

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2018/2019

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira

Application of the revised 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria for Multiple Sclerosis in a Portuguese cohort of patients with Clinically Isolated Syndrome

Aplicação das revisões 2005, 2010 e 2017 dos critérios McDonald para Esclerose Múltipla numa coorte portuguesa de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada

março, 2019

FMUP

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira

Application of the revised 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria for Multiple Sclerosis in a Portuguese cohort of patients with Clinically Isolated Syndrome

Aplicação das revisões 2005, 2010 e 2017 dos critérios McDonald para Esclerose Múltipla numa coorte portuguesa de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Pedro Abreu

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2019

FMUP

Eu, Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 201806330, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira

NOME

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreiro

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

201306330 carolina.salgueirinho@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Neurologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Application of the revised 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria for Multiple sclerosis in a Portuguese cohort of patients with clinically Isolated syndromes

ORIENTADOR

Dr. Pedro Sobrinho

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

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

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2019

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreiro

DEDICATÓRIA

Se é verdade que sem o meu esforço e dedicação não estaria aqui hoje, mais verdade ainda é que sem os “meus” este sonho seria impossível. Por isso dedico este trabalho aos meus pais por terem embarcado nesta caminhada comigo, tendo sido sempre a minha referência de honestidade, perseverança e humildade; ao meu namorado e aos meus amigos por toda a paciência, companheirismo e apoio incondicional.

**Application of the revised 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria for
Multiple Sclerosis in a Portuguese cohort of patients with Clinically Isolated
Syndrome**

**Aplicação das revisões 2005, 2010 e 2017 dos critérios McDonald para
Esclerose Múltipla numa coorte portuguesa de doentes com Síndrome
Clinicamente Isolada**

Carolina Salgueirinho¹, Joana Guimarães^{2,3}, Teresa Mendonça², Jorge Reis², Maria José Sá^{2,4},
Pedro Abreu^{2,3}

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

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

³ Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto, Porto, Portugal

⁴ Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal

Nome do departamento em que o trabalho foi desenvolvido:

Serviço de Neurologia, Hospital de São João Porto, Portugal

Autor correspondente:

Nome: Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira

Telefone: 914742743

E-mail: carolina.salgueirinho@gmail.com

Morada: Rua de Santiago nº 1452, Cidai

4785-597, Trofa

Application of the revised 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria for Multiple Sclerosis in a Portuguese cohort of patients with Clinically Isolated Syndrome

ABSTRACT

Background and Purpose: Although the McDonald criteria are widely applied in Portugal, data on the sensitivity and specificity of the different revisions in this population is still unavailable. Our aim was to evaluate and compare the performances of the 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria in a cohort of Portuguese patients with Clinically Isolated Syndrome and their impact in the early diagnosis of Multiple Sclerosis.

Methods: Retrospective study of Clinically Isolated Syndrome patients followed at outpatient clinic in Centro Hospitalar de São João from January 1, 2007 to December 31, 2017.

Results: 37 patients were included. Median age at onset was 27.0 years (IQR 24.0-34.0) and thirty-one patients (84%) had a monofocal onset. During follow-up, 27 patients (73%) developed Clinically Definite Multiple Sclerosis with a median time to conversion of 23.3 months (IQR 6.3-999.0). At baseline, McDonald 2005 criteria showed a sensitivity of 7.4% (95% CI 0.9-24.3) and a specificity of 100% (95% CI 69.2- 100); McDonald 2010 criteria had a sensitivity of 29.6% (95% CI 13.8-50.2) and a specificity of 50% (95% CI 18.7-81.3); 2017 McDonald criteria showed a sensitivity of 59.3% (95% CI 38.8-77.6) and a specificity of 20% (95% CI 2.5-55.6).

Conclusion: Our data suggest that the 2017 revision can lead to an earlier Multiple Sclerosis diagnosis in a higher number of patients with Clinically Isolated Syndrome, compared to the previous criteria revisions. Nevertheless, the specificity seems to suffer a significant reduction.

Keywords: Clinically isolated syndrome; Multiple sclerosis; Diagnostic criteria; McDonald criteria

Aplicação das revisões 2005, 2010 e 2017 dos critérios McDonald para Esclerose Múltipla numa coorte portuguesa de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada

RESUMO

Introdução e Objetivo: Embora os critérios de McDonald sejam aplicados em Portugal de uma forma generalizada, são ainda desconhecidