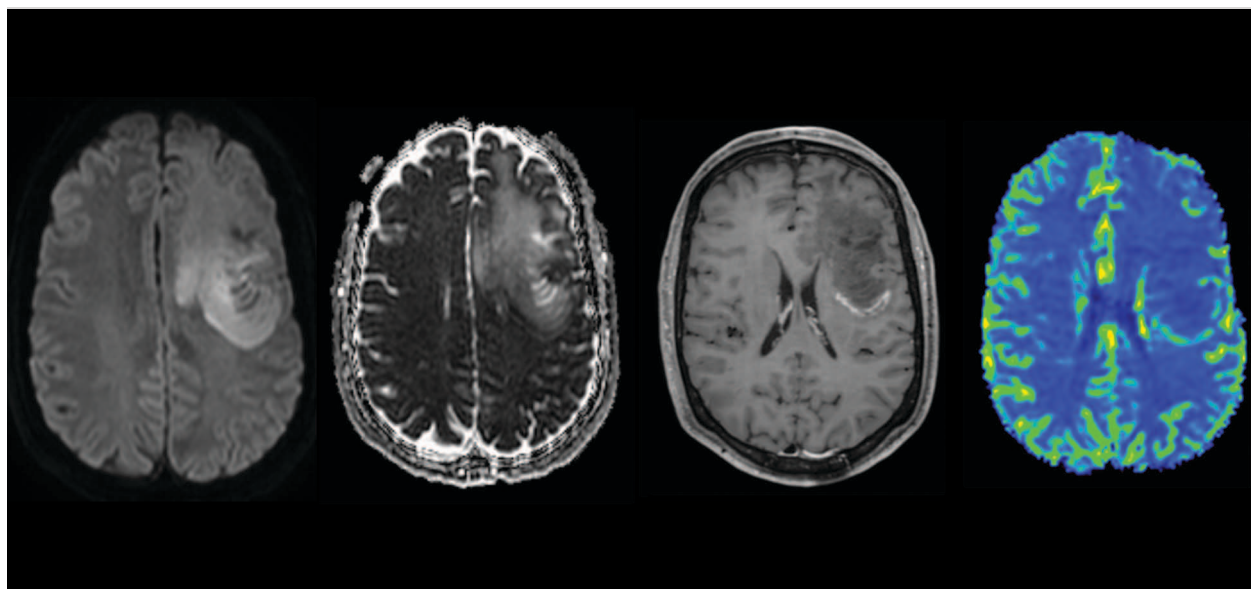


Sinapse[®] 20 ANOS

Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia
Journal of the Portuguese Society of Neurology

ISSN: 1645-281X E-ISSN: 2184-4210



Editorial

Reflexões

Artigos Originais/Original Articles

Custo e Carga da Doença de Alzheimer nos Idosos em Portugal

Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal

Artigo de Revisão/Review Article

A Round of Applause: A Review of the Applause Sign

Caso Clínico/Case Report

Refractory Post-Dural Puncture Headache: The Utility of Computed Tomography Myelography

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

Rare Presentation of Spontaneous Carotid Artery Dissection

Balo's Concentric Sclerosis Mimicking High-Grade Tumor

Sumário/Table of Contents

Editorial

199 Reflexões

Reflections

Catarina Resende de Oliveira

Artigos Originais/Original Articles

201 Custo e Carga da Doença de Alzheimer nos Idosos em Portugal

Disease Burden and Costs Associated with Alzheimer's Disease in the Elderly in Portugal

João Costa, Margarida Borges, Rosa Encarnação, Horácio Firmino, Manuel Gonçalves-Pereira, Patrícia Lindeza, Filipa Sampaio, Isabel Santana, Rita Sousa, Ricardo Taipa, Ana Verdelho, Luís Silva-Miguel

212 Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal

Burden of Disease and Cost of Illness of Spinal Muscular Atrophy in Portugal

João Costa, Teresa Coelho, Teresa Moreno, Luís Negrão, Joana Ribeiro, Manuela Santos, Miguel Oliveira Santos, José Pedro Vieira, Edgar Pinheiro, Rita Guerreiro, Luís Silva Miguel, Margarida Borges

Artigo de Revisão/Review Article

223 A Round of Applause: A Review of the Applause Sign

Uma Revisão do Sinal do Aplauso

João Moura, Ernestina Santos

Caso Clínico/Case Report

230 Refractory Post-Dural Puncture Headache: The Utility of Computed Tomography Myelography

Cefaleia Pós-Punção Dural Refratária: Utilidade da Mielografia por Tomografia Computorizada

José Lourenço Rosa, Rita Marques, Andreia Fernandes, Diana Melancia, Margarida Dias

Imagens em Neurologia/Images in Neurology

233 Rare Presentation of Spontaneous Carotid Artery Dissection

Apresentação Rara de Dissecção Carotídea Espontânea

Ângela Abreu, Leonor Rebordão, Elsa Parreira

235 Balo's Concentric Sclerosis Mimicking High-Grade Tumor

Esclerose Concêntrica de Balo: Mimetizador de Tumor de Alto-Grau

Catarina Pinto, Joana Lopes, Tiago Costa, Cristina Ramos

237 Instruções aos Autores e Políticas Editoriais / Instructions for Authors and Editorial Policies

Órgão oficial / Affiliations:

Sociedade Portuguesa de Neurologia; Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica; Conselho Português para o Cérebro; Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências; Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla; Liga Portuguesa Contra a Epilepsia; Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral; Sociedade Portuguesa de Cefaleias; Sociedade Portuguesa das Doenças do Movimento; Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares; Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia; Sociedade Portuguesa de Neuropediatria

Director / Director:

Isabel Luzeiro (Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia), Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

Catarina Resende Oliveira, Centro de Neurociências de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Associados / Associate Editors:

Filipe Palavra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

Elsa Parreira, Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal

Cristina Januário, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Maria José Sá, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

João Lemos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Teresa Coelho, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Manuel Melo Pires, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Patrícia Canhão, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Pedro Alberto Silva, Centro Hospitalar e Universitário de S. João e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Sónia Batista, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Leonor Correia Guedes, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Luís Maia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Manuel Correia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Ricardo Taipa, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Sofia Reimão, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Conselho Editorial / Editorial Board

José Barros, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Isabel Pavão Martins, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Ferro, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

Miguel Viana Baptista, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental e Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Mamede de Carvalho, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

António Martins da Silva, Centro Hospitalar Universitário do Porto e Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Porto, Portugal

Raquel Gil-Gouveia, Hospital da Luz e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Vitor Oliveira, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Pimentel, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

Maria Carolina Silva, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:

Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

Propriedade, Edição e Administração / Property, Editing and Management:

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

A revista SINAPSE® está licenciada com uma Licença Creative Commons – Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional.

SINAPSE is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives 4.0 International License.

CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão eletrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier

SCOPUS – Elsevier

IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Trav. Álvaro Castelões, nº 79-2º andar-sala 9
4450-044 Matosinhos, Portugal

Tm.: +351 933 205 202

Correio eletrónico / Email: sinapse.spn@gmail.com

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagem retirada do artigo “Balo’s Concentric Sclerosis Mimicking High-Grade Tumor”

Produção gráfica / Graphic production: Porto

Registo / Register: Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper.

Registo de Marca / Trade Mark: 358 268 (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)

ISSN: 1645-281X

E-ISSN: 2184-4240

Depósito Legal / Legal Deposit: 172 674/01

Tiragem / Edition: 2000 exemplares / 2000 units

Preço unitário / Price per number: 10€

Assinatura anual / Annual subscription: 15€

A SINAPSE® está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

This journal subscribes to the principles and guidelines of the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Revista Oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia
(www.spneurologia.com)

Official Journal of the Portuguese Society of Neurology
(www.spneurologia.com)

EDITORIAL

Reflexões

Reflections

 Catarina Resende de Oliveira ^{1,*}

1-Faculty of Medicine / University of Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/220003/2021>

Neste editorial do último número de 2021 da SINAPSE, faço uma breve reflexão sobre os desafios em saúde que tivemos e vamos continuar a ter de responder no ano que agora termina e no futuro, perante a aparente indiferença do fluir do tempo que mantém o seu ritmo próprio, num ano marcado pela incerteza associada à evolução da pandemia COVID-19.

A pandemia mostrou-nos a importância da aliança entre ciência e saúde e da ciência no suporte à tomada de decisão política. Enquanto nos fornecia os meios para o controlo da pandemia, numa demonstração da rápida capacidade de adaptação não só dos investigadores como dos profissionais de saúde na resposta a novos e inesperados desafios, expunha as fragilidades de um sistema de saúde onde não existe uma cultura de investigação, o que se traduz na falta de preparação dos serviços de saúde para responder de modo eficiente e rápido a estes desafios e sobretudo na reduzida capacidade de antecipar desafios futuros.

As restrições impostas ao contacto social, o medo e a incerteza vividos em situação de pandemia, comprometem a saúde mental nas diferentes faixas etárias, desde os jovens aos idosos, vão repercutir-se a nível comportamental e cognitivo, e contribuirão para agravar o impacto socioeconómico das doenças do cérebro.

Os sistemas de saúde enfrentam hoje e enfrentarão num futuro próximo o dilema do aumento exponencial de custos num contexto de recursos sempre finitos. Impõe-se, assim, que se faça uma avaliação criteriosa dos resultados das intervenções, que se dinamizem espaços de diálogo multidisciplinar, que envolvam não só os profissionais de saúde como peritos de áreas diversas, da economia à sociologia, à engenharia, física e matemática, à bioinformática, entre outras.

É assim fundamental a promoção de uma cultura de investigação e de disseminação do conhecimento, de comunicação clara e precisa com a sociedade e entre os profissionais de saúde, que permita incorporar cada nova descoberta no tempo certo, que permita questionar as decisões tomadas na prática clínica diária, na procura de uma medicina de qualidade.

É essencial que se criem estruturas multidisciplinares dinâmicas e ágeis, capazes de reconhecer e criar oportunidades de desenvolvimento pessoal e coletivo.

Não será demais relembrar que o maior e mais precioso recurso das instituições são as pessoas. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Editorial, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Catarina Resende de Oliveira
Pólo das Ciências da Saúde,
Azinha de Santa Comba, Celas
3000-578 Coimbra, Portugal
catarina.n.oliveira@gmail.com

Recebido / Received: 2021-12-29

Aceite / Accepted: 2021-12-30

Publicado / Published: 2022-01-20

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Custo e Carga da Doença de Alzheimer nos Idosos em Portugal**Disease Burden and Costs Associated with Alzheimer's Disease in the Elderly in Portugal**

João Costa ^{1,*}, Margarida Borges ¹, Rosa Encarnação ², Horácio Firmino ³, Manuel Gonçalves-Pereira ⁴, Patrícia Lindeza ¹, Filipa Sampaio ¹, Isabel Santana ⁵, Rita Sousa ¹, Ricardo Taipa ⁶, Ana Verdelho ⁷, Luís Silva-Miguel ¹

1-Faculdade de Medicina / Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

2-Hospital de Magalhães Lemos / Hospital de Magalhães Lemos, Lisboa, Portugal

3-Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Faculdade de Ciências Médicas / NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

5-Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra Coimbra, Portugal

6-Centro Hospitalar Universitário do Porto, Hospital Santo António / Centro Hospitalar Universitário do Porto, Hospital Santo António, Porto, Portugal

7-Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte / Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210055/2021>

Resumo

Introdução: A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, sendo uma doença neurodegenerativa e progressiva, com grande impacto a nível humano e socioeconómico. Este trabalho estimou a carga e os custos da doença de Alzheimer nos idosos em Portugal Continental em 2018.

Métodos: Utilizou-se como instrumento de medida da carga da doença os anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY - *disability adjusted life years*), que correspondem à soma dos anos de vida perdidos por morte prematura (YLL - *years of life lost*) e anos de vida perdidos por incapacidade gerada pela morbilidade (YLD - *years lived with disability*). A estimativa dos custos foi realizada na ótica da prevalência, tendo-se estimado os custos diretos médicos e não-médicos associados à doença de Alzheimer.

Resultados: Em 2018, estima-se que existiam em Portugal Continental 143 334 adultos com idade \geq 65 anos com doença de Alzheimer. Em 2018, estimámos que tenham ocorrido 7538 óbitos por doença de Alzheimer que geraram a perda de 76 709 YLL e a perda de 45 754 YLD. No total, a carga associada à doença foi estimada em 122 463 DALY. O total estimado de custos médicos diretos atribuíveis à doença de Alzheimer para o sistema de saúde foi de aproximadamente 219 milhões de euros, repartidos por: 166 milhões em tratamento em ambulatório, 29 milhões em internamento hospitalar e 24 milhões em tratamento farmacológico. Os custos não-médicos diretos totalizaram cerca de 1,8 mil milhões de euros, repartidos por: 1,1 mil milhões relacionados com a valorização monetária do cuidado informal, 551 milhões com apoios sociais, 122 milhões com dispositivos de apoio, acessórios de cuidado e adaptações físicas do domicílio, e 40 milhões com transportes. O custo global estimado foi cerca de 2 mil milhões de euros em 2018.

Conclusão: A doença de Alzheimer tem um importante impacto a nível socioeconómico sendo responsável por 7% do total de anos perdidos por morte prematura em Portugal Continental. A valorização monetária do cuidado informal representa cerca de 54% dos custos totais, os quais representam cerca de 1% do produto interno bruto.

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anos de Vida Ajustados por Qualidade de Vida; Carga Global da Doença; Custo da Doença; Doença de Alzheimer; Portugal.

Keywords:

Alzheimer Disease; Cause of Death; Cost of Illness; Global Burden of Disease; Quality-Adjusted Life Years; Portugal.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

João Costa
Faculdade de Medicina,
Universidade de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz MB,
1649-028, Lisboa Portugal
jncosta@medicina.ulisboa.pt

Recebido / Received: 2021-08-19

Aceite / Accepted: 2021-12-10

Publicado / Published: 2022-01-20

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is a progressive, multifactorial neurodegenerative brain disorder. Alzheimer's disease is the main cause of dementia with substantial humanistic and economic burden. This study estimated the disease burden and societal costs associated with Alzheimer's disease in patients aged ≥ 65 years, in mainland Portugal, in 2018.

Methods: The burden of disease and cost of illness were estimated using a prevalence-based approach. Burden of disease was measured in disability-adjusted life years (DALY), estimated as the sum of years of life lost (YLL) due to premature mortality with years lived with disability (YLD). Costs were estimated using a societal perspective and included medical and non-medical direct costs.

Results: We estimated 143 334 elderly patients with Alzheimer's disease in 2018 (7% of the population ≥ 65 years). In 2018, there were 7538 deaths attributed to Alzheimer's disease that resulted in the loss of 76 709 YLL. A total of 45 754 YLD were attributed to Alzheimer's disease. The overall burden was 122 463 DALY. The estimated direct medical costs attributable to Alzheimer's disease in 2018 were €219 million (including €166 million for outpatient care, €29 million for inpatient care and €24 million for medication). Non-medical direct costs totalled 1.8 billion (including €1.1 billion attributed to informal care, €551 million for social care, €122 million for support devices, accessories of care and home physical adaptations, and €40 million for transport costs). The total estimated cost amounted to €2 billion in 2018.

Conclusion: Alzheimer's disease has a major socioeconomic impact, being responsible for 7% of the total YLL estimated for mainland Portugal. Costs related to informal care represent more than half (54%) of the total costs attributed to Alzheimer's disease, the latter being equivalent to 1% of the Portuguese gross domestic product.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta maioritariamente idosos, sendo a principal causa de demência.^{1,2} O *Global Burden of Disease* (GBD) estimou que, em 2016, 43,8 milhões de pessoas tinham demência, um aumento de 117% desde 1990.³ Com o envelhecimento da população, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que no ano de 2050, existam em todo o mundo, um total de 139 milhões de casos de demência.⁴

O impacto social da DA é substancial, quer pela morbilidade e mortalidade associadas (a demência é mundialmente a sétima causa de morte, representando 3% dos óbitos),⁴ quer pelo impacto económico (em 2008, o custo associado à DA em 27 países europeus foi estimado em 160 mil milhões de euros (M€), 22 000 €/pessoa, sendo que mais de metade dos custos totais decorreram de cuidados informais)⁵ e pelo compromisso da qualidade de vida do doente, cuidadores e famílias.^{3,6}

Em Portugal, não é conhecida a dimensão do impacto socioeconómico da DA. O objetivo deste estudo foi esti-

mar a carga e o custo atribuíveis à DA nos idosos (≥ 65 anos) em Portugal Continental para o ano de 2018.

Material e Métodos

Carga da doença

A carga foi estimada pelos anos de vida ajustados pela incapacidade (*disability adjusted life years* - DALY).⁷ Os DALY incluem dois indicadores: os anos perdidos por morte prematura (*years of life lost* - YLL) e os anos perdidos por incapacidade (*years lived with disability* - YLD), sendo que um DALY equivale a um ano de vida perdido sem qualquer incapacidade.⁸ Neste estudo, adotámos a metodologia mais recente introduzida no estudo GBD de 2010,⁹ em que:

$$\text{DALY} (c,s,i,t) = \text{YLL} (c,s,i,t) + \text{YLD} (c,s,i,t)$$

Onde: c - causa; s - sexo; i - idade; e t - tempo.

Anos perdidos por morte prematura - YLL

Os YLL corresponderam ao produto entre o número de óbitos por idade e a esperança média de vida pa-

drão para essa idade. Sendo amplamente reconhecida a subestimativa dos óbitos por DA quando se consideram apenas os dados dos certificados de óbito, face aos dados de prevalência da doença,^{3,10-12} foi necessário estimar a proporção dos óbitos atribuível à DA, em que a causa de morte é outra doença. Num primeiro passo, foi estimada a mortalidade atribuível à demência e posteriormente foi estimada a proporção desta mortalidade atribuível à DA.

Para estimar a mortalidade atribuível à demência (primeiro passo) considerou-se a fração atribuível da população (*FAP*)¹¹:

$$FAP = pdi \left(\frac{HRi-1}{HRi} \right)$$

Onde: *FAP* – fração atribuível da população; *pdi* – proporção de óbitos com demência no total de óbitos em cada categoria *i* (por sexo e grupo etário); e *HRi* – hazard ratio de mortalidade para cada categoria *i* (por sexo e grupo etário).

Os *HR* considerados foram os reportados por Stokes *et al* (2020), que associou os dados de uma coorte norte-americana de 7342 indivíduos (>69 anos) não institucionalizados aos dados nacionais para a mortalidade por todas as causas, estimando a associação entre demência e mortalidade.¹¹ Para estimar a *pdi* recorreu-se à Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH)¹³ que permitiu identificar o total de episódios classificados com códigos de diagnóstico, principal ou adicional, de demência que resultaram em morte intra-hospitalar em 2018 em Portugal Continental. Foram utilizados os códigos *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification* (ICD-10-CM): F01 (Demência vascular), F02 (Demência em outras doenças classificadas noutra parte), F03 (Demência não especificada), G30 (Doença de Alzheimer), e G31 (Outras doenças degenerativas do sistema nervoso não classificadas noutra parte). As *FAP* foram aplicadas à mortalidade ocorrida entre os 70-99 anos para obter as estimativas das mortes atribuíveis à demência para estes grupos etários. Para os grupos 65-70 e ≥100 anos, não se assumiu um risco acrescido de morte por outras causas face à população geral, tendo sido contabilizados os óbitos reportados nos certificados de óbito da Plataforma da Mortalidade da Direção Geral de Saúde.¹⁴

Para estimar a proporção da mortalidade atribuível à DA (segundo passo), recorreu-se à BDMH para obter, em primeiro lugar, o número total de óbitos em episódios com demência em qualquer diagnóstico (3815 óbitos), excluindo-se os óbitos em episódios com demência não especificada, e, em segundo lugar, o número de óbi-

tos em episódios com DA em qualquer diagnóstico (1528 óbitos), correspondendo a razão entre estas estimativas (1528/3815) à proporção da mortalidade atribuível à DA (40,1%). Esta proporção foi ponderada pela distribuição do local do óbito, de acordo com a Plataforma da Mortalidade. Para os óbitos que ocorreram no hospital considerou-se a proporção de 40,1% estimada anteriormente. Para os óbitos que ocorreram no domicílio ou noutra local considerou-se, de acordo com a estimativa dos autores (descrita posteriormente), que 69,4% do total de casos de demência são por DA. Os óbitos totais atribuíveis à DA corresponderam à média ponderada entre as proporções de óbitos atribuíveis à DA que ocorreram fora e dentro dos hospitais (58,0%). Esta proporção foi aplicada aos óbitos estimados a partir da *FAP* para os grupos etários entre 70-99 anos. Para os restantes grupos etários, foram considerados os óbitos dos certificados de óbito na Plataforma da Mortalidade para a DA (G30), juntamente com 58,0% dos óbitos reportados para a demência não especificada (F03).

Os dados de mortalidade global em Portugal Continental foram obtidos do INE para 2018.¹⁵ A esperança média de vida padrão foi obtida a partir das tábuas de mortalidade adotadas pelo GBD 2017 como padrão de referência.¹⁶

Anos perdidos por incapacidade – YLD

Os YLD corresponderam ao produto entre a prevalência da DA e os ponderadores de incapacidade associados à doença.

Para estimar a prevalência recorreu-se aos dados do estudo transversal de base populacional de Gonçalves-Pereira *et al* (2017)¹⁷, que avaliou a população com ≥ 65 anos residente no Sul de Portugal (n=1405). A prevalência da demência na comunidade (utilizando a metodologia do 10/66 Dementia Research Group (10/66 DRG)) foi de 9,23% (n=129).¹⁷ Para estimar a proporção de DA no total dos casos de demência considerou-se o valor médio dos limites inferior e superior do intervalo de valores para a proporção da DA. O limite inferior incluiu a proporção de doentes com DA ‘pura’ e a proporção de doentes com DA mista (DA e demência vascular, e DA e demência com corpos de Lewy; 54%). O limite superior incluiu todos os doentes, exceto doentes com demência vascular pura e demência fronto-temporal; 84%). A proporção assim estimada (69,4%) foi aplicada à prevalência de demência para estimar a prevalência da DA.

Para estimar os níveis de incapacidade, foram utilizados os ponderadores de incapacidade (PI) do *GBD 2016 para a DA e outras demências*³ correspondentes a três categorias de estadiamento: ligeira (PI = 0,069), moderada (PI = 0,377) e grave (PI = 0,449).^{3,18} A incapacidade é medida por um coeficiente com valores entre 0 (sem qualquer incapacidade, saúde perfeita) e 1 (incapacidade total ou morte). Num segundo passo, os casos prevalentes de DA foram distribuídos de acordo com a sua gravidade por um painel de peritos, tendo a composição do painel tido em consideração a distribuição regional e a diversidade das especialidades médicas: Neurologia (n=3), Psiquiatria (n=3) e Medicina Geral e Familiar (n=1). Relativamente à metodologia seguida na realização do painel de peritos, foi desenvolvido e partilhado um questionário eletrónico com os peritos, seguido de uma entrevista individual. As fontes de informação para responder ao questionário ficaram à descrição dos peritos (por exemplo, opinião, dados de registos da prática clínica, etc.). O resultado foi apurado por média simples, sem procurar o consenso. As respostas dos peritos não foram partilhadas entre o painel.

De acordo com o painel, a distribuição de DA de acordo com a severidade foi: 25,7% demência ligeira; 41,3% demência moderada; 33,0% demência grave. De referir, que o estudo de Gonçalves-Pereira *et al* (2017)¹⁷ disponibiliza apenas a distribuição por severidade dos casos prevalentes de demência e não de DA. Num último passo, os ponderadores de incapacidade foram aplicados à distribuição estimada pelo painel de peritos de acordo com a gravidade da doença. O PI médio estimado foi 0,3217 (IC95%: 0,2136 a 0,4317).

Custos da doença

Os custos associados à DA foram estimados com base na prevalência da doença, para o ano de 2018. O estudo adotou a perspectiva da sociedade, tendo sido incluídos todos os custos médicos diretos (relacionados com internamento, ambulatório e tratamento farmacológico) e os custos não-médicos diretos (dispositivos de apoio, acessórios de cuidado, adaptações físicas do domicílio, apoios sociais, cuidadores informais e transportes) atribuíveis à DA. Não foram incluídos custos indiretos relacionados com a perda de produtividade, porque a maioria da população com ≥ 65 anos não desempenha qualquer atividade profissional.

Para determinar o custo associado ao diagnóstico, considerou-se que 13,8% do total de casos correspondem a novos casos de DA. Esta proporção foi estimada

pelo DisMod II,¹⁹ um modelo de estimação de indicadores epidemiológicos, assumindo a prevalência e a mortalidade atribuível à DA estimadas previamente, e uma taxa de remissão de zero.

Os custos unitários relacionados com internamento e ambulatório (diagnóstico e seguimento, tratamentos de reabilitação e psicoterapia, e intervenção cognitiva) proveem da Portaria N.º 254/2018, de 7 de setembro.

Custos médicos diretos

Custos de internamento

Para estimar o consumo dos recursos em internamento foi utilizada a BDMH¹³ (2018). A identificação dos episódios recorreu à ICD-10-CM e incluiu duas etapas. Primeiro, consideraram-se todos os episódios com diagnóstico principal de DA (ICD10: G30) e 69,4% (a proporção atribuível à DA) dos episódios com diagnóstico principal de demência não especificada (ICD10: F03). Segundo, considerou-se o valor da *FAP* para estimar a proporção de internamentos atribuível à DA entre os internamentos com diagnóstico de DA ou de demência não especificada em qualquer diagnóstico adicional, em que:

$$FAP = (RR - 1) / RR$$

Onde: *FAP* – fração atribuível da população; *RR* – risco relativo de episódio de internamento por qualquer causa numa população com DA face a uma população controlo.

O *RR* considerado (*RR*=1,58) foi obtido de um estudo que analisou os dados referentes aos internamentos numa coorte com DA face a um grupo controlo (≥ 65 anos), a partir de uma base de dados administrativa americana de 25 327 indivíduos com DA.²⁰ A *FAP* foi estimada em 0,37, tendo esta sido aplicada ao total de episódios de internamentos com diagnóstico de DA em qualquer diagnóstico adicional. Do mesmo modo, a proporção atribuível à DA de internamentos com diagnóstico de demência não especificada em qualquer diagnóstico adicional correspondeu ao total de internamentos multiplicado pela *FAP* e pela proporção da prevalência de DA no total das demências (69,4%). O número total dos internamentos atribuível à DA correspondeu à soma dos internamentos identificados nas duas etapas.

Custos de ambulatório

Os custos de ambulatório incluíram o custo do diagnóstico e seguimento dos doentes e o custo de tratamentos de

reabilitação e psicoterapia e intervenção cognitiva. O padrão de consumo de recursos referente ao diagnóstico e ao seguimento dos doentes foi estimado pelo painel de peritos. Os consumos referentes aos cuidados de saúde primários (CSP) consideraram a proporção de utilizadores destes cuidados em Portugal Continental,²¹ estimada em 65,2%. Para estimar a proporção de doentes que realiza tratamentos de reabilitação, foi excluída a proporção de doentes na Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI) e Estrutura Residencial para Pessoas Idosas (ERPI).

Tratamento farmacológico

A estimativa dos encargos com medicamentos antedemenciais baseou-se nos dados de vendas de 2019 (IQVIA Portugal) e na proporção destas vendas que se destinam à DA (donepezilo 70,8%, rivastigmina 69,2%, galantamina 64,2%, e memantina 60,0%, estimada pelo painel de peritos). Quanto à co-medicação, foi apenas considerada a prescrita para as alterações psicológicas e comportamentais da demência (APCD) (ansiolíticos, antidepressivos e estabilizadores do humor, e antipsicóticos).²² A co-medicação foi estimada com base na análise de uma amostra de conveniência de prescrições de antedemenciais, cedida pelo Centro de Estudos e Avaliação em Saúde. A informação teve por base um conjunto de prescrições de 312 250 embalagens de antedemenciais ocorridas entre julho e setembro de 2020.

Custos não-médicos diretos

Dispositivos de apoio, acessórios de cuidado e adaptações físicas no domicílio

A fonte de dados sobre a utilização pelos doentes e cuidadores de dispositivos de apoio (cadeira de rodas, cama articulada, bancos/cadeiras adaptadas, pulseira identificadora, bengala, canadianas), acessórios de cuidado (fraldas, toalhetas, luvas e resguardos) e adaptações físicas no domicílio, foi a Tese de Mestrado de Freitas CB (2019).²³ Os custos de dispositivos de apoio e de adaptações físicas ao domicílio foram estimados como custos incorridos apenas uma vez.²³ A estimativa do custo anual médio por doente com estes itens considerou a amortização do valor total. Para os acessórios de cuidado, considerou-se o custo médio anual por doente.²³

Apoios sociais

Os custos com apoios sociais incluíram a RNCCI, ERPI, e apoio a doentes no domicílio. Dentro da RNCCI

foram considerados dois tipos de apoio: Unidades de Longa Duração e Manutenção (ULDM) e Equipas de Cuidados Continuados Integrados (ECCI). O Relatório de Monitorização da RNCCI²⁴ indica que, em 2019, foram assistidos 12 133 utentes nas ULDM e 17 056 nas ECCI. Nas ULDM e ECCI, 19,8% e 9,3% dos doentes assistidos, respetivamente, apresentavam um diagnóstico principal coincidente com demência. Aplicando a prevalência da demência atribuível à DA (69,4%) aos doentes seguidos na RNCCI, extrapolámos o número de utentes: 1667 em ULDM e 1101 em ECCI. Os custos das ULDM foram estimados a partir da despesa total reportada no relatório da rede,²⁴ incluindo as componentes Saúde e Segurança Social. Adicionalmente, foram consideradas as participações pagas pelo utente estimadas a partir do relatório de Avaliação do Acesso aos Cuidados de Saúde.²⁵ O custo das ECCI foi estimado com base na portaria N.º 254/2018, de 7 de setembro, tendo-se assumido o custo da diária das Unidades de Promoção de Autonomia.

A Carta Social relativa à capacidade dos equipamentos de apoio social em Portugal Continental, em 2018, indica que as ERPI tinham uma capacidade de 97 965 camas.²⁶ A partir do estudo “Diagnóstico Social – Projeto Cuidar melhor”, foi estimado que 35% dos utentes apresentam demência.²⁷ Aplicando a proporção de 69,4% para a DA no total da demência, estima-se que 23 062 utentes utilizadores de ERPI, em 2018, apresentariam DA. Os custos mensais de institucionalização em ERPI têm como fonte o Protocolo para o Biénio 2019-2020 do Compromisso de Cooperação para o setor social solidário²⁸, tendo-se considerado a participação financeira da Segurança Social.

Dentro dos apoios a doentes no domicílio, consideraram-se os centros de dia, serviço de apoio domiciliário e cuidadores formais. Para estimar o número de doentes com DA para o consumo destes recursos, considerou-se o total de doentes com DA em Portugal Continental em 2018 (143 334 doentes; **Tabela 2**) e subtraíram-se os 25 829 doentes com apoios sociais por parte da RNCCI e das ERPI. A distribuição destes doentes pelos vários apoios foi estimada com base no Relatório de Monitorização da RNCCI²⁴. A proporção estimada de doentes em centros de dia, com serviços de apoio domiciliário e com cuidadores formais foi de 8%, 49% e 21%, respetivamente.²⁴ Os custos mensais dos centros de dia e apoio domiciliário foram estimados a partir do

Protocolo para o Biénio 2019-2020 do Compromisso de Cooperação para o setor social solidário.²⁸ Para a estimativa do valor monetário dos cuidadores formais, considerou-se o valor do salário mínimo nacional em 2020, incluindo a contribuição patronal para a Segurança Social (23,75%).²⁹ Nesta rubrica, foram distinguidas as contratações em regime de tempo parcial e tempo inteiro, tendo-se considerado para esta distribuição as estimativas obtidas pelo painel de peritos.

Cuidadores informais

A proporção de doentes com cuidador informal foi estimada a partir de dados do relatório de monitorização da RNCCI²⁴, tendo-se considerado a proporção de utentes com apoio de vizinhos e familiares (84%). Para estimar o número de doentes com DA com apoio de cuidadores informais no domicílio, aplicou-se esta proporção aos 98 704 doentes não incluídos na RNCCI nem institucionalizados em ERPI. O método do bem-substituto foi considerado para atribuir um valor monetário ao tempo do cuidado informal através do valor de mercado de um profissional próximo, definido neste trabalho como o cuidador formal.^{30,31}

Transportes

O número de deslocações para consultas médicas, tratamentos de reabilitação, psicoterapia, intervenção cognitiva e centros de dia foi estimado com base no painel de peritos e nas estimativas apresentadas anteriormente.³² O custo do transporte de doentes foi obtido da publicação da Nova Healthcare Initiative – Research³² (12,02€ para deslocações para consultas médicas em Hospital, e 5,91€ para deslocações para as restantes intervenções, assumido a despesa média de transporte de proximidade).

Resultados

Carga da doença

Anos perdidos por morte prematura – YLL

Estima-se que, em 2018, tenham ocorrido 7538 óbitos por DA em Portugal Continental (8,1% da mortalidade total nesse ano). A mortalidade por DA é superior no sexo masculino entre os 50-84 anos, idade a partir da qual se observa um maior número de óbitos no sexo feminino (**Fig. 1**). Em 2018, estima-se que se tenham perdido cerca de 77 mil YLL por DA, 7,0% do total de YLL perdidos em Portugal Continental nesse ano. Este valor é inferior à percentagem dos óbitos por DA, o que

se deve ao facto de as mortes ocorrerem, em média, em idades mais avançadas do que no caso da mortalidade geral. Enquanto no caso da mortalidade geral, cada óbito corresponde, em média, a 11,8 YLL, no caso da DA, cada óbito corresponde a 10,2 YLL. O número médio de YLL por óbito é superior nestes grupos etários em comparação com o número médio para a população ≥ 65 anos (30,8 YLL vs 10,1 YLL). Por serem idades mais precoces, a esperança de vida padrão será maior, implicando uma perda superior de anos de vida. A **Tabela 1** resume a mortalidade e os YLL por DA e a sua contribuição para a mortalidade, e os YLL totais em Portugal Continental em 2018.

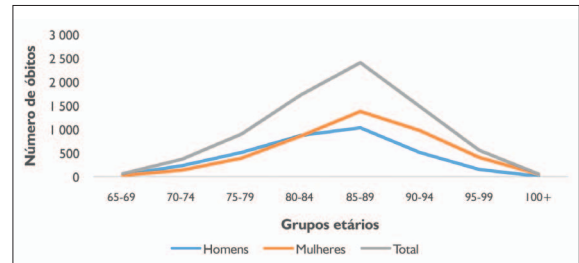


Figura 1. Mortalidade por DA por sexo e grupos etários em Portugal Continental, em 2018 (população com ≥ 65 anos).

Tabela 1. Mortalidade e YLL por DA, face à mortalidade e YLL por todas as causas em Portugal Continental, em 2018 (população com ≥ 65 anos).

| | Óbitos | | YLL | |
|--------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
| | n | % total* | n | % total* |
| Homens | 3337 | 7,6% | 37 065 | 6,4% |
| Mulheres | 4200 | 8,6% | 39 644 | 7,6% |
| Total | 7538 | 8,1% | 76 709 | 7,0% |

*Proporção de óbitos atribuíveis à DA do total de óbitos em Portugal. Abreviaturas: YLL: years of life lost (anos de vida perdidos por morte prematura).

Anos perdidos por incapacidade – YLD

A **Tabela 2** resume as estimativas da prevalência e os YLD da DA, por sexo e grupo etário. Globalmente, a DA é responsável por 45.754 YLD, 60% (15 601 YLD) dos quais incidem sobre o sexo feminino. O maior número de YLD observa-se no grupo etário dos 80 anos e mais.

Tabela 2. YLD por DA, em Portugal Continental, 2018 (população com ≥ 65 anos).

| | Prevalência | YLD |
|-----------------|----------------|---------------|
| Homens | | |
| 65-69 anos | 4794 | 1542 |
| 70-74 anos | 9231 | 2970 |
| 75-79 anos | 13 323 | 4286 |
| 80 e mais | 29 425 | 9466 |
| Subtotal | 56 774 | 18 265 |
| Mulheres | | |
| 65-69 anos | 1112 | 358 |
| 70-74 anos | 13 360 | 4298 |
| 75-79 anos | 16 219 | 5218 |
| 80 e mais | 55 868 | 17 973 |
| Subtotal | 86 560 | 27 489 |
| Total | 143 334 | 45 754 |

Abreviaturas: YLD: *years lived with disability* (anos de vida perdidos por incapacidade).

Anos de vida ajustados pela incapacidade – DALY

Os dados agregados dos YLL e YLD resultam numa carga total da DA de 122 463 DALY, 63% dos quais por YLL (Tabela 3).

Tabela 3. Anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY) por DA em Portugal Continental, 2018 (população com ≥ 65 anos).

| | YLL | YLD | DALY |
|--------------|---------------|---------------|----------------|
| Homens | 37 065 | 18 265 | 55 330 |
| Mulheres | 39 644 | 27 489 | 67 133 |
| Total | 76 709 | 45 754 | 122 463 |

Abreviaturas: YLD: *years lived with disability* (anos de vida perdidos por incapacidade), YLL: *years of life lost* (anos de vida perdidos por morte prematura).

Custos da doença

Custos médicos diretos

Estimou-se para 2018 um total de 219 M€ em custos diretos médicos. O total de internamentos correspondeu a 29 M€. O custo total de ambulatório foi estimado em 166 M€, correspondendo a um custo médio anual de 1,7 mil euros/doente. O custo total com o tratamento farmacológico foi de 24 M€. Destes, 21 M€ corresponderam a custos com antedemenciais e 3,6 M€ a custos com comedição.

Tabela 4. Custos totais atribuíveis à DA (Portugal Continental, 2018).

| | Custo anual médio por doente* | Custo total |
|--------------------------------------|-------------------------------|------------------------|
| Custos diretos médicos | 3507 € | 219 121 470 € |
| Internamentos | 203 € | 29 142 414 € |
| Ambulatório | 1704 € | 189 979 055 € |
| Diagnóstico | 592 € | 11 660 642 € |
| Consultas | 131 € | 2 585 396 € |
| Testes psicológicos | 104 € | 2 058 802 € |
| MCDTs | 356 € | 7 016 444 € |
| Seguimento | 487 € | 67 450 173 € |
| Consultas e urgência | 385 € | 53 292 362 € |
| Testes psicológicos | 69 € | 9 494 949 € |
| MCDTs | 34 € | 4 662 863 € |
| Psicoterapia e intervenção cognitiva | 506 € | 70 074 611 € |
| Tratamentos de reabilitação | 119 € | 16 411 174 € |
| Tratamento farmacológico | | 24 382 455 € |
| Custos diretos não médicos | 12 495 € | 1 790 210 579 € |
| Dispositivos de apoio | 117 € | 16 737 272 € |
| Acessórios de cuidado | 537 € | 76 929 713 € |
| Adaptações físicas ao domicílio | 198 € | 28 449 305 € |
| Apoios sociais | 3846 € | 551 307 093 € |
| RNCCI | 124 € | 17 727 464 € |
| ULDM | 100 € | 14 305 102 € |
| ECCI | 24 € | 3 422 362 € |
| ERPI | 1237 € | 177 253 098 € |
| Apoio a pessoas no domicílio | 2486 € | 356 326 531 € |
| Cuidadores informais | 7514 € | 1 077 000 601 € |
| Transporte | 283 € | 39 786 595 € |
| Consultas | 168 € | 23 385 321 € |
| Procedimentos de reabilitação | 15 € | 2 034 756 € |
| Centros de dia | 100 € | 14 366 518 € |
| Total | 16 002 € | 2 009 332 049 € |

*Não inclui tratamento farmacológico.

Para os doentes diagnosticados em 2018, considerou-se o custo associado ao diagnóstico da doença, tendo-se assumido uma duração de 3 meses para o diagnóstico. Este pressuposto implica que para os custos em ambulatório relacionados com o seguimento da DA, com os tratamentos de reabilitação e com a psicoterapia e intervenção cognitiva, apenas se consideram os custos respeitantes aos restantes 9 meses do ano. Para os restantes doentes considerou-se que o consumo de recursos corresponderia a um ano completo.

Abreviaturas: ECCI: Equipas de Cuidados Continuados Integrados; ERPI: Estrutura Residencial para Pessoas Idosas; MCDTs: meios complementares de diagnóstico e terapêutica; RNCCI: Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados; ULDM: Unidades de Longa Duração e Manutenção

Custos não-médicos diretos

Estes custos totalizaram cerca de 1,8 mil M€ em 2018. Os custos totais com dispositivos de apoio, acessórios de cuidado e adaptações físicas ao domicílio somaram 122 M€ (852 euros/doente). No total, os custos com apoios sociais por DA foram 551 M€ (3846 euros/doente). O custo médio estimado com a valorização monetária dos cuidados informais foi de 7.514 euros, perfazendo um total de 1,1 mil M€. Os custos totais estimados com deslocações dos doentes durante 2018 somaram 40 M€ (283 euros/doente).

Custos totais

No total, a DA terá custado cerca de 2 mil M€ em 2018. Os diferentes componentes dos custos associados à DA encontram-se descritos na **Tabela 4**. A **Fig. 2** mostra a distribuição dos custos pelas suas diferentes componentes. A principal rubrica nos custos médicos diretos correspondeu a custos de ambulatório (76%). A principal rubrica nos custos não-médicos diretos correspondeu a custos com a valorização monetária do cuidado informal (60%).

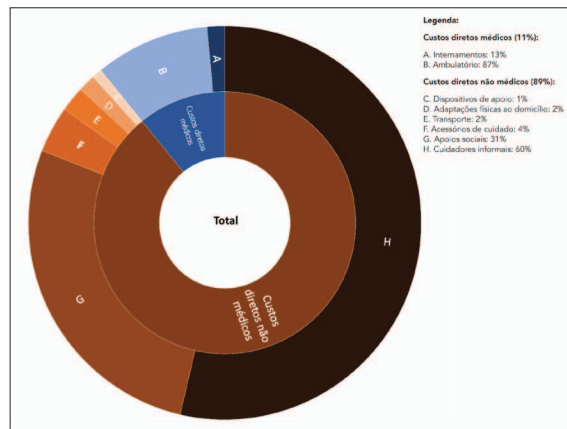


Figura 2. Custos totais devidos à DA em Portugal Continental (população com ≥ 65 anos).

Discussão

O impacto socioeconómico da DA em Portugal Continental é muito significativo, existindo cerca de 140 mil doentes. A proporção do total dos YLL em 2018 em Portugal Continental atribuível à DA (7,0%) é mais de metade da atribuível à aterosclerose, uma condição que também afeta maioritariamente pessoas idosas.³³ Por outro lado, a DA foi responsável por 45 754 YLD, mais de dois terços dos gerados pela aterosclerose.³³ A mor-

talidade prematura é responsável por quase dois-terços (63%) da carga total associada à DA.

No contexto da estimativa da carga da doença, este estudo apresenta várias limitações, nomeadamente resultantes das fontes de dados nacionais disponíveis. Tendo o estudo sido realizado na ótica da prevalência, a sua estimativa tem um impacto significativo nos resultados. A fonte de informação considerada foi o estudo de Gonçalves-Pereira *et al* (2017), cujos resultados podem não ser generalizáveis a nível nacional.¹⁷ Adicionalmente, considerámos os resultados obtidos pelo critério de diagnóstico 10/66 DRG, podendo-se argumentar que este critério sobrevalorizará a prevalência de demência. Porém, este total é mais verosímil que a alternativa, o DSM-IV, estando alinhado com a literatura internacional.^{3,34} O GBD estimou a carga associada à demência no seu todo, tendo considerado para Portugal uma prevalência de cerca de 167 mil doentes, em 2016.³ Seguindo a mesma metodologia, a prevalência de demência em Portugal Continental no ano de 2018 seria de 207 mil doentes. Esta diferença, de mais 40 mil doentes, poderá estar relacionada com o facto dos dois estudos terem considerado metodologias distintas (critério 10/66 DRG considerado neste estudo, e estimativa da prevalência da demência para Portugal com base em dados publicados para outros países considerada no estudo GBD). Quanto à estimativa da mortalidade associada à demência na mortalidade total, ambos estudos são concordantes (12% neste estudo e 10% no estudo GBD).

Outra limitação prende-se com o facto da prevalência da DA por nível de gravidade ter sido estimada pelo painel de peritos. Apesar desta metodologia apenas permitir caracterizar os doentes que recorrem aos serviços de saúde, assumiu-se a distribuição obtida como um proxy da distribuição na comunidade.

Uma outra limitação das estimativas apresentadas da carga da doença prende-se com a utilização dos dados da BDMH como fonte de estimativa para a proporção de óbitos com demência no total de óbitos na população geral. Não obstante a BDMH ser a única fonte disponível que permite esta comparação, poderá, contudo, não ser representativa da população total com DA (hospitalizada e em ambulatório) em Portugal.

Relativamente aos custos atribuíveis à DA, os custos não-médicos diretos totalizaram 89% dos custos globais, estimados em cerca de 2 mil M€, aproximadamente 1% do PIB nacional em 2018. Cerca de 54%

dos custos totais correspondem a custos relacionados com a valorização monetária dos cuidados informais. Estes resultados estão em linha com outros estudos, nomeadamente quanto à preponderância que os custos da valorização monetária dos cuidados informais e com apoios sociais têm no custo total atribuível à DA.³⁵⁻³⁸ Por outro lado, o peso dos cuidados informais é superior nos países do Sul da Europa comparativamente aos do Norte da Europa, em que a maior proporção dos custos corresponde a custos relacionados com a institucionalização dos doentes.⁵

O impacto da DA nos cuidadores informais é significativo. Um estudo de coorte que incluiu participantes portugueses, avaliou as necessidades não-cobertas de pessoas com diagnóstico de demência ligeira a moderada e dos seus cuidadores. Cerca de 44% dos cuidadores apresentava “sofrimento psicológico” e um terço sentia-se incapaz de continuar a prestar cuidados, nas mesmas condições, por mais de dois anos.³⁹ A sobrecarga com o cuidado pode impactar a saúde mental e física dos cuidadores e, por conseguinte, a sua qualidade de vida. Neste contexto, alguns estudos referem que a estimativa de custos da DA, e outras demências, deve englobar, não só a perda de produtividade dos cuidadores, como também os custos e a utilização de recursos de saúde pelos próprios cuidadores.^{40,41}

O presente trabalho apresenta também limitações no contexto das estimativas dos custos. Em relação ao consumo de recursos em ambulatório, nomeadamente nos CSP e hospitalares, recorreu-se a um painel de peritos, que pode não representar a prática clínica nacional. Uma outra limitação relaciona-se com a estimativa dos custos com a institucionalização dos doentes em ERPI. De acordo com o Anexo do Despacho n.º 5988/2018, existem discrepâncias quanto às estimativas da proporção de casos de demência na população residente em ERPI, de 29% a 78%. No projeto “VIDAS”, foi estimada uma frequência de 78% de alterações cognitivas sugestivas de demência.⁴² De acordo com um estudo de amostras de utentes em CSP e de residentes em ERPI, 24% das pessoas em ERPI apresentavam demência.⁴³ Um outro estudo⁴⁴ estimou a frequência de casos de demência em estruturas de cuidados formais, onde 34,2% dos homens e 40,1% das mulheres em ERPI apresentavam demência. O projeto ‘Cuidar Melhor’ refere estimativas entre 30,8% e 46,9% para a proporção de pessoas com demência residentes em ERPI nos concelhos de Cascais,

Sintra e Oeiras.²⁷ Neste trabalho, considerou-se a proporção de pessoas com demência em ERPI estimada a partir deste último estudo (35%), uma estimativa provavelmente conservadora. Outra limitação, ainda no plano dos custos, prende-se com a estimativa da proporção de doentes que necessitam de cuidadores informais, a qual teve por base os dados do relatório de monitorização da RNCCI²⁴, podendo representar um enviesamento na análise. Uma limitação adicional está relacionada com a perspetiva da análise. Apesar da perspetiva considerada ser a da sociedade, não foram incluídos os custos relacionados com a perda de produtividade dos cuidadores informais, nem os custos relacionados com a saúde dos cuidadores.⁴⁰

Conclusão

Os resultados deste estudo caracterizam o impacto socioeconómico da DA no contexto nacional, tendo em conta a prevalência da DA e a mortalidade e morbilidade associadas. Sendo a idade o principal fator de risco para DA, é expectável que o impacto estimado seja maior nas próximas décadas. A DA deve, portanto, ser considerada uma prioridade social e de saúde pública, com vista a diminuir o seu impacto presente e futuro, nomeadamente numa sociedade envelhecida como é o caso de Portugal. Este trabalho pode constituir uma referência para os decisores, incluindo profissionais de saúde, definirem estratégias e políticas de saúde que visem minorar o impacto socioeconómico da DA tendo em consideração as necessidades dos doentes e das suas famílias, quer presentes, quer futuras. Desta forma, importa capacitar os sistemas (de saúde e social) para gerir a DA nas suas diferentes vertentes: (a) estratégias que possam reduzir a carga gerada pela doença, pelo atraso da sua evolução natural, para o qual é fundamental um diagnóstico e tratamento precoces, bem como medidas sociais de acompanhamento; e (b) apoios mais concretos e generalizados aos cuidadores informais, considerando o seu peso nos custos estimados para esta doença. ■

Agradecimentos

À Administração Central do Sistema de Saúde, I.P. (ACSS) pelo acesso à Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH) de 2018. Agradecemos igualmente à doutoranda Patrícia Lindeza pela sua importante contribuição no presente trabalho.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Este trabalho foi financiado por Biogen Portugal – Sociedade Farmacêutica Unipessoal, Lda., não tendo o financiamento sido condicional à natureza dos resultados, que são da exclusiva responsabilidade dos autores. Este estudo recebeu o patrocínio científico da Sociedade Portuguesa de Neurologia e do Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work received financial support from Biogen Portugal – Sociedade Farmacêutica Unipessoal Lda.. The funding was not conditional on the nature of the results, which are the sole responsibility of the authors. The study also received scientific support from Sociedade Portuguesa de Neurologia and Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2021;17:327-406. doi: 10.1002/alz.12328.
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396: 413–46.
3. Nichols E, Szeoke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:88–106.
4. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245>
5. Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26:825–32.
6. Shearer J, Green C, Ritchie CW, Zajicek JP. Health state values for use in the economic evaluation of treatments for Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2012;29:31–43.
7. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1997;349:1269–76.
8. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ.* 1994;72:429–45.
9. Murray CJL, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, et al. GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet.* 2012;380:2063–6.
10. James BD, Leurgans SE, Hebert LE, Scherr PA, Yaffe K, Bennett DA. Contribution of Alzheimer disease to mortality in the United States. *Neurology.* 2014;82:1045–50.
11. Stokes AC, Weiss J, Lundberg DJ, Xie W, Kim JK, Preston SH, et al. Estimates of the Association of Dementia with US Mortality Levels Using Linked Survey and Mortality Records. *JAMA Neurol.* 2020;77:1543-50. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2831.
12. Alzheimer's Association. On the Front Lines: Primary Care Physicians and Alzheimer's Care in America. *Alzheimers Dement.* 2020;16:1–391.
13. Administração Central do Sistema de Saúde IP (ACSS). Base de dados de Morbilidade Hospitalar, 2016. [cited 2021 Mar 18] Available from: <https://dados.gov.pt/pt/datasets/morbilidade-e-mortalidade-hospitalar/>
14. Direção Geral de Saúde. Mortalidade em Portugal - Dashboard da mortalidade dos residentes em Portugal. Lisboa: DGS; 2020.
15. Instituto Nacional de Estatística. Óbitos (N.o) por Local de residência (Distrito/ Região), Sexo e Idade; Anual. Lisboa: INE; 2020.
16. Global Burden of Disease Collaborative Network. Reference Life Table. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Brussels: GVDN;2017.
17. Gonçalves-Pereira M, Cardoso A, Verdelho A, Alves da Silva J, Caldas de Almeida M, Fernandes A, et al. The prevalence of dementia in a Portuguese community sample: a 10/66 Dementia Research Group study. *BMC Geriatr.* 2017;17:261.
18. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982 140:566–72.
19. Barendregt JJ, van Oortmarsen GJ, Vos T, Murray CJL. A generic model for the assessment of disease epidemiology: The computational basis of DisMod II. *Popul Health Metr.* 2003;1:4.
20. Zhao Y, Kuo TC, Weir S, Kramer MS, Ash AS. Healthcare costs and utilization for Medicare beneficiaries with Alzheimer's. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:108.
21. Serviço Nacional de Saúde. Matriz Indicadores dos CSP [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 27]. Available from: https://bicsp.min-saude.pt/pt/investigacao/Paginas/Matrizindicadorescsp_publico.aspx?isdlg=1
22. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas: 2011 Dec. Report No.: 053/2011. Lisboa: DGS; 2011.
23. Freitas CB. Impacto socioeconómico nos cuidadores informais de doentes de Alzheimer. Universidade de Coimbra; 2019.
24. Administração Central do Sistema de Saúde, Departamento de Gestão da Rede de Serviços e Recursos em Saúde. Relatório de monitorização da Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI) - Ano 2019 [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 30]. Available from: http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/08/Relatorio_Monitorizacao_RNCCI-2019.pdf
25. Entidade Reguladora da Saúde. Avaliação do acesso dos utentes aos cuidados continuados de saúde. Porto: ERS; 2013.
26. Gabinete de Estratégia e Planeamento. Carta social – rede de serviços e equipamentos 2018. Lisboa: Ministério do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social; 2019.
27. Equipa Técnica do Projeto Cuidar Melhor. Diagnóstico Social - Pessoas identificadas com Demência nos Concelhos de Cascais, Oeiras e Sintra. Cascais: ETPCM; 2014.
28. Ministério da Educação, Ministério do Trabalho Solidariedade e Segurança Social, Ministério da Saúde, União das Misericórdias Portuguesas, Confederação Nacional das Instituições Portuguesas de Solidariedade, União das Mu-

- tualidades, et al. Compromisso de cooperação para o sector social e solidário - Protocolo para o biénio 2019-2020. Lisboa: ME; 2019.
29. PORDATA - Salário mínimo nacional. 2020. [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Sal%C3%A1rio+m%C3%ADnimo+nacional-74>
 30. Hoefman RJ, Van Exel J, Brouwer W. How to include informal care in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1105–19.
 31. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M, et al. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends . [cited 2021 Mar 15]. Available from: www.alz.co.uk/worldreport2015corrections
 32. Barros PP, Lourenço A, Moura A, Correia F, Silvério F, Gomes JP, et al. Políticas Públicas em Saúde: 2011 – 2014 Avaliação do Impacto. Lisboa: ENSP; 2015.
 33. Costa J, Alarcão J, Araujo F, Ascensão R, Caldeira D, Fiorentino F, et al. The burden of atherosclerosis in Portugal. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7:154-62. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa060.
 34. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019 - Estimating the prevalence of dementia in Europe. London: AE; 2019.
 35. Jönsson L, Wimo A. The cost of dementia in europe: A review of the evidence, and methodological considerations. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27:391–403.
 36. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray AM. Cost of Dementia in the Pre-Enlargement Countries of the European Union. *J Alzheimer's Dis*. 2011;27:187–96. doi=10.3233/JAD-2011-102019
 37. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement*. 2017;13:1–7.
 38. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*. 2013;9:1-11.e3.
 39. Gonçalves-Pereira M, Marques MJ, Balsinha C, Fernandes A, Machado AS, Verdelho A, et al. Needs for care and service use in dementia: Baseline assessment of portuguese participants in the actifcare cohort study. *Acta Med Port*.2019;32:355–67.
 40. Deb A, Thornton JD, Sambamoorthi U, Innes K. Direct and indirect cost of managing alzheimer's disease and related dementias in the United States. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017;17:189-202. doi: 10.1080/14737167.2017.1313118.
 41. El-Hayek YH, Wiley RE, Khoury CP, Daya RP, Ballard C, Evans AR, et al. Tip of the Iceberg: Assessing the Global Socioeconomic Costs of Alzheimer's Disease and Related Dementias and Strategic Implications for Stakeholders. *J Alzheimers Dis*. 2019;70:323-41. doi: 10.3233/JAD-190426.
 42. Caldas de Almeida M. Projeto VIDAS — Valorização e Inovação em demências. Santarém: União das Misericórdias Portuguesas; 2015.
 43. Programa Nacional para a Saúde Mental. Portugal - Saúde Mental em Números – 2015. Lisboa: PNSM; 2016.
 44. Diário da República Eletrónico. Despacho 5988/2018, 2018-06-19 - DRE [Internet]. [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://dre.pt/home/-/dre/115533450/details/maximized>

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Custo e Carga da Atrofia Muscular Espinhal em Portugal

Burden of Disease and Cost of Illness of Spinal Muscular Atrophy in Portugal

 João Costa ^{1,2,3}, Teresa Coelho ⁴, Teresa Moreno ⁵, Luís Negrão ⁶, Joana Ribeiro ⁶, Manuela Santos ⁷, Miguel Oliveira Santos ^{3,8}, José Pedro Vieira ⁹, Edgar Pinheiro ¹, Rita Guerreiro ^{1,*}, Luís Silva Miguel ¹, Margarida Borges ^{1,2}

1-Centro de Estudos de Medicina Baseada na Evidência, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

2-Laboratório de Farmacologia Clínica e Terapêutica, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

3-Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

4-Unidade Clínica de Paramiloidose, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

5-Unidade de Neuropediatria, Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte), Lisboa, Portugal

6-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

7-Serviço de Neuropediatria, Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

8-Departamento de Neurociências e Saúde Mental, Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Norte), Lisboa, Portugal

9-Serviço de Neurologia, Hospital Dona Estefânia (Centro Hospitalar e Universitário de Lisboa Central), Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210058/2021>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Atrofia Muscular Espinhal
Anos de Vida Ajustados por Qualidade de Vida;
Carga Global da Doença;
Custo da Doença;
Portugal.

Keywords:

Cause of Death Cost of Illness;
Global Burden of Disease;
Muscular Atrophy, Spinal
Quality-Adjusted Life Years;
Portugal.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Rita Guerreiro
CEMBE – Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa, Portugal
ritacguerreiro@gmail.com

Resumo

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética heterogénea, caracterizada por 5 fenótipos, sendo os principais os tipos I, II e III. Apresenta diferentes graus de gravidade e, apesar de rara, é a principal causa de mortalidade infantil por doença monogénica. Neste estudo pretendemos estimar os custos e a carga da AME em Portugal Continental, no ano de 2019.

Material e Métodos: A estimação dos custos e da carga associados à AME foi realizada para os três fenótipos, na ótica da prevalência. A carga da doença foi medida pelos anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY *disability-adjusted life years*). Os custos foram estimados adotando a perspetiva global da sociedade, e incluíram os consumos de recursos e os custos indiretos (perdas de produtividade dos doentes). As principais fontes de informação foram a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar, os contratos programa, dados de consumo e preço de medicamentos, e a opinião de um painel de 7 peritos (4 neuropediatras e 3 neurologistas).

Resultados e Discussão: A prevalência da AME foi estimada em 147 doentes (18 tipo I, 46 tipo II e 83 tipo III). Atribuíram-se 6 óbitos à AME que geraram 345 anos de vida perdidos por morte prematura, 75% imputáveis à AME tipo II e III. Estima-se que se tenham perdido 403 DALY (86% por mortalidade prematura; 14% por incapacidade). Em termos individuais, a carga é significativa (perda de 2,7 DALY/doente; 5,4 DALY/doente tipo I e 2,4 DALY/doente tipo II/III). Os custos médicos totalizaram 16,6 milhões € (15,0 milhões € custos diretos; 1,6 milhões € custos indiretos). Os custos de produtividade estimaram-se em 194 mil €. Os custos totais foram de 16,8 milhões €, representando um custo anual médio por doente de 114 mil € (395 mil € tipo I; 93 mil € tipo II; 65 mil € tipo III).

Conclusão: A carga da AME é muito significativa individualmente (em média, uma criança com tipo I vive apenas o equivalente num ano a 4,8 meses sem incapacidade), sendo expectável que a carga global da doença aumente no futuro, fruto da introdução de medicamentos que aumentam a sobrevivência.

Recebido / Received: 2021-09-06

Aceite / Accepted: 2021-12-19

Publicado / Published: 2022-01-20

Abstract

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is a heterogeneous genetic disease, being commonly characterized into 3 main phenotypes (type I, II and III) with different degrees of severity. Although rare, SMA is the main cause of infant mortality due to monogenic disease. In this study we aimed to estimate the SMA burden and cost (types I, II and III) in mainland Portugal in 2019.

Material and Methods: The burden of disease and cost of illness were estimated for the 3 phenotypes, using a prevalence approach. Burden of disease was measured using disability-adjusted life years (DALY). Costs of illness were estimated using a societal perspective and included resource use and indirect costs (patients' lost productivity). The main sources of information were the hospital morbidity database; program contracts; medicine consumption and price data, and the opinions of a panel with 7 experts (4 neuropediatricians and 3 neurologists).

Results and Discussion: Prevalence of SMA was estimated at 147 patients (18 type I; 46 type II and 83 type III). Six deaths were attributed to SMA, which generated a loss of 345 years of life due to premature death, 75% of which are related to SMA type II and III. It is estimated that 403 DALY were lost (86% due to premature death; 14% due to disability). From an individual perspective, the burden is significant (2.7 DALY/patient; 5.4 DALY/type I patient and 2.4 DALY/type II-III patient). Medical costs totalled 16.6 million € (15.0 million € in direct costs; 1.6 million € in indirect costs). Productivity costs were estimated at 194 thousand €. Total costs were 16.8 million €, representing an average annual cost per patient of 114 thousand € (395 thousand € type I; 93 thousand € type II; 65 thousand € type III).

Conclusion: The burden of SMA is very significant individually (on average, a child with type I lives, in a year, only the equivalent of 4.8 months without disability), and it is expected that the global burden of the disease will increase in the future, as a result of the introduction of drugs that increase survival.

Introdução

A atrofia muscular espinhal (AME) engloba um conjunto de doenças genéticas, dentro das quais se destaca a AME proximal ou 5q, responsável por cerca de 95% dos casos clínicos de AME.¹ A AME é uma doença heterogénea, quer do ponto de vista da sua apresentação clínica, quer da sua gravidade,² nomeadamente no que respeita à atrofia e fraqueza muscular resultantes do processo degenerativo do(s) neurónio(s) motor(es).³ Envolve frequentemente os sistemas respiratório, osteoarticular e gastrointestinal.⁴ A AME tem a designação de doença rara, com uma incidência global estimada de 1 por 10 000 nascimentos. Não obstante, é a segunda doença autossómica recessiva hereditária mais comum e a principal causa de mortalidade infantil por doença monogénica.⁵

Apesar de não existir uma classificação universalmente aceite, é comum a divisão do espectro clínico da AME

em 5 fenótipos, baseados na idade ao início dos sintomas e no grau de disfunção motora (melhor capacidade motora adquirida).^{3,5} O tipo 0 corresponde ao fenótipo de maior gravidade, a qual vai diminuindo progressivamente até ao tipo IV. Estes fenótipos representam os extremos do espectro de gravidade e são raros, sendo a AME tipo I a forma com maior incidência.⁵

A reduzida esperança de vida observada nos fenótipos mais severos desta patologia, juntamente com o seu carácter particularmente debilitante e limitativo, tornam expectável que a AME esteja associada a um impacto social e económico significativo.⁶ Contudo, desconhece-se a dimensão deste impacto no contexto nacional. O objetivo do presente estudo foi estimar a carga e o custo associados à AME, em Portugal Continental, para o ano de 2019.

Material e Métodos

A estimação da carga e do custo da AME foi realizada para os três fenótipos mais comuns da doença (tipo I, II e III).

População e ano de análise

A população em análise consistiu na população residente em Portugal Continental (n= 9 779 826). O ano de 2019 foi selecionado como o ano em análise, dado ser o ano mais recente para o qual estava disponível informação.

Carga da doença

A carga da doença foi estimada através dos anos de vida ajustados pela incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years, DALY*), uma métrica introduzida pelo Banco Mundial e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1990. Inclui dois indicadores: os anos perdidos por morte prematura (*Years of Life Lost, YLL*), sendo o tempo perdido operacionalizado como a diferença entre a idade na altura do óbito e a esperança de vida padrão para essa idade, e os anos perdidos por incapacidade (*Years Lost due to Disability, YLD*), onde se considera a proporção da população que ao longo do ano em análise tenha vivido com incapacidade.⁷ A fórmula utilizada para estimar os DALY perdidos por um indivíduo é a seguinte:

$$\text{DALY (c,s,a,t)} = \text{YLL (c,s,a,t)} + \text{YLD (c,s,a,t)}$$

c - causa;

s - sexo;

a - idade;

t - tempo.

A estimativa dos YLL é efetuada com base no número de óbitos atribuídos à doença em análise e na esperança média de vida padrão, por grupo etário. Os dados de mortalidade por AME utilizados para esta estimativa foram os disponibilizados pela Direção-Geral da Saúde (DGS),⁸ com base nos dados de mortalidade do Sistema de Informação dos Certificados de Óbito (SICO), para o ano de 2018. A esperança média de vida foi obtida a partir das tábuas de mortalidade universais desenvolvidas pelo Global Burden of Disease (GBD) 2017 como padrão de referência.⁹

A estimativa dos YLD requer dados de prevalência da doença e ponderadores do nível de incapacidade, por sexo e para os vários grupos etários. A incapacidade é

medida por um coeficiente com valores entre 0 (sem qualquer incapacidade, saúde perfeita) e 1 (incapacidade total ou morte). Os ponderadores de incapacidade utilizados foram identificados no estudo GBD 2019. Dada a heterogeneidade clínica da doença, foi necessário definir e caracterizar um doente-padrão dos tipos I, II e III (crianças e adultos). Esta caracterização foi realizada por consulta à opinião de Peritos nacionais que seguem doentes com AME, recorrendo a um questionário eletrónico e a entrevistas estruturadas individuais (total de 7 Peritos, 4 neuropediatras e 3 neurologistas, assegurando a representatividade regional [3 da Região Sul, 2 da Região Centro e 2 da Região Norte de Portugal Continental]). A média das respostas obtidas para cada tipo é apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 2. YLD por DA, em Portugal Continental, 2018 (população com \geq 65 anos).

| AME | Ponderador de incapacidade (pontuação média) |
|-------------------|--|
| Tipo I | 0,602 |
| Tipo II | 0,500 |
| Tipo III crianças | 0,046 |
| Tipo III adultos | 0,327 |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Cálculo dos autores com base nas respostas dos Peritos, tendo por base o Global Burden of Disease Study (2019).

Na ausência de uma fonte única com dados de prevalência nacional da AME, foi necessário recorrer a um processo com várias etapas, de forma a estimar separadamente a prevalência da AME tipo I, tipo II, e tipo III em Portugal.

Esta estimativa teve como ponto de partida o valor de prevalência total de 1,5 por 100 000 habitantes reportado por Kekou et al (2020).¹⁰ As razões pelas quais considerámos a prevalência reportada neste estudo incluíram o facto de se tratar de um estudo realizado no Sul da Europa (Grécia), de ter representatividade nacional (coorte de todos os doentes nacionais ao longo de 24 anos referenciados ao laboratório central de genética médica para diagnóstico genético molecular) e de apresentar dados epidemiológicos atuais, tratados de forma metodologicamente robusta. Aplicando esta taxa de prevalência à população em Portugal Continental no ano de 2019, é possível estimar 147 doentes com AME.

O passo seguinte consistiu em estimar a distribuição destes 147 doentes com AME por fenótipo. No seu conjunto, os Peritos consultados seguiam 88 casos prevalentes: 18 com AME tipo I, 25 com AME tipo II e 45 com AME tipo III. Considerou-se que o total nacional dos casos prevalentes com AME tipo I seriam seguidos pelos Peritos. Relativamente aos restantes 129 casos prevalentes ($n=147-18$), a sua distribuição pelos fenótipos tipo II e tipo III seguiu as proporções relativas dos doentes com estes fenótipos seguidos pelos Peritos (35,7% [25/70] com AME tipo II e 64,3% [45/70] com AME tipo III), tendo-se estimado 46 ($129*35,7\%$) e 83 ($129*64,3\%$) casos prevalentes com AME tipo II e tipo III em Portugal Continental, respetivamente. No caso particular da AME tipo III, foi ainda necessário fazer a distinção por crianças e adultos, tendo igualmente sido considerada a proporção relativa obtida a partir dos doentes seguidos pelos Peritos (11% crianças e 89% adultos).

Para caracterizar a idade média e a distribuição por sexo dos doentes com AME, foram usadas duas fontes de informação: a Base de Dados de Morbilidade Hospitalar (BDMH) dos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) para o ano de 2019 e a base de dados, previamente anonimizada, do conjunto dos doentes em idade pediátrica seguidos em 4 Centros Hospitalares Universitários (Porto; Coimbra; Lisboa Norte e Lisboa Central), com dados atualizados para o ano de 2017. A BDMH foi analisada para extrair informação relativa ao tipo I dado que existe um código específico da Classificação Internacional das Doenças na versão 10 (*International Classification of Diseases Tenth Revision, Clinical Modification* [ICD-10-CM]) (G12.0). Foram, assim, identificados 14 doentes no ano de 2019, cuja idade média e distribuição por sexo se apresenta na **Tabela 2**. Como não existem códigos ICD-10 específicos para a AME tipo II e tipo III, não foi possível identificar separada e inequivocamente estes doentes pela BDMH, tendo-se recorrido à análise descritiva dos 43 doentes com AME tipo II e dos 37

doentes com AME tipo III, constantes da base de dados dos 4 Centros Hospitalares (**Tabela 2**).

Custos da doença

Os custos da AME foram estimados com base na prevalência adotando a perspetiva da sociedade. Foram considerados custos diretos médicos (internamento e ambulatório) e não médicos (transportes, apoios sociais e recursos especializados, custos relacionados com o cuidador, dispositivos de apoio e custos decorrentes de adaptações no domicílio), assim como custos relacionados com perdas de produtividade dos doentes.

Custos de internamento

Os consumos hospitalares em regime de internamento, e em regime de ambulatório hospitalar de episódios que implicam codificação por Grupos de Diagnóstico Homogéneo (GDH), foram estimados utilizando a BDMH dos Hospitais do SNS no ano de 2019. Foram identificados os episódios que apresentassem diagnóstico de AME em qualquer posição (ICD-10-CM igual a G12.0 ou G12.1 ou G12.25 ou G12.8 ou G12.9). A diferenciação dos custos, por fenótipo, teve como base a identificação dos episódios com o código G12.0, específico da AME tipo I. A distribuição do restante valor pelos fenótipos II e III assumiu que os custos dos episódios relativos a doentes com < 18 anos seriam imputados ao fenótipo II e os restantes custos atribuídos ao fenótipo III. O custo unitário dos episódios de internamento foi estimado com base nos preços da Portaria nº 254/2018 que aprova o regulamento e as tabelas de preços das instituições e serviços integrados no SNS.

Custos de ambulatório

Para estimar os consumos (médicos e não médicos) em regime de ambulatório que não são associados a um código GDH, e conseqüentemente não integram a BDMH, recorreu-se à opinião dos peritos. Os 7 peritos responderam de forma independente a um questionário eletrónico com questões específicas sobre o padrão de consumo de cuidados médicos que incluíram: consultas, urgências, meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDTs; como, por exemplo, análises laboratoriais ou exames para avaliação da função respiratória), cuidados respiratórios e gastrointestinais, tratamentos de medicina física e reabilitação (incluindo terapia da fala), dispositivos de apoio, apoios sociais e adaptações

Tabela 2. AME, distribuição por sexo e idade média de acordo com o fenótipo.

| Sexo | AME tipo I | AME tipo II | AME tipo III |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Distribuição por sexo | 50% H 50% M | 47% H 53% M | 63% H 37% M |
| Idade média | 8,3 meses | 17,3 anos | 31,9 anos |
| Total de doentes | 14 | 43 | 37 |

AME: atrofia muscular espinhal; H: homens; M: mulheres.

ao domicílio. Foram utilizadas para análise as médias simples dos valores das respostas dos Peritos.

Os custos da terapêutica farmacológica foram obtidos através dos contratos hospitalares mais recentes, disponíveis em Base: Contratos Públicos online, e através do sítio eletrónico do INFARMED, I.P. Os recursos de saúde foram valorizados aos preços disponíveis na Portaria n.º 254/2018.

Custos do transporte

O custo do transporte dos doentes foi obtido assumindo dois tipos de deslocações: 1) para as urgências e para as consultas hospitalares (sendo uma proporção suportada pelo SNS e outra pelo doente); e 2) para prestadores mais próximos (idas a consultas de Medicina Geral e Familiar e sessões de reabilitação). Para estimar o custo unitário por deslocação ao hospital, considerou-se que os doentes são acompanhados em hospitais concentrados nos centros urbanos de Lisboa, Coimbra e Porto, calculando-se o número médio de quilómetros que os residentes teriam de percorrer em cada deslocação. Foram aplicados os preços por km definidos no Despacho 7702-A/2012 e Lei n.º 66-B/2011.

Apoios sociais

A estimativa dos custos dos apoios sociais teve como base a proporção de doentes com AME que são beneficiários dos diferentes tipos de apoio, estimados com base na opinião dos Peritos. O custo anual por doente associado aos diversos subsídios foi calculado através da divisão do custo total de cada apoio pelo número total dos seus beneficiários, valores disponíveis no sítio eletrónico da Segurança Social.¹¹⁻¹⁴ Esta rubrica também incluiu os custos associados à intervenção de equipas de apoio social, nomeadamente: 1) a Equipa Local de Intervenção Precoce (ELI), cujos custos anuais foram estimados com base na constituição das suas equipas e nos honorários médios dos respetivos profissionais,¹⁵ bem como no número de utilizadores dos seus serviços; 2) a Equipa de Cuidados Continuados Integrados, cujo custo foi estimado com base na Portaria n.º 17/2020.

Custos associados ao cuidador

Assumiu-se que, nos doentes com AME tipo I, a criança é acompanhada por um cuidador informal a tempo inteiro, sendo que 100% dos cuidadores abandonam o mercado de trabalho. No caso dos doentes com AME

tipo II e III, a estimativa foi feita com base na opinião dos Peritos sobre a necessidade de um doente ter um cuidador e em que modalidade (tempo inteiro ou parcial). Para a estimativa do valor monetário dos cuidadores formais, considerou-se o valor do salário mínimo nacional para o ano de 2020, incluindo a contribuição patronal de 23,75% para a Segurança Social, publicado na base de dados da PORDATA.¹⁶ Para a estimativa do valor monetário do tempo do cuidador informal, considerou-se o método do bem-substituto, que permite atribuir um valor monetário ao tempo do cuidador informal através do valor de mercado de um profissional próximo,¹⁷ e assumiu-se o mesmo valor monetário mensal atribuído aos cuidadores formais.

Custos de produtividade

Neste estudo incluem-se apenas os custos associados à produção perdida devido a doença (excluindo as perdas de produção por morte prematura).

Para estimar os custos de produtividade associados aos adultos com AME tipo III em idade produtiva, consideraram-se as médias simples dos valores das respostas dos Peritos relativamente à proporção de doentes em idade ativa que trabalha. A diferença entre a proporção apurada e a taxa de emprego na população foi atribuída à doença e utilizada para calcular os custos de produtividade.

O valor monetário correspondente à perda de produção foi calculado através da produtividade média dos trabalhadores, estimada a partir dos encargos das empresas com os trabalhadores, seguindo a teoria do Capital Humano.¹⁸ Quanto ao ganho médio anual em Portugal Continental, considerou-se o valor mensal médio indicado pelo Boletim Estatístico de dezembro de 2020 publicado pelo Gabinete de Estratégia e Planeamento do Ministério do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social (1301 € nos homens e 1055 € nas mulheres),¹² acrescidos das contribuições patronais para a Segurança Social (23,75%). Este valor foi aplicado à percentagem da população empregada, de acordo com a taxa de emprego média no terceiro trimestre de 2020.

Resultados

Carga da doença

Anos perdidos por morte prematura (YLL)

O total de óbitos atribuíveis à AME foi de 6 (2 em homens e 4 em mulheres). Um óbito foi causado por AME tipo I e os restantes por AME tipo II/III. Com base

nestes resultados e na esperança média de vida padrão, estimou-se que em Portugal Continental se perderam 345 YLL por AME, sendo que 25% desse valor se relaciona com a AME tipo I e 75% com a AME tipo II/III.

Anos perdidos por incapacidade (YLD)

Com base nos dados de prevalência e no ponderador médio de incapacidade por doente padrão para cada tipo de AME, estimou-se que a AME seja responsável por um total de 58,4 YLD. Globalmente, os fenótipos responsáveis pela maior proporção de YLD foram o tipo III adultos (41%), seguido do tipo II (39%). A **Tabela 3** apresenta a distribuição dos YLD por fenótipo da doença.

Tabela 3. Anos perdidos por incapacidade (YLD) por fenótipo da AME em Portugal Continental, 2019.

| | Casos prevalentes | Ponderador de incapacidade | YLD |
|-----------------------|-------------------|----------------------------|-------------|
| AME tipo I | 18 | 0,602 | 10,8 |
| AME tipo II | 46 | 0,500 | 23,0 |
| AME tipo III crianças | 9 | 0,046 | 0,4 |
| AME tipo III adultos | 74 | 0,327 | 24,2 |
| Total | 147 | - | 58,4 |

AME: atrofia muscular espinhal; YLD: anos de vida perdidos por incapacidade.

Anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY)

Os dados agregados dos YLL e dos YLD resultam numa carga total da doença de cerca de 403 DALY, com 24% desta carga associada ao tipo I e 76% aos tipos II/III. No total, estima-se uma perda de 2,7 DALY por doente (5,4 DALY/doente tipo I e 2,4 DALY/doente tipo II/III). Os YLL representam 86% dos DALY (**Tabela 4**).

Tabela 4. Anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY) por AME em Portugal Continental.

| Fenótipo | YLL | YLD | DALY | DALY/doente |
|--------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| Tipo I | 87 | 10,8 | 97,8 | 5,4 |
| Tipo II/III | 258 | 47,6 | 305,6 | 2,4 |
| Total | 345 | 58,4 | 403,4 | 2,7 |

YLD: anos perdidos por incapacidade; YLL: nos perdidos por morte prematura.

Custos da doença

Custos diretos médicos

Na BDMH identificaram-se 144 episódios de internamento e ambulatório que geram GDH, com um preço

médio por episódio de 3369 €. O custo total relacionado com estes episódios foi de cerca de 485 mil € (**Tabela A.1**).

Os restantes custos em ambulatório totalizaram, aproximadamente, 756 mil €, correspondendo a um custo médio por doente de 5148 €. Os custos médios assumiram valores mais elevados nos fenótipos I e II (**Tabela A.2**).

Aos custos de ambulatório somam-se os custos associados ao tratamento farmacológico, diferenciados entre terapêutica de suporte e terapêutica dirigida (**Tabela A.3**). No caso da terapêutica dirigida, acresce também o custo da sua administração (**Tabela A.4**). O total dos custos diretos médicos associados à AME em Portugal Continental, no ano de 2019, foi de 15 044 120 €, 45% dos quais no tipo I (6 827 496 €), 24% no tipo II (3 552 472 €) e 31% no tipo III (4 664 152 €).

Custos diretos não-médicos

Os custos diretos não-médicos totalizaram 1 567 475 €, onde se incluem os custos estimados com as deslocações dos doentes durante um ano (102 087 €), com os apoios sociais (465 498 €) (**Tabela A.5**), com os cuidadores informais (878 774 €) (**Tabela A.6**) e com os dispositivos de apoio e as adaptações ao domicílio (121 117 €) (**Tabela A.7**).

Ao contrário dos custos diretos médicos totais, a maior proporção dos custos diretos não-médicos foi associada aos tipos II (729 264 €) e tipo III (552 472 €), representando, respetivamente, 47% e 35% destes custos.

Custos de produtividade

Os custos de produtividade gerados pela não participação dos doentes no mercado de trabalho totalizaram 194 390 €. Estes custos foram atribuídos na sua totalidade ao tipo III, assumindo-se que os doentes que se encontravam em idade laboral manifestavam este fenótipo.

A **Tabela 5** resume os custos anuais médios por doente e os custos totais considerados na análise.

Sem incluir a terapêutica dirigida, os custos diretos são responsáveis por cerca de 18% dos custos totais. A **Fig. 1** mostra a distribuição dos custos pelas suas diferentes componentes.

Os custos globais devidos à AME, em 2019, totalizaram 16 806 331 €, dos quais 42,32% foram atribuídos ao tipo I (7 113 235 €), 25,48% ao tipo II (4 281 736 €) e 32,20% ao tipo III (5 411 360 €). Ao nível individual,

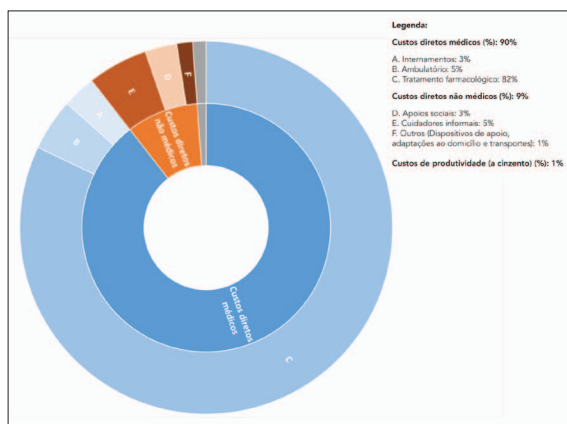


Figura 1. Custos totais devidos à AME em Portugal Continental, 2019.

o custo total anual médio por doente com AME foi estimado em 114 mil €. A estimativa do custo anual médio por fenótipo foi de 395 mil € por doente tipo I, 93 mil € por doente tipo II e 65 mil € por doente tipo III.

Discussão e Conclusão

O presente estudo teve como objetivo estimar os custos e a carga da AME em Portugal Continental no ano de 2019, de forma a quantificar o impacto socioeconómico da doença no contexto português. Este estudo baseou-se na ótica da prevalência, tendo-se estimado um total de 147 doentes com AME.

A doença foi responsável por 6 mortes em Portugal

Tabela 5. Custos totais devidos à AME em Portugal Continental, 2019.

| | Custo anual médio/ doente | Custo total | % do total dos custos |
|--|------------------------------|---------------------|-----------------------|
| Custos diretos médicos | 102 341 € | 15 044 120 € | 89,51% |
| Internamentos | 3300 € | 485 077 € | 2,89% |
| Ambulatório | 5148 € | 756 745 € | 4,50% |
| Urgências | 20 € | 2967 € | 0,02% |
| Consultas | 313 € | 46 068 € | 0,27% |
| MCDTs | 567 € | 83 382 € | 0,50% |
| Cuidados respiratórios e GI | 1046 € | 153 786 € | 0,91% |
| Procedimentos de reabilitação | 3201 € | 470 542 € | 2,80% |
| Tratamento farmacológico | 93 893 € | 13 802 297 € | 82,13% |
| Terapêutica de suporte | 1136 € | 166 944 € | 0,99% |
| FMHND | 92 758 € | 13 635 353 € | 81,13% |
| Custos diretos não médicos | 10 663 € | 1 567 475 € | 9,33% |
| Dispositivos de apoio | 626 € | 92 066 € | 0,55% |
| Adaptações ao domicílio | 198 € | 29 051 € | 0,17% |
| Apoios sociais | 3167 € | 465 497 € | 2,77% |
| Bonificação do abono de família para crianças e jovens com deficiência | 361 € | 53 002 € | 0,32% |
| Subsídio de educação especial | 557 € | 81 925 € | 0,49% |
| Prestação social para a inclusão | 1257 € | 184 831 € | 1,10% |
| Complemento por dependência | 587 € | 86 282 € | 0,51% |
| Equipa Local de Intervenção Precoce | 1 € | 193 € | 0,00% |
| Apoio a doentes no domicílio | 27 € | 3936 € | 0,02% |
| Cuidador formal | 376 € | 55 329 € | 0,33% |
| Cuidador informal | 5978 € | 878 774 € | 5,23% |
| Transportes | 694 € | 102 087 € | 0,61% |
| Custos de produtividade | 1325 € | 194 736 € | 1,16% |
| Total | 114 329 € | 16 806 331 € | 100,00% |

FMHND: fármacos modificadores da história natural da doença; GI: gastrointestinal; MCDT: meios complementares de diagnóstico e terapêutica.

Fonte: Estimativa dos autores.

Continental, que resultaram em 345 YLL. Ainda que, de acordo com a literatura, a esperança de vida dos doentes com AME tipo III seja semelhante à da população geral¹⁹ e que, no caso da AME tipo II, a sobrevivência tenha aumentado pela maior efetividade dos cuidados de suporte, estes 2 fenótipos são responsáveis pela maior proporção (75%) dos YLL quantificados neste estudo.^{1,20} Deste modo, os fenótipos menos severos da AME são responsáveis pela maior proporção da carga da doença por morte prematura associada à AME. Quanto aos anos perdidos por incapacidade, pese embora o maior nível de incapacidade seja atribuído à AME tipo I (em média, uma criança com tipo I vive apenas o equivalente num ano a 4,8 meses sem incapacidade.), o fenótipo responsável pela maior proporção de YLD é a AME tipo III na população adulta (41%), dada a maior prevalência comparativamente com os outros fenótipos. A previsível alteração na história natural da AME tipo I, com a introdução de fármacos modificadores da doença e consequente alteração substancial da sobrevivência, poderá vir a mudar este cenário no futuro com o aumento dos YLD atribuíveis a este fenótipo. A AME tipo I é a forma com maior incidência e será, progressivamente, mais prevalente pelo aumento da sobrevivência.

No geral, foi calculada uma perda de 0,40 YLD por cada doente com AME, obtendo-se um valor ainda mais expressivo quando se analisa especificamente a população com AME tipo I e II, onde cada doente perde, em média, 0,60 e 0,50 YLD, respetivamente. Tal significa que, em cada ano, os doentes com AME tipo I e II usufruem apenas o equivalente a 4,8 e 6,0 meses vividos por alguém sem incapacidade, respetivamente. Em termos comparativos, e de acordo com os resultados de um estudo semelhante realizado pelos autores sobre a carga da doença associada à leucemia linfóide aguda (LLA) em Portugal Continental no ano de 2015,²¹ estes valores são cerca do dobro dos 0,29 YLD perdidos por doente pediátrico com LLA, que é consensualmente considerada uma patologia aguda particularmente debilitante. Esta comparação permite-nos obter uma perspetiva da extrema incapacidade associada à AME que, ao contrário da LLA, assume uma natureza crónica.

Em termos individuais, a carga da doença é muito significativa (2,7 DALYs/doente), sendo, como expectável, mais expressiva nos doentes tipo I (5,4 DALY/doente), dada a maior morbimortalidade.

O presente estudo tem, naturalmente, várias limita-

ções. No contexto da estimativa da carga da doença, a maior limitação advém da escassez de informação pública sobre a epidemiologia nacional da AME, tendo sido necessário colmatar esta lacuna através de dados internacionais.¹⁰ Outra limitação relaciona-se com o facto de a informação sobre a mortalidade dizer respeito ao ano de 2018, pelo facto de, à data da realização do estudo, apenas estarem disponíveis dados para 2018 no *dashboard* da mortalidade da DGS. No contexto da estimativa dos custos, uma limitação deste trabalho resulta do facto de todos os doentes com AME tipo I estarem a ser tratados, não sendo possível fazer uma avaliação do custo destes doentes prévio ao tratamento.

Relativamente aos custos, o total de custos médicos atribuíveis à AME foi de aproximadamente 15 milhões €, 90,6% dos quais relacionados com a terapêutica dirigida. Os custos diretos médicos foram responsáveis por 89,5% dos custos totais. Outros custos relevantes foram os relacionados com a valorização monetária dos cuidadores informais (5% dos custos totais) e com os procedimentos de reabilitação (3% dos custos totais).

O custo total anual médio estimado por doente com AME em Portugal (114 mil €) é bastante superior aos valores reportados por outros estudos europeus que estimaram os custos associados à AME. De facto, o custo anual médio por doente com AME na Alemanha e em Espanha foram estimados, respetivamente, em 70 mil € (custo total) e 58 mil € (custos diretos médicos).^{22,23} Esta aparente discrepância está provavelmente relacionada com o facto de os estudos europeus serem anteriores à utilização dos fármacos modificadores da história natural da doença, e portanto não incluírem os custos associados a esta terapêutica, que representa, no nosso estudo, mais de 80% do custo total anual médio por doente em Portugal. Neste contexto, se excluirmos no nosso estudo os custos associados a esta terapêutica, o custo anual médio por doente em Portugal é cerca de um terço do doente na Alemanha e de 17% do doente em Espanha (custos diretos médicos). À semelhança do estudo alemão, os custos totais anuais médios por doente são maiores no fenótipo tipo I.²²

A utilização crescente de fármacos modificadores da história natural da doença levará, previsivelmente, a alterações do tipo e consumo dos recursos de saúde, assim como alterações na morbimortalidade, pelo que será interessante reproduzir este estudo a médio prazo.

No seu conjunto, os resultados deste estudo sobre o custo e a carga da AME no contexto nacional docu-

Tabela A1. Resumo dos episódios hospitalares identificados na BDMH, por fenótipo (2019).

| | Nº episódios hospitalares | Custo médio por episódio | Custo total |
|--------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| AME tipo I | 53 | 4021 € | 213 113 € |
| AME tipo II | 46 | 3095 € | 142 381 € |
| AME tipo III | 45 | 2756 € | 129 583 € |
| Total | 144 | 3369 € | 485 077 € |

AME: atrofia muscular espinhal

Fonte: Base de dados de morbilidade hospitalar (2019) e estimativa dos custos pelos autores com base na Portaria N.º 254/2018 de 7 de setembro.

Tabela A2. Custo médio por doente e custo total, ambulatório, por fenótipo (2019).

| Ambulatório | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|-------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Urgências | 60 € | 1082 € | 34 € | 1552 € | 4 € | 334 € |
| Consultas | 568 € | 10 230 € | 353 € | 16 222 € | 236 € | 19 617 € |
| MCDTs | 1467 € | 26 402 € | 697 € | 32 058 € | 300 € | 24 921 € |
| Cuidados respiratórios e GI | 2835 € | 51 031 € | 1789 € | 82 292 € | 247 € | 20 462 € |
| Procedimentos de reabilitação | 9900 € | 178 198 € | 4010 € | 184 478 € | 1300 € | 107 866 € |
| Total | 14 830 € | 266 943 € | 6883 € | 316 602 € | 2087 € | 173 200 € |

AME: atrofia muscular espinhal; GI: gastrointestinal; MCDT: meio complementar de diagnóstico e terapêutica.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A3. Custo médio por doente e custo total, tratamentos farmacológicos, por fenótipo (2019).

| Tratamento farmacológico | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Terapêutica de suporte | 4830 € | 86 948 € | 1403 € | 64 528 € | 186 € | 15 469 € |
| FMHND | 347 805 € | 6 260 491 € | 65 847 € | 3 028 961 € | 52 360 € | 4 345 901 € |
| Total | 352 635 € | 6 347 439 € | 67 250 € | 3 093 489 € | 52 546 € | 4 361 370 € |

Nota: A proporção dos fármacos modificadores da história natural da doença atribuível a cada fenótipo foi estimada com base nas proporções de doentes tratados de cada tipo, referidas no painel de peritos executado neste âmbito. Essas proporções foram, posteriormente, aplicadas ao número de doentes estimado pelos autores para cada um dos fenótipos.

Abreviaturas: AME: Atrofia muscular espinhal; FMHND: Fármacos modificadores da história natural da doença.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A4. Custo médio por doente e custo total, administração dos fármacos modificadores da história natural da doença, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|----------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Custo da administração dos FMHND | 477 € | 8586 € | 195 € | 8952 € | 140 € | 11 620 € |

AME: atrofia muscular espinhal; FMHND: fármacos modificadores da história natural da doença.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A5. Custo médio por doente e custo total, apoios sociais, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|--|--------------------------|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Bonificação do abono de família para crianças e jovens com deficiência | 701 € | 12 616 € | 701 € | 32 240 € | 98 € | 8 146 € |
| Subsídio de educação especial | 672 € | 12 087 € | 1343 € | 61 780 € | 97 € | 8 058 € |
| Prestação social para a inclusão | 780 € | 14 034 € | 2495 € | 114 766 € | 675 € | 56 031 € |
| Complemento por dependência | 0 € | 0 € | 743 € | 34 197 € | 628 € | 52 085 € |
| Equipa Local de Intervenção Precoce | 11 € | 193 € | 0 € | 0 € | 0 € | 0 € |
| Apoio a doentes no domicílio | 69 € | 1241 € | 55 € | 2530 € | 2 € | 165 € |
| Cuidador formal | 733 € | 13 201 € | 0 € | 0 € | 508 € | 42 128 € |
| Total | 2966 € | 53 372 € | 5337 € | 245 513 € | 2007 € | 166 613 € |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A6. Custo médio por doente e custo total, cuidador informal, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|-------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Cuidador informal | 11 001 € | 198 016 € | 8251 € | 379 530 € | 3629 € | 301 228 € |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Estimativas dos autores.

Tabela A7. Custo médio por doente e custo total, tratamentos farmacológicos, por fenótipo (2019).

| | AME tipo I | | AME tipo II | | AME tipo III | |
|-------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total | Custo anual médio/doente | Custo total |
| Dispositivos de apoio | 514 € | 9254 € | 1071 € | 49 243 € | 404 € | 33 569 € |
| Adaptações ao domicílio | 0 € | 0 € | 254 € | 11 692 € | 209 € | 17 360 € |
| Total | 514 € | 9254 € | 1325 € | 60 935 € | 614 € | 50 929 € |

AME: atrofia muscular espinhal.

Fonte: Estimativas dos autores.

mentam o seu relevante impacto socioeconómico, não obstante a baixa prevalência da doença, nomeadamente ao nível da pessoa e família/cuidadores, documentando a necessidade do envolvimento de todos (doentes, família/cuidadores, profissionais de saúde e decisores políticos) na definição de políticas de saúde nacionais sobre a abordagem da AME. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Este trabalho recebeu apoio da Roche Farmacêutica Química, Lda. através de um Unrestricted Grant à AIDFM. O financiamento foi independente dos resultados obtidos e a Roche não participou em nenhuma das etapas do processo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work was supported by Roche Farmacêutica Química, Lda. through an Unrestricted Grant to AIDFM. Funding was independent of the results obtained and Roche did not participate in any of the steps of the process.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157–67.
2. Nash L, K Burns J, Warman Chardon J, Kothary R, J Parks R. Spinal muscular atrophy: more than a disease of motor neurons? *Curr Mol Med*. 2016;16:779–92.
3. Tsirikos AI, Baker AD. Spinal muscular atrophy: Classification, aetiology, and treatment of spinal deformity in children and adolescents. *Curr Orthop*. 2006;20:430–45.
4. Prior T, Leach M, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. *GeneReviews*. 2019.
5. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–20.
6. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:58.
7. Murray C. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994;7:429–45.
8. Direção-Geral da Saúde. Mortalidade em Portugal - Dashboard da mortalidade dos residentes em Portugal. Lisboa: DGS; 2017.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Reference Life Table. London: IHME; 2017.
10. Kekou K, Svingou M, Sofocleous C, Mourtzi N, Nitsa E, Konstantinidis G, et al. Evaluation of Genotypes and Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy in Greece: A Nationwide Study Spanning 24 Years. *J Neuromuscul Dis*. 2020;:1–10.
11. Segurança Social. Prestações Familiares - Dados Anuais 2005 a 2019 [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 28]. Available from: http://www.seg-social.pt/documents/10152/336285/Prestações+Familiares+Dados+Anuais+2005_a_2019.xls/578fc105-ae3-4b8b-8415-49944aa4d6af
12. Gabinete de Estratégia e Planeamento (GEP), Ministério do trabalho, Solidariedade e segurança Social. Boletim Estatístico – Dezembro 2020. Lisboa: GEP; 2020.
13. Segurança Social. Estatísticas [Internet]. [cited 2020 Dec 28]. Available from: <http://www.seg-social.pt/estatisticas>
14. Segurança Social. Complemento [Internet]. [cited 2020 Dec 28]. Available from: <http://www.seg-social.pt/complemento-por-dependencia>
15. Pinto F, Ferronha A. As Equipas Locais de Intervenção Precoce. *Nascer Crescer*. 2011;20:S166–S172.
16. PORTDATA. Salário mínimo nacional [cited 2020 Dec 28]. Available from: <https://www.pordata.pt/Portugal/Sal%C3%A1rio+m%C3%ADnimo+nacional-74>
17. Hoefman RJ, Van Exel J, Brouwer W. How to include informal care in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1105–19.
18. Becker. G. "Human Capital". New York: National Bureau of Economic Research; 1975.
19. Darras BT, Markowitz JA, Monani UR, Darryl C. Spinal muscular atrophies. In: *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence*. Amsterdam: Elsevier; 2015.
20. Mesfin A, Sponseller PD, Leet AI. Spinal muscular atrophy: manifestations and management. *J Am Acad Orthop Surg*. 2012;20:393–401.
21. Paquete AT, Alarcão J, Fiorentino F, Guerreiro R, Miguel LS, Borges M. Acute Lymphoblastic Leukaemia's Burden Of Disease In Portugal. *Value Health*. 2017;20:A469.
22. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:58.
23. Darbà J. Direct Medical Costs of Spinal Muscular Atrophy in the Catalonia Region: A Population-Based Analysis. *Clin Drug Investig*. 2020;40:335–41. doi:10.1007/s40261-020-00897-4

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

A Round of Applause: A Review of the Applause Sign

Uma Revisão do Sinal do Aplauso

 João Moura ^{1,*},  Ernestina Santos ¹

1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/210054/2021>

Abstract

The applause sign is a tendency to continue applauding following a request to clap three times after demonstration, and its occurrence has been related to multiple neurological disorders. This review aims to outline the disorders in which the phenomenon was described and propose a pathophysiological mechanism for its basis considering the pattern of affection.

A review of MEDLINE was performed with the inclusion of relevant data from each article. Progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders and frontotemporal dementia were the most mentioned diseases as causes of the applause sign. Other disorders such as Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus are also related.

The applause sign appears to be a form of perseverative behavior related to frontostriatal dysfunction common to several conditions besides neurodegeneration.

We conclude that the applause sign can be considered a clinical observation similar to other frontal release signs, present in several disorders other than progressive supranuclear palsy.

Resumo

O sinal do aplauso corresponde a uma tendência para continuar a aplaudir após ser solicitado a bater 3 palmas, após demonstração, e a sua ocorrência foi associada a múltiplas doenças neurológicas. Esta revisão visa identificar as doenças nas quais este fenómeno foi descrito e propor um mecanismo fisiopatológico subjacente, considerando padrão de afeção.

Fez-se uma revisão da MEDLINE com inclusão da informação relevante de cada artigo.

A paralisia supranuclear progressiva, outras síndromes parkinsonianas e a demência frontotemporal foram as doenças mais mencionadas como causa do sinal do aplauso. Outras doenças como a doença de Alzheimer e a hidrocefalia de pressão normal também se consideraram associadas a este achado. O sinal do aplauso parece corresponder a uma forma de comportamento de perseveração associado à disfunção fronto-estriatal comum a várias condições para lá da neurodegeneração.

Concluimos que o sinal do aplauso pode ser considerado uma observação clínica semelhante a outros sinais de liberação frontal, presente em várias doenças para além da paralisia supranuclear progressiva.

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Frontal Lobe;
Frontotemporal Dementia;
Frontotemporal Lobar Degeneration;
Parkinsonian Disorders;
Supranuclear Palsy,
Progressive.

Palavras-chave:

Demência Frontotemporal;
Lobo Frontal;
Paralisia Supranuclear Progressiva;
Perturbações Parkinsonianas;
Paralisia Supranuclear Progressiva.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

João Moura
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar
Universitário do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
moura.neuro@chporto.min-saude.pt

Recebido / Received: 2021-08-09

Aceite / Accepted: 2021-08-01

Publicado / Published: 2022-01-20

Introduction

The applause sign, also known as clap test, clapping test, or *signe de l'applaudissement*, is described as a propensity to begin clapping indefinitely when requested to clap three times (this being commonly called the 'three clap test'). There is a tendency to describe the applause sign as positive or negative. Being a neurological sign, we consider that one should accurately refer to it as either present or absent in response to the three-clap test (TCT), similarly to a present or absent Babinski sign in response to plantar stimulation.

This finding was originally described in a study by Dubois *et al* (1995).¹ A subsequent study showed that 30 out of 42 patients with progressive supranuclear palsy (PSP) responded with the applause sign to TCT, while patients with frontotemporal dementia (FTD) or Parkinson's disease (PD) showed a normal response.² Initially the sign was considered positive when the patient clapped more than three times in response to the examiner's TCT, but later clinical observations led to the inclusion of a less than three claps response as a 'non-clap sign' with possible significance in certain FTD variants.³

The test gained increased popularity over recent years, despite its clinical value still being not fully grasped, with several pathological processes of distinct etiology being associated with it. It is predominantly related to neurodegenerative diseases, which, given the expected increase in the prevalence of dementia in the aging population with greater life expectancy, may prompt the need for actively incorporating the search for the applause sign in the diagnostic toolkit of both the neurologist and non-neurologist. Further studies about the diagnostic properties of applause sign must come forward to clarify its practical utility and correlation with prognosis.

The purpose of this review is to summarize the existing evidence on the applause sign, concerning the diseases it is related to and the proposed pathophysiology for its occurrence.

Methods

A review of MEDLINE was performed with the last search data of February 3 of 2021. The search strategy included the terms "applause sign", "applause test" and "clapping sign". All the articles were included, with no criteria-based exclusion being implemented *ad initium*.

The following information was extracted: recruiting

setting, sample size, number of participants with respective diagnoses, the prevalence of the applause sign in each group, and neuropsychological tests used. We also registered if each study found a correlation with any of the neuropsychological tests used and the MMSE score, and if discriminative measurements (sensitivity and specificity) were calculated.

Results

Our search strategy yielded 77 studies. No Medical Subject headings (MeSH) were applied for this issue. After removing 16 duplicates, 61 articles were screened. Forty articles were excluded from this selection after title and abstract analysis for being unrelated to the subject, including 3 articles referring to the Eastchester Clapping Sign, a test for hemineglect.⁴ One additional article was included as relevant for being the first description of the applause sign and referenced in multiple articles. In total, 22 articles were fully analyzed (**Fig. 1**).

Table 1, summarizes the findings from the 16 cross-sectional studies included.

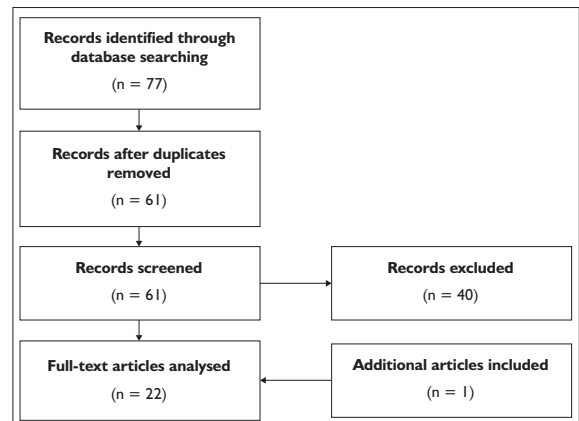


Figure 1. Article selection process.

Clinical correlations of the applause sign

The first study where the applause sign was reported linked its occurrence specifically to PSP, as a seemingly reliable differentiator from PD and FTD.¹ Following this finding, the research group studied 120 patients with either PSP, PD, FTD, or normal controls, in order to evaluate if the applause sign was related to degenerative diseases with a predilection for mainly cortical (FTD) or subcortical (PSP and PD) structures. Thirty of 42 (71%) PSP patients presented the sign, compared to none from

Table 1. Comparison between the cross-sectional studies included from the literature review

| Study | Recruiting setting | Sample | Subgroups | | | | | | | | | | | | | | | NP evaluation | | | Correlation | | |
|-------------------------|-------------------------------|--------|-----------|-----|---------|-------|-----|-----|-----|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|----|---------------|--|---------------------------|--------------|------|-----|
| | | | HC | AD | ALS/FTD | bvFTD | CBD | CBS | ACD | HD | INPH | LBD | MCI | MSA | VaP | PCA | PD | PPA | PSP | SMC | NP | MMSE | DM |
| Abdo et al (2007) | Outpatient clinic | 241* | 149 | - | - | 2 | - | - | - | - | 3 | - | 19 | 15 | - | 44 | - | 5 | - | UPDRS-II, Word Generation | No | Yes | Yes |
| Anneser et al (2015) | Outpatient clinic | 44 | 22 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | SIDAM, EXIT25 | No | No | No |
| Bonello et al (2015) | Outpatient clinic | 275 | 152 | - | - | - | - | 52 | - | - | - | 71 | - | - | - | - | - | 152 | MMSE, M-ACE, 6CIT, AD8 | No | No | Yes | |
| Dubois et al (2005) | US | 120 | 37 | - | - | 24 | - | - | - | - | - | - | - | - | 17 | - | 42 | - | Mattis DRS, FAB, mWCST, mWCS | No | No | No | |
| Isella et al (2012) | Outpatient clinic | 96 | 30 | 20 | - | - | 16 | - | - | 20 | - | - | - | 10 | - | - | - | - | UPDRS, DS, RR, Token, VF, ROCF, RM, FAB, DR | Yes | No | Yes | |
| Isik et al (2018) | Outpatient clinic | 354 | 261 | 63 | - | - | - | - | - | - | - | 30 | - | - | - | - | - | - | BADL, CDT, IADL | Yes | Yes | Yes | |
| Kaya et al (2020) | Hospital | 423 | 325 | - | 32 | - | - | - | - | 66 | - | - | - | - | - | - | - | - | CDT, CDR, ADL, TUG, POMA | Yes | Yes | No | |
| Koc Okudur et al (2019) | Outpatient clinic | 357 | 237 | 61 | - | - | - | - | - | - | - | 59 | - | - | - | - | - | - | RCS-T, IADL, CDR, CDT | Not assessed | Not assessed | Yes | |
| Luzzi et al (2011) | US | 77 | 23 | 29 | 15 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 10 | - | RCPM, BWS, Corsi, RAVLT, RR, Luria's test, FAS, Stroop test, VOSP, Constructional Praxis, Language test | Yes | No | Yes | |
| Luzzi et al (2012) | US | 147 | 42 | 105 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | RCPM, BWS, Corsi, RAVLT, RR, Luria's test, FAS, Stroop test, VOSP, Constructional Praxis, Language test | Yes | No | No | |
| Luzzi et al (2014) | US | 77 | 25 | - | 52 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | RCPM, BWS, Corsi, RAVLT, RR, Luria's test, FAS, Stroop test, VOSP, Constructional Praxis, Language test | No | No | No | |
| Schönecker et al (2018) | Cohort of National consortium | 301 | 29 | 16 | 111 | 17 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 98 | 30 | - | CERAD Plus, DS, Corsi, Stroop test, HSP, CEI, Theory of Mind, Cookie Theft, Token, Written Language, CDR-SOB, UPDRS Part III | Yes | No | Yes | |
| Somme et al (2013) | US | 129 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 106 | - | 23 | - | FAB, PSPRS, UPDRS, NPI | Yes | Yes | Yes | |
| Tonic et al (2013) | Hospital | 30 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 30 | - | - | - | DRS, RCPM, MHV | Yes | Not assessed | No | |
| Weerkamp et al (2014) | Nursing Home | 73 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 73 | - | - | - | Scopa-Cog | Yes | Yes | No | |
| Wu et al (2008) | Outpatient clinic | 96 | 21 | - | 9 | - | - | - | 10 | - | - | - | 13 | - | 24 | - | 19 | - | UPDRS | No | No | No | |

ACD – All-Cause Dementia; AD – Alzheimer's Disease; ALS – Amyotrophic Lateral Sclerosis; BADL – Basic Activities of Daily Living; bvFTD – behavioral variant of frontotemporal dementia; BWS – Bisyllabic Word Span; CBD – Corticobasal degeneration; CBS – Corticobasal syndrome; CDR – Clinical Dementia Rating; CDT – clock-drawing test; CET – Cognitive Estimation Task; DM – Discriminative measurements (sensitivity, specificity); DR – De Renzi's test of ideomotor apraxia; DRS – Dementia Rating Scale; DS – Digit Span test; FAB – Frontal Assessment Battery; FTD – Frontotemporal Dementia; HSP – Hamach 5 Point Test; HC – Healthy Controls; HD – Huntington Disease; IADL – Instrumental Activities of Daily Living; INPH – Idiopathic normal pressure hydrocephalus; LBD – Lewy Body Dementia; MCI – Mild cognitive impairment; MHV – Mill Hill Vocabulary test; MMSE – Mental state examination; MSA – Multiple systems atrophy; NP – Neuropsychological; PCA – Posterior cortical atrophy; PD – Parkinson's disease; PPA – Primary progressive aphasia; PSP – Progressive supranuclear palsy; RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test; RCPM – Raven's colored progressive matrices; ROCF – Rey-Ostrich Complex figure; RR – Rey's 15 words list recalls; SMC – Subjective memory complaints; US – Unspecified; VaP – Verbal Fluency; VOSP – Visual Object and Space Perception test; * - included four patients with unspecified atypical parkinsonism.

the other groups.² Abdo *et al* (2007) studied the diagnostic value of the TCT in a sample of 44 typical and 48 atypical parkinsonism patients and controls (n= 214). All patients were tested in the off-period of medication. They found that the prevalence of applause sign was 63% in atypical parkinsonism and 29% in PD, calling into question its value as a diagnostic surrogate for PSP.⁵ Despite shifting the previous view on specificity for a single disease, this finding still supported the notion of dependence in subcortical regions. In fact, Wu *et al* (2018) studied the occurrence of the applause sign in other parkinsonian disorders in a sample of 91 patients. It was present in approximately 12.5% of PD (n=24), 52.6% of PSP (n=19), 53.9% of multiple systems atrophy (MSA) (n=13) and 77.8% of cortico-basal degeneration (CBD) (n=9). Ten patients with Huntington's disease (HD) were also included, of which 20% presented the applause sign. Interestingly, TCT was unable to discriminate patients with PSP from parkinsonian disorders, and patients with CBD from those with MSA.⁶ A study by Somme *et al* (2013) revealed that the applause sign was present in 85% of PSP (23) and approximately 22% of PD patients (106), reiterating the previous finding on the absence of specificity.⁷ The association of the applause sign with PD has been repeatedly reported.⁸ Interestingly, the phenomenon was also reported in 15 out of 73 of the residents from a PD institution (20.5%)⁹, suggesting that it could be a common finding in the spectrum of advanced parkinsonian diseases, which includes PSP.

However, a study of prevalence with an intuitive design grouped the neurodegenerative disorders by their structural affinity. They reported the occurrence of the applause sign in 10% of the patients affected by cortical dementias – which included patients with AD and posterior cortical atrophy (PCA) – contrasting with the 39% of prevalence in cortico-subcortical dementias - Lewy body dementia (LBD) and corticobasal syndrome (CBS).¹⁰ Despite many of the clinical expressions of these subcortical diseases being associated with extrapyramidal symptoms, the applause sign was not invariable associated with them and neither was able to discriminate between both diseases (LBD and CBS). Moreover, a cross-sectional analysis from Luzzi *et al* (2011) assessed the presence of this sign in cortical dementias unrelated to parkinsonian disorders. From 77 patients, including 23 controls and 29 Alzheimer disease (AD) cases, the prevalence of prolonged applause was 80% in PSP, 70%

in FTD, and 31% in AD, extrapolating that the applause sign could also assume a significant presence in diseases with mainly cortical affection.¹¹ They further hypothesized whether there was an association with stages of cortical dementia progression. They found that the sign was present in 37.8 % of mild AD (n=37), 36.8 % of moderate AD (n=38), and 60% of severe AD cases (n=30), despite the lack of statistical significance.¹² Nonetheless, the sign may be present in the early stages of neurodegenerative diseases, as reported by a study in a sample of 275 patients of which 72% of the individuals with any form of cognitive impairment – mild cognitive impairment (MCI) and dementia, irrespective of the type – responded positively to the TCT.¹³

The applause sign has also been reported in diseases of the spectrum of FTD. Luzzi *et al* (2014) reported the sign to be present in 80% of the patients with the disinhibited subtype of the behavioral variant of FTD (bvFTD).³ Interestingly, the researchers noted that bvFTD patients of the apathetic subtype displayed a propensity to clap less than three times, in what was described as the non-applause sign. This has implications related to the motor initiative that separates the two types of bvFTD and can help establish the pathophysiology of the sign. Schönecker *et al* (2019) further widened the spectrum to other neurodegenerative disorders related to FTD, with prevalence values of 40.0% in PSP, 30% in CBS, 25% in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and 13% in PPA.¹⁴ Another work with 22 ALS patients showed a prevalence of 23% for the applause sign, which must be understood taking into account the common concurrence between ALS and FTD.¹⁵ Kaya *et al* (2020) have recently studied the presence of the applause sign in idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH). They showed that it was present in 28.8% of INPH patients, compared to 40% of bvFTD used for reference, showing that the difference was not statistically significant.¹⁶

Finally, the applause sign has also been described in three case reports, namely: a case of CBS secondary to TDP-43 proteinopathy with atypical findings¹⁷; A patient with scattered white matter lesions in the MRI secondary to diffuse large B cell lymphoma¹⁸; and in vascular disease leading to acute bilateral lenticular infarction.¹⁹

Discussion

The reviewed literature included cross-sectional studies from mainly outpatient settings but of specific

differentiation, such as memory and movement disorders clinics. Two studies selected patients from a hospital context.^{8,16} and 5 were not clear in regard to the setting of selection.^{2,3,7,11,12} The sample sizes and the healthy controls were highly variable between studies, ranging from studies with 423¹⁶ to studies with 30⁸ participants. As shown in **Table 1**, several disorders were studied with inconsistent parameters such as the neuropsychological tests measured between studies. Given this baseline discrepancy, we opted not to pursue a systematic analysis on this review, focusing on the evidence for associating the applause sign with specific disorders and possible biological explanations. Discriminative measurements such as sensitivity and specificity calculated for the applause sign in each study were also dependent upon inconsistent study settings, preventing its comparison. Of note, the reported specificity of the applause sign in studies that compared its presence in a disease with that of healthy controls was commonly near 100%, which just reflects, anecdotally, that the sign is absent in healthy individuals.

Many of the published studies offered insights into the pathophysiology underlying the applause sign. Altogether, it most likely reflects a type of perseverative behavior.^{1,2,5,11}

This response meets the definition of continuous perseveration, an abnormal prolongation of current activity.²⁰ Dubois *et al* (2005) postulated that the applause sign may be associated with dysfunctional basal ganglia that are unable to properly interrupt the ongoing activity. They further added that the preserved behavior contemplates in itself a decreased ability to plan a specific program of three claps, which would be linked to frontal disfunction.² In the study by Abdo *et al* (2007), the presence of the applause sign was associated with the presence of signs of frontal disinhibition, namely the snout reflex and the masseter reflex in a group of PD patients. The concept of frontostriatal disconnection syndrome was suggested, in which mirror neurons of the inferior frontal gyrus and cortical frontal areas of motor preparation (important in imitation behavior) stop receiving basal ganglia input, resulting in an uninhibited response of this imitation processing circuitry.⁵ Since PSP is associated with lesions in the frontal cortex and subcortical structures simultaneously, this explanation may reflect the elevated prevalence of this sign in PSP patients in the literature.^{2,5-7,11,14} Despite its original link with the disorder, the applause sign is clearly not specific for PSP, but common

to several disorders that disrupt inferior frontal and striatal structures, either isolated or together (as in CBD). Moreover, continuous perseveration has previously been found to be most common in patients with basal ganglia damage, whereas recurrent perseveration is generally related to a posterior left-hemispheric injury.²⁰ No study directly assessed the prevalence of the applause sign in PSP relative to other parkinsonian disorders, which would further clarify the subject of frontostriatal disconnection as opposed to a predominantly striatal process.

The majority of studies in parkinsonian patients gave no information about the medication status of the subjects.^{2,6,7,9,11} Whether PD patients on and off treatment differ in the presence of the applause sign is still unknown, and it would be interesting to analyze the treatment response in terms of this sign and other reflexes (such as snout and masseter).

Neuropsychological tests correlated with the applause sign in some studies,^{8,12} while in others it showed no significant association.^{2,15} Overall, the applause sign is not related to performance in tests exploring motor planning and motor execution,¹⁵ but shows some correlation with tests of executive function, such as the Stroop test.¹² In agreement, specific components of the FAB, namely verbal fluency and inhibitory control show the most correlation to the sign's presence.^{7,10} Despite the composition of the test batteries used in each study being highly variable, deeming them unfit for a structured comparison, we believe that these findings correlate with the clinical concept of disruption between frontal and subcortical areas of the brain which most likely underlie the phenomenon. Tomic *et al* (2013) reported an association between the applause sign and the Initiation/Preservation task of the Dementia rating scale, which are measures of executive function.⁸ These findings oppose the hypothesis of the applause sign as a form of apraxia, in which other neuropsychological test components would be expected to be associated. Wu *et al* (2008) show that apraxia is unusual in HD patients, in which the applause sign is also seldomly expressed, suggesting that it could be associated with apraxia.⁶ However, this evidence conflicts with other studies that found no correlation between apraxic and non-apraxic patients in terms of applause sign frequency.¹² Furthermore, as we referred to, the majority of the published neuropsychological test results in the reported studies do not support this apraxia-related hypothesis.

In 5 of the included studies, the presence of the applause sign was related to a lower MMSE score.^{5,7,9,16,21} This is more likely to reflect the overall advanced stage of the diseases and the age of the patients, rather than a specific impairment in executive function, which is not accurately assessed by this test. Isik *et al* (2018) found a correlation with Instrumental Activities of Daily Living and Basic Activities of Daily Living scales, which are also batteries of a general character. It is likely that patients with neurodegenerative disorders that display perseverative behaviors also have diffuse cortical and/or subcortical involvement that causes impairment in overall function. The use of a Rapid Cognitive Screen (RCS-T) combined with a Triple Test comprising head-turning sign, attending alone sign, and the applause sign has been suggested as sensible and specific in identifying cognitive impairment²¹, despite the applause sign not being particularly valuable as an individual measure.^{22,23} This emphasizes the importance of the phenomenon as a “clue” rather than a diagnostic test by itself, acting as a valuable clinical observation. The applause sign is present in AD, in which prominent frontal degeneration is characteristic of advanced stages of the disorder.¹² When studied in a high prevalence setting, the applause sign was present in patients with MCI and all-cause dementia.¹³ The fact that there was no postmortem confirmation for the diagnosis is particularly unfortunate for the early AD cases. This study used only broad diagnostic categories, and primarily frontal neurodegenerative disorders, as opposed to the more common dementia type (AD), could be biasing the results. It is unlikely, given the proposed mechanism for its generation, that the applause sign serves as a screening measure for MCI in the community setting, with the risk of not identifying patients with milder phenotypes of cognitive impairment.

The applause sign is presumably detectable in any frontal lobe disease to some extent,¹¹ which is supported by the presence of this phenomenon in INPH,¹⁶ FTD,^{3,14,15} and ALS.¹⁵

INPH may be associated with underlying neurodegenerative diseases,²⁴ causing difficulties in attributing the sign to the first or the former. We believe that the frontostriatal disconnection concept still plausibly explains the occurrence of the applause sign in frontal disorders without an outstanding subcortical affection. Other studies support this view, given that the inhibitory input from the subcortical structures (subthalamic nu-

cleus and pallidum) may be initiated by the frontal lobe.¹⁴ This could effectively explain why both diseases with a predominantly frontal or a predominantly subcortical involvement display the sign. Fronto-striatal dysfunction is characteristic of the disinhibited subtype of bvFTD, with the applause sign being frequent in this group. Furthermore, the non-applause sign first reported in apathetic variants of bvFTD may reflect dorsolateral frontal atrophy, as reported by Luzzi *et al* (2014).³ Unfortunately, only 4 articles included the non-applause response to TCT,^{6,9,16,21} limiting further conclusions. Neuroimaging and neuropathology studies on FTD patients would be of great interest in further exploring these pathways. In agreement with these considerations, in the case reports included in this review, MRI studies revealed a pattern of frontoparietal atrophy,¹⁷ white matter lesions in the anterior striatal and supralenticular regions,¹⁸ and T2 hyperintensities involving the lentiform nucleus bilaterally (infarction in DWI).¹⁹ Post-mortem autopsy in one of the cases revealed asymmetric cortical and subcortical atrophy.¹⁷ The formal inclusion of the applause sign in protocols of evaluation of demented patients that further undergo brain biopsy studies would be enlightening in this subject.

Conclusion

Our work shows that the applause sign is associated with a wide variety of neurodegenerative disorders, including PSP (the first in which it was considered), CBD, LBD, MSA, PD, FTD (and its variants), ALS, and AD. It is also related to non-degenerative states, such as INPH, CNS lymphoma, and cerebral infarction. Taking this into account, we propose that the applause sign reflects a perseverative behavior that represents a frontostriatal disconnection syndrome elementary to the described disease states.

In this sense, it may not have a specific diagnostic value, but rather be interpreted as a clinical observation similar to the glabellar, masseter, and palmomental signs.

We propose that the applause sign may be a useful bedside test of frontal-subcortical involvement in clinical situations not directly related to dementia, where it is normally incorporated in the evaluation.

Further studies with neuroimaging and neuropathological analysis for correlation with the clinical aspects are necessary in order to fully unravel the pathophysiology behind this sign. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Dubois B, Defontaines B, Deweer B, Malapani C, Pillon B. Cognitive and behavioral changes in patients with focal lesions of the basal ganglia. *Adv Neurol*. 1995;65:29-41.
- Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalponda JM, Litvan I. 'Applause sign' helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 2005;64:2132-3. doi: 10.1212/01.WNL.0000165977.38272.15.
- Luzzi S, Fabi K, Pesallaccia M, Cafazzo V, Silvestrini M, Provinciali L. To clap or not to clap? Applause sign in apathetic and disinhibited/ stereotypical behavioural variants of FTD. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:823-4. doi: 10.1136/jnnp-2013-307116.
- Ostrow LW, Llinás RH. Eastchester clapping sign: a novel test of parietal neglect. *Ann Neurol*. 2009;66:114-7. doi: 10.1002/ana.21666.
- Abdo WF, van Norden AG, de Laat KF, de Leeuw FE, Borm GF, Verbeek MM, et al. Diagnostic accuracy of the clapping test in Parkinsonian disorders. *J Neurol*. 2007;254:1366-9. doi: 10.1007/s00415-007-0551-6.
- Wu LJ, Sitburana O, Davidson A, Jankovic J. Applause sign in Parkinsonian disorders and Huntington's disease. *Mov Disord*. 2008;23:2307-11. doi: 10.1002/mds.22090.
- Somme J, Gómez-Esteban JC, Tijero B, Berganzo K, Lezcano E, Zarranz JJ. The applause sign and neuropsychological profile in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1230-3. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.013.
- Tomic S, Vladetic M, Solic K, Misevic S, Soldo SB. The applause sign in Parkinson's disease patients is related to dysexecutive syndrome. *J Clin Neurosci*. 2013;20:1734-6. doi: 10.1016/j.jocn.2013.02.024.
- Weerkamp NJ, Tissingh G, Poels PJ, Zuidema SU, Munneke M, Koopmans RT, et al. Applause sign in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:1268-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.012.
- Isella V, Rucci F, Traficante D, Mapelli C, Ferri F, Appollonio IM. The applause sign in cortical and cortical-subcortical dementia. *J Neurol*. 2013;260:1099-103. doi: 10.1007/s00415-012-6767-0.
- Luzzi S, Fabi K, Pesallaccia M, Silvestrini M, Provinciali L. Applause sign: Is it really specific for Parkinsonian disorders? Evidence from cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:830-3. doi: 10.1136/jnnp.2010.224394
- Luzzi S, Fabi K, Pesallaccia M, Silvestrini M, Provinciali L. Applause sign in Alzheimer's disease: Relationships to cognitive profile and severity of illness. *J Neurol*. 2013;260:172-5. doi: 10.1007/s00415-012-6608-1.
- Bonello M, Larner AJ. Applause sign: Screening utility for dementia and cognitive impairment. *Postgrad Med*. 2016;128:250-3. doi: 10.1080/00325481.2016.1118353.
- Schönecker S, Hell F, Bötzel K, Wlasich E, Ackl N, Süßmair C; German FTLD Consortium, et al. The applause sign in frontotemporal lobar degeneration and related conditions. *J Neurol*. 2019;266:330-8. doi: 10.1007/s00415-018-9134-y.
- Anneser JMH, Krzowska M, Borasio GD, Danek A. Occurrence of the 'applause sign' in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;137:8-10. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.06.005
- Kaya D, Erken N, Ontan MS, Altun ZS, Isik AT. The applause sign in elderly patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Appl Neuropsychol*. 2020 (in press). doi:10.1080/23279095.2020.1818563.
- Arkadir D, Greene PE, Waters CH, Moskowitz CB, Sharp ME. Applause sign in clinically overlapping diseases: A case of TDP-43 proteinopathy. *Park. Relat. Disord*. 2013;19:774-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.04.016.
- Gallagher DA, Schott JM, Childerhouse A, Wilhelm T, Gale AN, Schrag A. Reversible 'Applause sign' secondary to diffuse large B cell lymphoma. *Mov Disord* 2008. DOI:10.1002/mds.22311.
- Walsh RA, Duggan J, Lynch T. Localisation of the applause sign in a patient with acute bilateral lenticular infarction. *J Neurol*. 2011;258:1180-2. doi: 10.1007/s00415-011-5904-5.
- Sandson J, Albert ML. Varieties of perseveration. *Neuropsychologia*. 1984; 22: 715-32.
- Isik AT, Soysal P, Kaya D, Usarel C. Triple test, a diagnostic observation, can detect cognitive impairment in older adults. *Psychogeriatrics* 2018;18:98-105. doi:10.1111/psyg.12289.
- Okudur SK, Dokuzlar O, Kaya D, Soysal P, Isik AT. Triple test plus rapid cognitive screening test: A combination of clinical signs and a tool for cognitive assessment in older adults. *Diagnostics*. 2019;9:97. doi: 10.3390/diagnostics9030097.
- Larner AJ. Number Needed to Diagnose, Predict, or Misdiagnose: Useful Metrics for Non-Canonical Signs of Cognitive Status? *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018;8:321-7. doi: 10.1159/000492783.
- Leinonen V, Rauramaa T, Malm T. Idiopathic normal pressure hydrocephalus as a novel window for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2020; 16: e046282.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Refractory Post-Dural Puncture Headache: The Utility of Computed Tomography Myelography

Cefaleia Pós-Punção Dural Refratária: Utilidade da Mielografia por Tomografia Computorizada

ID José Lourenço Rosa ^{1,*}, Rita Marques ², Andreia Fernandes ³, Diana Melancia ¹, Margarida Dias ¹

1-Serviço Neurologia / Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Neurorradiologia / Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

3-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Hospital Dr. Nélio Mendonça (Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira), Funchal, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210049/2021>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021.

Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021.

Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Myelography;
Post-Dural Puncture Headache;
Tomography, X-Ray Computed.

Palavras-chave:

Cefaleia Pós-Punção Dural;
Mielografia;
Tomografia Computorizada.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

José Lourenço Rosa
Serviço de Neurologia
Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central
Alameda Santo António dos Capuchos,
1169-050 Lisboa, Portugal
jlourencorosa@gmail.com

Recebido / Received: 2021-07-26

Aceite / Accepted: 2021-10-19

Publicado / Published: 2022-01-20

Abstract

We present the case of a 22-year-old female patient who developed persistent holocranial headaches and nausea following spinal anaesthesia for a eutocic delivery. During the following three months, conservative measures and multiple epidural blood patches were tried unsuccessfully. In addition, various head and spinal magnetic resonance imaging (MRI) scans were performed with no evidence of radiological abnormalities. Detection of a CSF fistula was only possible following a computed tomography (CT) myelography, and after a targeted image-guided epidural blood patch, a complete clinical and radiological resolution was finally observed. CT myelography is still a useful imaging modality in selected cases for the accurate assessment of cerebrospinal fluid (CSF) fistulae. It may be a crucial exam in suggestive cases in which no significant radiological abnormalities can be found in spinal MRI scans and MR myelography.

Resumo

Apresentamos o caso de uma doente de 22 anos que desenvolveu cefaleia holocraniana persistente e náuseas após raquianestesia no contexto de parto eutócico. Durante três meses foram implementadas medidas conservadoras e tentados múltiplos patches de sangue epidural, todos sem sucesso. Adicionalmente, foram realizadas várias ressonâncias magnéticas (RM) crânio-encefálicas e medulares que não evidenciaram quaisquer alterações. O diagnóstico de uma fístula de líquido cefalorraquidiano (LCR) só foi possível na sequência de uma mielografia por tomografia computadorizada (mieloTC). Após um patch de sangue epidural dirigido por imagem foi por fim obtida resolução clínica e imagiológica da fístula. A mieloTC é ainda um exame de imagem útil em casos selecionados para deteção precisa das fístulas de LCR. Pode ser um exame crucial em casos sugestivos nos quais nenhuma alteração imagiológica é detetada em RM medular ou em mielografia por RM.

Introduction

Cerebrospinal fluid (CSF) fistulae are rare but possible complications of invasive procedures of the central nervous system (CNS), such as spinal anaesthesia.¹ They can cause CSF hypotension, which in turn has many clinical manifestations, with orthostatic headache being the most common.^{2,3} When a CSF leak is suspected, head or spinal magnetic resonance imaging (MRI) or magnetic resonance (MR) myelography are the imaging modalities of choice.²⁻⁵ However, radioisotope cisternography and especially computed tomography (CT) myelography still play a key role in the diagnosis of fast and slow-flow leaks.²⁻⁴ Apart from small and slow leaks, which may be better detected through MR myelography with intrathecal injection of gadolinium,^{3,4} CT myelography is still the most reliable imaging method to identify the exact site of a CSF leak.³ Treatment options include bed rest, fluid therapy, caffeine, theophylline, gabapentin, corticosteroids, analgesics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.²⁻⁴ Rarely, more invasive therapeutic options, such as epidural blood patches (blind or targeted image-guided) or surgical correction of the fistula may also be required when no improvement is obtained after conservative measures.^{2,4}

Case Report

A pregnant 22-year-old woman with no relevant known medical history was admitted to a hospital due to ongoing labour. She underwent eutocic delivery under spinal anaesthesia, which was performed after multiple attempts due to technical difficulties through a median approach at the L3-L4 level. A few hours later she developed complaints of severe holocranial headache and nausea, which worsened in the upright position. A post-puncture headache was considered and conservative treatment with bed rest, fluid therapy, paracetamol, metamizole, and high-dose caffeine was implemented. Nevertheless, no response was observed and the patient remained highly symptomatic.

Head and spinal MRI were performed the following day, revealing diffuse pachymeningeal enhancement suggestive of intracranial hypotension. A first blind epidural 18 mL blood patch was performed through a median approach at the L2-L3 level, with slight improvement, and the patient was discharged the following day with pain-relief medication. She returned to the hospital three weeks later due to symptom relapse and conservative treatment was once again applied due to lack of radiological evidence of CSF fistulae in a repeat MRI scan. Despite this, she remained highly symptomatic for

the following two weeks, and a second blind epidural 15 mL blood patch at the L3-L4 level was attempted but was again ineffective. Two MR myelographies and a spinal MRI were performed with an interval of a few weeks, but none revealed signs of a CSF fistula.

For three months and after a total of three blind lumbar epidural blood patches and many conservative measures, the patient was never completely asymptomatic, and radiological evidence of a CSF fistula was never found.

She was then admitted to our centre, where a CT myelography was performed, revealing the existence of a CSF fistula at the L2-L3 level (**Fig. 1**). An epidural 20 mL targeted image-guided blood patch was then performed at this level through a left paramedian approach (following the fistula's trajectory). After the procedure, a slowly progressive symptomatic recovery was ob-

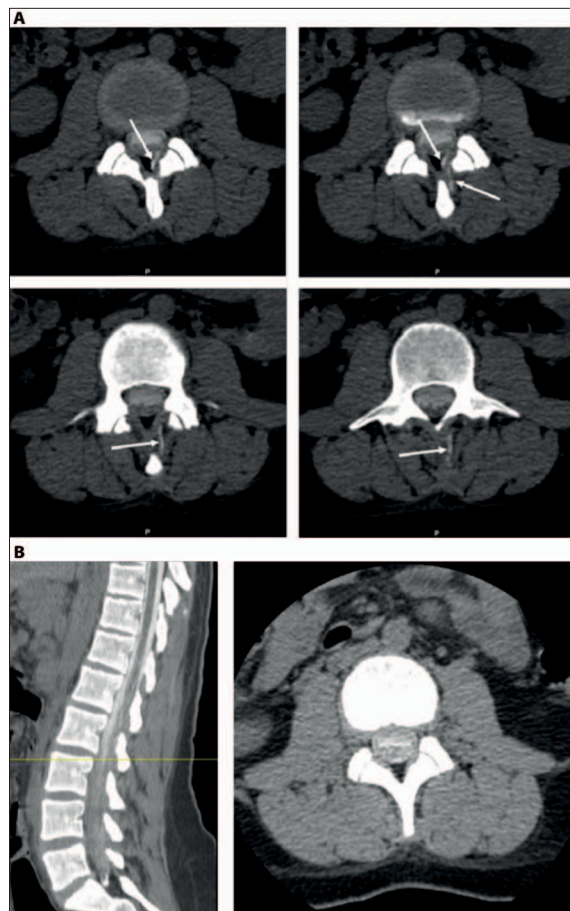


Figure 1. A: first CT myelography; transverse section at the L2-L3 level showing contrast leak from the subarachnoid space to the left posterolateral epidural space, as well as a small posterior left paramedian contrast trajectory (white arrows), compatible with a CSF fistula. B: Control CT myelography after targeted image-guided epidural blood patch; sagittal (left) and transverse (right) section at the L2-L3 level (yellow line) showing no signs of a CSF fistula.

served and a control CT myelography performed one month later revealed complete resolution of the previously documented CSF fistula.

Nine months after this last procedure, the patient remained asymptomatic, and a clinical relapse was never reported.

Discussion

This case serves to illustrate the challenges associated with the identification of CSF fistulae. This was a particularly difficult case since the previously performed spinal MRI or MR myelographies revealed no evidence of a CSF leak, but the CT myelography allowed us to identify the CSF fistula and perform a successful targeted epidural blood patch. This supports the useful role of CT myelography in the assessment of CSF fistulae, even though it is no longer considered a first-choice imaging modality.

Although the success rate of epidural blood patches is less impressive in spontaneous intracranial hypotension compared to post-dural puncture headaches² (with a first patch providing symptom relief in the majority of patients and a second one in almost all the cases³), this report highlights that it not always the case in clinical practice. This case also supports the importance of accurately assessing the CSF fistula's location, mainly when the suspicion is high and the symptoms are refractory to conservative approaches, to perform a targeted image-guided epidural blood patch that can eventually lead to a definitive resolution of the fistula and a complete clinical recovery. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Tsai A, Ahmed S, Wang J. Persistent cerebrospinal fluid-cutaneous fistula after epidural analgesia: a case report and review of literature. *J Anesthesiol Clin Sci*. 2014;3:2. doi: 10.7243/2049-9752-3-2
2. Pattichis A, Slee M. CSF hypotension: A review of its manifestations, investigation and management. *J Clin Neurosci*. 2016; 34:39–43. doi: 10.1016/j.jocn.2016.07.002
3. Mokri B. Spontaneous Intracranial Hypotension. *Continuum*. 2015; 21:1086–108. doi: 10.1212/CON.0000000000000193
4. Lin JP, Zhang SD, He FF, Liu MJ, Ma XX. The status of diagnosis and treatment to intracranial hypotension, including SIH. *J Headache Pain*. 2017;18:4. doi: 10.1186/s10194-016-0708-8.
5. Starling A, Hernandez F, Hoxworth JM, Trentman T, Halker R, Vargas BB, et al. Sensitivity of MRI of the spine compared with CT myelography in orthostatic headache with CSF leak. *Neurology*. 2013;81:1789-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000435555.13695.22..

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Rare Presentation of Spontaneous Carotid Artery Dissection

Apresentação Rara de Disseção Carotídea Espontânea

Ângela Abreu ^{1,*}, Leonor Rebordão ¹, Elsa Parreira ¹

1-Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210018/2021>

Villaret syndrome is a rare clinical entity defined by palsy of the IX, X, XI and XII cranial nerves and ipsilateral Horner syndrome.¹ This syndrome should raise the suspicion of a structural lesion in the retropharyngeal space.²

A 37-year-old obese male with previous history of hypertension presented at the emergency department with headache. The patient denied suffering trauma or recent cervical manipulation. Hypertensive crisis and hypokalemia were diagnosed and he was discharged. On the following day he noticed dysarthria, tongue deviation to the left, dysphagia and dysphagia.

Neurological examination one month later showed: left miosis and ptosis; decreased pharyngeal reflex, asymmetrical elevation of the palate with deviation of the uvula; atrophy of the left sternocleidomastoid and trapezius without paresis; left deviation of the tongue with atrophy and discrete fasciculations of the left outer border.

These findings were compatible with palsy of the IX, X, XI and XII left cranial nerves and ipsilateral Horner syndrome (Villaret syndrome).

Brain and cervical magnetic resonance angiography (MRA) revealed dissection of the left internal carotid artery (ICA) at the carotid bulb level, with carotid stenosis, without associated ischemic lesion. He was medicated with acetylsalicylic acid and discharged without other neurological signs.

Spontaneous carotid artery dissection can present as different cranial nerve palsies without ischemic brain lesion and should be considered in the differential diagnosis of Villaret



Figure 1. Deviation of the tongue to the left.



Figure 2. Wasting of the left trapezius muscle.

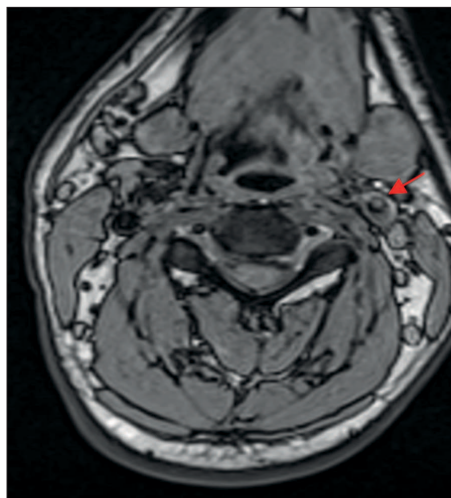


Figure 3. A Fat saturated T1 axial shows that flow void of the left internal carotid artery is narrowed by intramural hematoma (arrow).

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Carotid Artery, Internal, Dissection; Cranial Nerve Diseases; Horner Syndrome.

Palavras-chave:

Disseção da Artería Carótida Interna; Doenças dos Nervos Cranianos; Síndrome de Horner.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Ângela Abreu
Serviço de Neurologia
Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, IC19,
2720-276 Amadora, Portugal
angela.abreu@hff.min-saude.pt

Recebido / Received: 2021-04-01
Aceite / Accepted: 2021-10-31
Publicado / Published: 2022-01-20



Figure 4. Brain MRA shows asymmetry between right and left internal carotid artery which is narrowed (arrow).

syndrome. The presence of Horner syndrome is associated with a more benign clinical course after carotid artery dissection. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Villaret M. Le syndrome nerveux de l'espace rétroparotidien postérieur. *Rev Neurol* 1916;23:188–190.
2. Tiliket C, Petiot P, Arpin D, Mornex JF, Mornex F, Tournut P, et al. Clinical and radiological aspects of Villaret's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1996;98:194–6. doi: 10.1016/0303-8467(96)00009-1.

IMAGEM EM NEUROLOGIA/IMAGE IN NEUROLOGY

Balo's Concentric Sclerosis Mimicking High-Grade Tumor

Esclerose Concêntrica de Balo: Mimetizador de Tumor de Alto-Grau

id Catarina Pinto ^{1,*}, Joana Lopes ², Tiago Costa ³, Cristina Ramos ¹

1-Serviço de Neurorradiologia / Centro Hospitalar Universitário Porto, Porto, Portugal

2-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar Universitário Porto, Porto, Portugal

3-Serviço de Neurocirurgia / Centro Hospitalar Universitário Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/IN/210066/2021>

A previously healthy 44-year-old male presented to the emergency department with 3 days progression of speech impairment. On neurological examination he presented moderate motor dysphasia with clearly impaired speech fluency and was unable to name; right central facial paresis was also noted, with no other relevant changes. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed a single intra-axial space-occupying lesion, with a tumefactive appearance, mostly hyperintense on T2 and T2 FLAIR, but with a posterior region where alternate bands of hyper- and hyposignal on T2 were defined (**Fig. 1**). At the periphery of the lesion, areas of diffusion-weighted image (DWI) restriction could be observed, as well as topographically corresponding contrast enhancement (**Fig. 2**). These alterations, although indicating a lesion with aggressive behavior, may be present both in tumoral lesions with a high degree of malignancy and in active inflammatory lesions. Advanced MRI techniques were then performed, namely dynamic-susceptibility contrast (DSC) perfusion and spectroscopy, for a better characterization of the lesion. Cerebral perfusion MRI allows the study of vascularization of cerebral lesions and an increase in perfusion, in general, reflects neo-angiogenesis. The lesion presented increased perfusion, mainly on the periphery (**Fig. 3**). Spectroscopy demonstrated inversion of normal metabolite peaks, with increased choline, massively decreased NAA and the existence

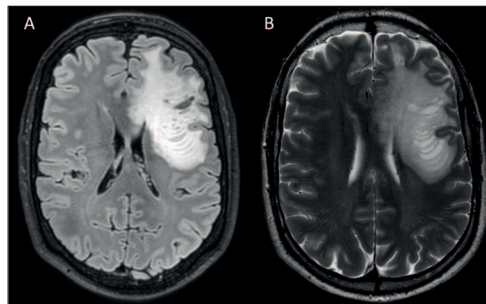


Figure 1. Axial FLAIR (A) and T2-weighted (B) brain MRI showing a left frontal tumefactive lesion, mainly subcortical, presenting with T2 and FLAIR hypersignal, and a distinct pattern of alternating bands of hyper and hyposignal on T2, corresponding to lamellae of the typical onion bulb appearance of BCS.

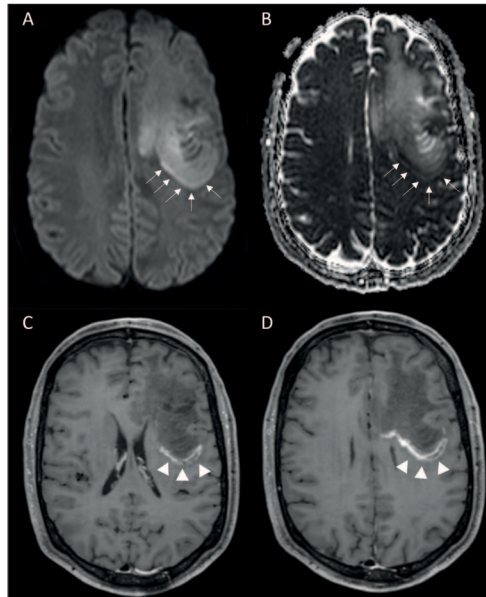


Figure 2. Axial DWI (A), ADC map (B) and post-contrast T1-weighted image (C and D) MRI scans showing peripheral true restricted-diffusion (bright signal-intensity on DWI - arrows on A; and hyposignal on ADC map - arrows on B), indicating high cellularity of the lesion; as well as peripheral contrast enhancement (arrows head on C and D), reflecting blood-brain barrier disruption. Both features are in consistency with high-grade malignancy and active demyelinating lesion.

Informações/Informations:

Imagem em Neurologia, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 4, outubro-dezembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Image in Neurology, published in Sinapse, Volume 21, Number 4, October-December 2021. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder/diagnostic imaging.

Palavras-chave:

Esclerose Cerebral Difusa de Schilder/diagnóstico por imagem.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Catarina Pinto
Serviço de Neurorradiologia
CHUP
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
cat.mendes.pinto@gmail.com

Recebido / Received: 2021-11-02

Aceite / Accepted: 2021-11-28

Publicado / Published: 2022-01-20

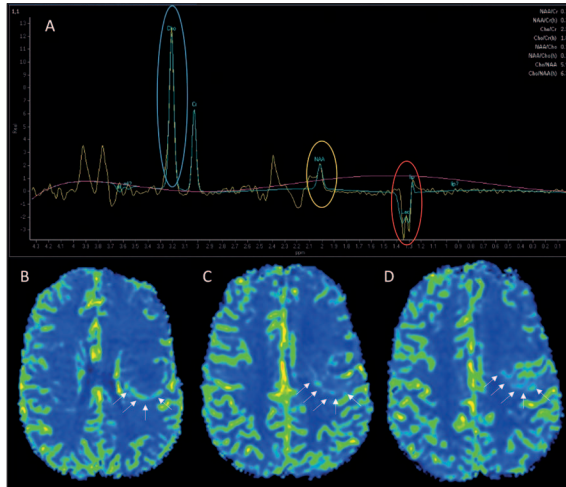


Figure 3. Advanced MRI sequences. Spectroscopy (A) demonstrating inversion of normal metabolite peaks, presenting increased choline (blue circle), reflecting increased cellular turn-over; massively NAA decrease (yellow circle), reflecting destruction of neuronal elements; and a lactate duplet peak (red circle), in consistency with anaerobic conditions, as in aggressive tumors that present hypoxia. Dynamic-susceptibility contrast (DSC) perfusion, relative-Cerebral Blood Volume map (B-D) showing high perfusion on the periphery of the lesion (arrows).

of a lactate duplet (**Fig. 3**). Integrating all the data from conventional and advanced MRI sequences, a high-grade tumoral lesion was favored, and the patient was submitted to an awake craniotomy to excision the lesion. The histological result revealed a demyelinating inflammatory lesion with a pattern of alternating myelin loss with bands of preserved myelin inside the lesion, forming a pattern of concentric rings, compatible with Baló's concentric sclerosis (BCS). The patient was started on corticotherapy with a good clinical response. BCS is a rare form of multiple sclerosis, usually with a pathognomonic MRI pattern with alternating hyper/hyposignal T2 lamellae (onion-bulb appearance).¹ Although the classical aspects of BCS are well described on conventional MRI, the literature on findings in advanced techniques, namely on perfusion, is scarce. Some reports have described changes in spectroscopy, but in none of them there was such a marked decrease in NAA.¹⁻⁴ We found two reports of perfusion studies in BCS in the literature, whose results are contrary to ours, showing hypoperfusion of the lesion.^{2,5} As the treatment of BCS is corticotherapy or immunomodulation, it is essential to make

the diagnosis of this pathology through MRI, avoiding surgery and inevitable complications and morbidity. Therefore, it is important to recognize that the active inflammatory state of the BCS lesions may course not only with alteration of metabolites in spectroscopy, but also with increased perfusion (probably secondary to local vascular dilatation) and these findings, in the presence of the typical conventional MRI appearance, should not preclude the diagnosis of BCS. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Karaarslan E, Altintas A, Senol U, Yeni N, Dincer A, Bayindir C, et al. Baló's concentric sclerosis: clinical and radiologic features of five cases. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:1362-7.
2. Ertugrul Ö, Çiçekçi E, Tuncer MC, Aluğlu MU. Baló's concentric sclerosis in a patient with spontaneous remission based on magnetic resonance imaging: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2018;6:447-54. doi:10.12998/wjcc.v6.i11.447
3. Kim MO, Lee SA, Choi CG, Huh JR, Lee MC. Baló's concentric sclerosis: a clinical case study of brain MRI, biopsy, and proton magnetic resonance spectroscopic findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62:655-8. doi:10.1136/jnnp.62.6.655
4. Yeo CJJ, Hutton GJ, Fung SH. Advanced neuroimaging in Baló's concentric sclerosis: MRI, MRS, DTI, and ASL perfusion imaging over 1 year. *Radiol Case Rep.* 2018;13:1030-5. doi:https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.04.010
5. Ripellino P, Stecco A, Leone MA, Cantello R. Basic and advanced imaging of a case of Baló's concentric sclerosis. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012008413. doi:10.1136/bcr-2012-008413

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à SINAPSE devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e/ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a SINAPSE rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (cc-by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um e-mail ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um link para a versão online desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org) e do *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos ou outros elementos que permitam a identificação dos participantes no estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei n.º 113/2013 de 7/08/2013, e eventuais atualizações posteriores). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as normas acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado escrito, o que deve ser documentado no artigo. Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam cientificamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, do tutor ou representante legalmente definido).

Permissões

Todo o material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Existe um conflito de interesses quando o julgamento profissional sobre um interesse primário (como o bem-estar dos doentes ou a validade da investigação) pode ser influenciado por um interesse secundário (como ganho financeiro).

As relações financeiras são os conflitos de interesse mais facilmente identificáveis e têm maior probabilidade de prejudicar a credibilidade da revista, dos autores e da própria ciência. No entanto, os conflitos podem ocorrer por outros motivos, como relacionamentos pessoais ou rivalidades, competição académica e crenças intelectuais.

Todos os participantes do processo de revisão por pares e publicação - não apenas autores, mas também revisores, editores e membros do conselho editorial da SINAPSE - devem considerar os seus conflitos de interesse ao cumprir as suas funções no processo de revisão e publicação do artigo e devem divulgar todos os relacionamentos que possam ser vistos como potenciais conflitos de interesse.

Os autores devem referir todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

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. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (*ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Resultados de ensaios clínicos

A SINAPSE apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a SINAPSE exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é "qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde". Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como "qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde" e resultados relacionados com a saúde como "qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes".

Registo de ensaios clínicos

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na SINAPSE, de acordo com as recomendações do ICMJE (<http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos dados

A SINAPSE sugere que todos os dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo de investigação original sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A SINAPSE exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

“Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Pode ser solicitado aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação noutra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Os manuscritos são submetidos através do site da SINAPSE em <http://www.SINAPSE.pt>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: sinapse.spn@gmail.com

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

- Artigos Originais reportando investigação clínica ou básica (ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de caso-controlo, outros estudos observacionais);
- Artigos de Revisão
- Revisões Sistemáticas com ou sem Meta-Análise;

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

f) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;

g) Cartas ao Editor, que consistem em opiniões concisas sobre artigos recentemente publicados na SINAPSE;

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

Título em português e inglês, conciso, específico e informativo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na secção da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectivas afiliações (serviço, instituição, cidade, país) e grau académico mais elevado.

III. Financiamento

Todos as fontes de financiamento, no domínio público ou privado, incluindo bolsas, que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Indicar endereço postal e e-mail do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido, capaz de representar isoladamente o conteúdo do artigo, escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no *Medical Subject Headings* (MeSH), <https://meshb.nlm.nih.gov/search>

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas (Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão), deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações.

VII. Os autores também deverão anexar a declaração de “Proteção de pessoas e animais”, Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse.

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito.

Texto

Artigos Originais

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusion

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão Narrativa

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias pré-existentes e sugerem novas. Abrangem áreas amplas.

O foco deve ser uma actualização sobre a compreensão actual da etiologia ou fisiopatologia das doenças, considerações diagnósticas e terapêutica.

Essas revisões devem abordar uma questão ou questão específica relevante para a prática clínica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, a SINAPSE aceita ocasionalmente artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos deve ser fornecida uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) e realizado o registo do protocolo na PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 100 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes secções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Tendo em conta a sua natureza, os relatos de casos clínicos devem ter um número parcimonioso de autores - excepcionalmente mais de 5. No caso de serem mais de 5 co-autores a carta de submissão deve indicar clara e detalhadamente qual o papel de cada um no manuscrito, de modo a justificar a sua inclusão na linha de autoria à luz dos critérios do ICMJE (<http://www.icmje.org/>). A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Se o doente(s) descrito nestes manuscritos é identificável, o formulário de consentimento do doente deve ser preenchido e assinado pelo doente(s) (ou tutor/representante legal) e submetido com o manuscrito. Dificultar a identificação do doente através da omissão de dados cientificamente irrelevantes é aceitável, mas a alteração desses dados não o é.

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial, solicitados por convite do Editor-Chefe, e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, com um máximo de 20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. As Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10

referências bibliográficas e podem conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Neurologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas.

Uma imagem visual de uma observação neurológica interessante e única, com uma breve descrição do problema clínico e dos achados neurológicos do paciente.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências bibliográficas, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo. A permissão do doente (parente mais próximo, tutor legal) pode ser necessária.

Nesta secção também serão aceites artigos versando tópicos neurológicos abordados em obras de cariz artístico (incluindo pintura, escultura, teatro e cinema) ou relacionados com os artistas que as criaram.

Perspectiva

Este tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial, sendo no entanto também sujeitas a consideração editorial as candidaturas espontâneas para publicação. Pode abranger uma ampla diversidade de tópicos importantes em biomedicina, saúde pública, investigação, descoberta, prevenção, ética, política de saúde ou lei de saúde. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas e 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

As recomendações para a prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras. Este tipo de artigo pode ser submetido por grupos de trabalho organizados no âmbito de encontros ou associações científicas, ou grupos de autores com trabalho especializado realizado no tópico em causa.

Referências**1. Citação no texto**

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. As comunicações pessoais devem estar devidamente autorizadas pelo emissor das comunicações, assumindo os autores a responsabilidade pela autorização. A citação de uma referência como "in press" implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores (num máximo de 6, a partir daí deve ser utilizado *et al.*), o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas, e DOI.

Certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros. A lista de referências deve ser adicionada na secção designada para tal, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

| Article type | Abstract | Keywords | Main text structure | Max. words | Tables/figures | References |
|----------------------|--|--------------------------------|--|------------|----------------|------------|
| Original Article | Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion) Portuguese and English | Up to 6 Portuguese and English | Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any | 4000 | Total up to 6 | Up to 60 |
| Review Article | Max. 350 words; unstructured Portuguese and English | Up to 6 Portuguese and English | Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion; Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any | 4000 | Total up to 6 | Up to 100 |
| Systematic Review | Max. 350 words; structured Portuguese and English | Up to 6 Portuguese and English | PRISMA | 4000 | Total up to 6 | Up to 100 |
| Case Report | Max. 150 words; unstructured Portuguese and English | Up to 6 Portuguese and English | Introduction; Case report; Discussion; Conclusion (optional); References; and figure legends, if any | 2000 | Total up to 4 | Up to 25 |
| Images in Neurology | None | Up to 6 Portuguese and English | Unstructured | 500 | Total up to 4 | Up to 5 |
| Editorial | None | None | Unstructured | 1500 | Total up to 2 | Up to 20 |
| Letter to the Editor | None | Up to 6 Portuguese and English | Unstructured | 600 | Total up to 1 | Up to 10 |
| Current Perspectives | None | Up to 6 Portuguese and English | Unstructured | 1200 | Total up to 2 | Up to 10 |
| Guidelines | Max. 350 words; unstructured Portuguese and English | Up to 6 Portuguese and English | Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any | 4000 | Total up to 6 | Up to 100 |

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada na “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for Parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:804-22. doi: 10.1038/nrd.2018.136.

- Com mais de 6 autores

Zesiewicz T, Salemi JL, Perlman S, Sullivan KL, Shaw JD, Huang Y, et al. Double-blind, randomized and controlled trial of EPI-743 in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;2:233-242. doi: 10.2217/nmt-2018-0013.

Referência de livro:

2. Battler A. Stem Cell and Gene-Based Therapy: *Frontiers in Regenerative Medicine*. Berlin: Springer; 2006.

Referência de capítulo de livro:

3. Pagel JF, Pegram GV. The role for the primary care physician in sleep medicine. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, editors. *Primary care sleep medicine*. 2nd ed. New York: Springer; 2014.

Referências Web:

No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS proposals to implement certain disclosure provisions of the Affordable Care Act. [Accessed January 30, 2018] Available from: <http://www.cms.gov/apps/media/press/factsheet.asp?Counter=4221>.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer no final do texto.

Agradecimentos (facultativo)

Tem como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que 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.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso no texto. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. 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 (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pela denominação comum internacional (DCI). Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome DCI, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®). O mesmo princípio é aplicável aos dispositivos médicos.

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

Aos genes e estruturas relacionadas devem ser atribuídos os nomes e símbolos oficiais fornecidos pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) ou o *HUGO Gene Nomenclature Committee*. Antes da submissão de um manuscrito relatando grandes conjuntos de dados genômicos (por exemplo, seqüências de proteínas ou DNA), os conjuntos de dados devem ser depositados em um banco de dados disponível publicamente, como o *GenBank* do NCBI, e um número de acesso completo (e número da versão, se apropriado) deve ser fornecido na seção Métodos.

Tabelas e Figuras

As Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação.

Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: “Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2)” ; “Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1)”.

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

Cada Tabela e Figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores de aspectos cientificamente relevantes (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada Tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas Tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e seqüência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estas não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua seqüência no texto.

- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de copyright (autor ou editor).

A publicação deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita, reservando-se a SINAPSE de publicar uma versão a preto e branco na versão impressa da revista.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (.jpg)
Portable Document Format (. Pdf)
PowerPoint (.ppt)*
TIFF (. Tif)
Excel*

* O material gráfico submetido em formato Powerpoint (.ppt) ou Excel (.xls) deve ser também submetido em formato Portable Document Format (.pdf) dada a possível desformatação quando abertos em computadores e programas sob diferentes definições.

Permissão para publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimédia

Os ficheiros multimédia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimédia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc. ; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

SINAPSE segue AMA Manual Style, 10ª edição (<http://www.amamanualofstyle.com>) e ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://icmje.org/recommendations>)

Última revisão 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

A SINAPSE é uma revista médica, propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), publicada em edição clássica e em suporte electrónico.

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

- Sociedade Portuguesa de Neurologia
- Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
- Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
- Sociedade Portuguesa de Cefaleias
- Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
- Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
- Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
- Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
- Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
- Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
- Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
- Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
- Conselho Português para o Cérebro

A SINAPSE é uma revista internacional com revisão por pares, para médicos que tratam pessoas com doenças neurológicas e para outros profissionais de saúde interessados na estrutura e função do sistema nervoso normal e doente. O público-alvo da revista inclui médicos, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos, psicólogos, fisioterapeutas, epidemiologistas, investigadores clínicos, outros especialistas envolvidos nos cuidados de saúde (incluindo a área da gestão e administração) e cientistas das áreas básicas e de translação.

A SINAPSE publica artigos em português e/ou inglês. A SINAPSE é publicada continuamente desde 2005.

É uma revista com arbitragem científica (*peer review*) que publica em acesso aberto, com especial ênfase na área das Neurociências, mas não só.

Liberdade Editorial

A SINAPSE adota a definição de liberdade editorial do *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) descrita pela *World Association of Medical Editors*, que afirma que o Editor-Chefe assume completa autoridade sobre o conteúdo editorial da revista. A Sociedade Portuguesa de Neurologia, enquanto proprietária da SINAPSE, não interfere no processo de avaliação, selecção, programação ou edição de qualquer manuscrito, tendo o Editor-Chefe total independência editorial.

Visão Geral

A SINAPSE rege-se de acordo com as normas de edição biomédicas elaboradas pelo ICMJE, disponíveis em <http://www.icmje.org/>, e do *Committee on Publication Ethics* (COPE), disponíveis em <https://publicationethics.org/>.

A política editorial da SINAPSE incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Council of Science Editors, disponíveis em <https://www.councilscienceeditors.org/resource-library/editorial-policies/white-paper-on-publication-ethics/>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica.

Estas normas estão em conformidade com as *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (ICMJE *Recommendations*), disponíveis em: <http://www.icmje.org/recommendations/>

Orientação para Apresentação de Estudos

Os textos devem ser preparados de acordo com as orientações do ICMJE *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* disponíveis em <http://www.icmje.org/recommendations/>

A SINAPSE recomenda as linhas orientadoras para publicação da EQUATOR network (<http://www.equator-network.org/>). As listas de verificação estão disponíveis para vários desenhos de estudo, incluindo:

- *Randomized controlled trials* (CONSORT - <http://www.consort-statement.org/downloads>)
- *Systematic reviews and meta-analyses** (PRISMA - <http://www.prisma-statement.org/>) and protocols (PRISMA-P - <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma-protocols/>)

- *Observational studies* (STROBE - <http://www.strobe-statement.org/>)
- *Case reports* (CARE - <http://www.care-statement.org/>)
- *Qualitative research* (COREQ - <http://intqhc.oxfordjournals.org/content/19/6/349.long>)
- *Diagnostic/prognostic studies* (STARD - <http://www.stard-statement.org/>)
- *Economic evaluations* (CHEERS - <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/80>)
- *Pre-clinical animal studies* (ARRIVE - <http://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>)

* Os autores de revisões sistemáticas também devem fornecer um link para um ficheiro adicional da secção 'métodos', que reproduz todos os detalhes da estratégia de pesquisa.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da SINAPSE. Exceção onde indicado de outra forma, os manuscritos são submetidos a *peer review* cego por dois revisores anónimos, pelo menos. A aceitação ou rejeição final cabe ao Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

Os manuscritos devem ser escritos em estilo claro, conciso, directo, de modo que sejam inteligíveis para o leitor. Quando as contribuições são consideradas adequadas para publicação com base em conteúdo científico, o Editor-Chefe reserva-se o direito de modificar os textos para eliminar a ambiguidade e a repetição, e melhorar a comunicação entre o autor e o leitor. Se forem necessárias alterações extensivas, o manuscrito será devolvido ao autor para revisão.

Os manuscritos que não cumpram as instruções para autores podem ser devolvidos para modificação antes de serem revistos.

Crítérios de Autoria e Formulário de Autoria

Como referido nos *Requirements* do ICMJE, a autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo necessário especificar, em carta de apresentação, o contributo de cada autor para o trabalho.

Declaração das contribuições individuais assinada por cada autor

Todos aqueles designados como autores devem cumprir os quatro critérios para autoria, em baixo indicados e todos aqueles que cumprem os quatro critérios devem ser identificados como autores. Os colaboradores que não cumpram os quatro critérios para autoria mas que tenham contribuído para o estudo ou manuscrito, deverão ser reconhecidos na secção de Agradecimentos, especificando o seu contributo.

Cada manuscrito deve ter um "autor correspondente" convenientemente identificado desde a fase inicial de submissão do artigo. Porém, todos os autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

O autor correspondente deverá obter permissão por escrito de todos aqueles que forem mencionados nos agradecimentos.

Autores são aqueles 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 redacção do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho.

Além de ser responsável pelas partes do trabalho que tenha feito, um autor deve ser capaz de identificar quais dos co-autores foram responsáveis pelas outras partes específicas do trabalho.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam a autoria, mas justificam a inclusão na secção "Agradecimentos".

Qualquer alteração na autoria após a submissão deve ser aprovada por escrito por todos os autores.

Não serão consentidas alterações à autoria ou à ordem dos autores após aceitação do manuscrito para publicação.

Se um *medical writer* esteve envolvido na redacção do manuscrito, é ne-

cessária uma declaração assinada pelo autor correspondente com indicação do nome e se houve o financiamento dessa pessoa. Esta informação deve ser acrescentada na secção “Agradecimentos”. A revista SINAPSE exige uma declaração assinada pelo *medical writer* indicando em que este dá permissão para ser nomeado na secção “Agradecimentos”.

Papel do Autor Correspondente

O autor correspondente funcionará em nome de todos os co-autores como o correspondente preferencial com a equipa editorial durante o processo de submissão e revisão.

O autor correspondente é responsável, em nome de todos os co-autores, pela comunicação com a SINAPSE durante a submissão, fase de *peer review* e processo de publicação. Também é responsável por assegurar todos os requisitos administrativos da SINAPSE (fornecimento de detalhes de autoria; aprovação da comissão de ética; formulários de conflitos de interesse; consentimento informado).

Consentimento dos Doentes

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas ou em exames imagiológicos, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam a identificação inequívoca dos participantes na investigação/artigo ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes.

Os estudos envolvendo doentes ou voluntários precisam de aprovação da comissão de ética e consentimento informado dos participantes. Estes devem ser documentados no artigo.

As barras “blackout” ou dispositivos similares não anonimizam doentes em imagens clínicas: é necessário o apropriado consentimento.

Submissão e Publicação Duplicadas

A SINAPSE não aceita material previamente publicado em forma impressa ou eletrónica, ou manuscritos em consideração simultânea noutra revista.

A SINAPSE endossa as políticas do ICMJE em relação à duplicação de publicações: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>.

Política de Plágio

Seja intencional ou não, o plágio é uma violação grave. Definimos plágio como reprodução de outro trabalho com pelo menos 25% de similaridade e sem citação. Se for encontrada evidência de plágio antes ou depois da aceitação do artigo ou após a sua publicação, será dada ao autor uma oportunidade de refutação. Se os argumentos não forem considerados satisfatórios, o manuscrito será retratado e o autor sancionado pela publicação de trabalhos por um período a ser determinado pelo Editor-Chefe. O Editor-Chefe poderá ainda decidir informar as instituições de afiliação profissional dos autores acerca do sucedido.

Publicação Fast-Track

Um sistema *fast-track* está disponível para manuscritos urgentes e importantes que atendam aos requisitos da SINAPSE para revisão rápida e publicação.

Os autores podem solicitar a publicação rápida através do processo de submissão de manuscritos, indicando claramente a razão por que o seu manuscrito deve ser considerado para revisão acelerada e publicação. O Editor-Chefe, com apoio dos Editores Associados ou Conselho Editorial, decidirá se o manuscrito é adequado para publicação rápida e comunicará a sua decisão dentro de 48 horas ao autor correspondente. Se o Editor-Chefe achar o manuscrito inadequado para publicação rápida, o manuscrito pode ser proposto para o processo normal de revisão, ou os autores podem retirar a sua submissão. A decisão editorial sobre manuscritos aceites para revisão rápida será feita dentro de cinco dias úteis.

Se o manuscrito for aceite para publicação, a SINAPSE terá como objectivo publicá-lo electronicamente em 16 dias.

Revisão por Pares

Todos os artigos de investigação, e a maioria das outras tipologias de artigos, publicadas na SINAPSE passam por uma revisão por pares. Os revisores são obrigados a respeitar a confidencialidade do processo de revisão pelos pares e não revelar detalhes de um manuscrito ou sua revisão, durante ou após o processo de revisão por pares. Se os revisores desejam envolver um colega no processo de revisão, devem primeiro obter permissão do Editor.

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade, clareza e originalidade da investigação e seu significado para nossos leitores. Os manuscritos devem ser escritos num estilo claro, conciso, directo. O manuscrito não pode ter sido publicado, no todo ou em parte, nem submetido para publicação noutro lugar.

Todos os manuscritos enviados são inicialmente avaliados pelo Editor-Chefe e podem ser rejeitados nesta fase, sem serem enviados para revisão por pares. A decisão de aceitação ou rejeição final recai sobre o Editor-Chefe, que se reserva o direito de recusar qualquer material para publicação.

A SINAPSE segue uma rigorosa revisão cega por pares. A SINAPSE enviará os manuscritos para revisores externos seleccionados de uma base de dados pré-existente, ou convidará novos revisores para o efeito.

Todos os manuscritos que não cumpram as instruções aos autores podem ser rejeitados antes de serem revistos. A aceitação final é da responsabilidade do Editor-Chefe.

As cartas ao Editor ou os Editoriais serão avaliadas pelo Conselho Editorial, mas também poderão ser solicitadas revisões externas.

Na avaliação, os manuscritos podem ser:

- A) Aceite sem alterações
- B) Aceite, mas dependendo de pequenas revisões
- C) Reavaliar após grandes alterações
- D) Rejeitado

Após a receção do manuscrito, se estiver de acordo com as instruções aos autores e cumprir a política editorial, o Editor-Chefe ou Editor Associado por este incumbido de fazer a gestão do processo de revisão enviam o manuscrito para pelo menos dois revisores.

Dentro de 15 dias, o revisor deve responder ao Editor-Chefe ou Editor Associado, indicando os seus comentários sobre o manuscrito sujeito a revisão e sugestão de aceitação, revisão ou rejeição do trabalho. Dentro de 10 dias, o Editor-Chefe tomará uma decisão que poderá ser: aceitar o manuscrito sem modificações; enviar os comentários dos revisores aos autores de acordo com o estabelecido, para que estes possam rever o artigo; rejeição.

Quando são propostas alterações ao texto inicial os autores têm 15 dias (período que pode ser estendido a pedido dos autores) para apresentar uma nova versão revista do manuscrito, incorporando os comentários editoriais e dos revisores. Têm de responder a todas as perguntas e enviar também uma versão revista do manuscrito, com as emendas inseridas destacadas com uma cor diferente.

O Editor-Chefe tem 10 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar a nova versão, ou encaminhá-la para uma nova apreciação por um ou mais revisores.

Qualquer decisão do Editor-Chefe será sempre comunicada ao Autor Correspondente.

Apesar de os editores e revisores desenvolverem esforços para assegurarem a qualidade técnica e científica dos manuscritos, a responsabilidade final do conteúdo (nomeadamente o rigor e a precisão das observações, assim como as opiniões expressas) é da exclusiva responsabilidade dos autores.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação (não tem taxas de submissão nem de publicação das imagens a cores, que poderão ser publicadas a preto e branco na versão impressa da revista e a cores na versão electrónica).

Provas Tipográficas

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da SINAPSE. A revisão deve ser aprovada pelo autor correspondente. Os autores dispõem de 48 horas 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 tipográficas e/ou ortográficas de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

a revisão pelos autores, podendo a revisão ser efectuada exclusivamente pelos serviços da SINAPSE.

Erratas

A SINAPSE publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado, se, após a publicação, forem identificados erros ou omissões que influenciem a interpretação de dados ou informação. Quaisquer alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

Retratações

Os Revisores e Editores assumem que os autores relatam trabalho com base em observações honestas. No entanto, se houver dúvidas substanciais sobre a honestidade ou integridade do trabalho, submetido ou publicado, o editor informará os autores da sua preocupação, procurará esclarecimento junto da instituição patrocinadora do autor e/ou instituição empregadora. Consequentemente, se estes considerarem o artigo publicado como fraudulento, a SINAPSE procederá à retratação. Se este método de investigação não obtiver uma conclusão satisfatória, o Editor-Chefe pode optar por conduzir a sua própria investigação, e pode optar por publicar uma nota de preocupação sobre a conduta ou integridade do trabalho. O Editor-Chefe

poderá decidir relatar a situação à instituição dos autores, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Committee on Publication Ethics* (<https://publicationethics.org/>).

Patrocínios

A SINAPSE é propriedade da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que suporta todos os custos de operação da revista. Sem prejuízo deste facto, a SINAPSE poderá angariar patrocinadores, como por exemplo empresas da indústria farmacêutica ou outras, que geram receitas através da publicidade. A publicidade não poderá pôr em causa a independência científica da revista nem influenciar as decisões editoriais e terá de estar de acordo com a legislação geral, bem como das disposições legais específicas da área da saúde e do medicamento.

Nota final: aconselha-se a todos os autores a leitura das *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, emitidas pelo *International Committee of Medical Journal Editors*, disponíveis em <http://www.icmje.org/>

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

Sociedade Portuguesa de Neurologia
Sociedade Portuguesa de Neurocirurgia
Sociedade Portuguesa do Acidente Vascular Cerebral
Sociedade Portuguesa de Cefaleias
Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento
Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares
Sociedade Portuguesa de Neuropatologia
Sociedade Portuguesa de Neuropediatria
Liga Portuguesa Contra a Epilepsia
Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências
Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla
Associação Portuguesa de Electrofisiologia e Neurofisiologia Clínica
Conselho Português para o Cérebro

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

Aims and Scope / Editorial Policy
em www.sinapse.pt/normas-de-publicacao

Indexada nas bases bibliográficas:

EMBASE / Excerpta Medica Database (Elsevier)
EMBASE.com (Elsevier)
SCOPUS (Elsevier)
www.indexrmp.com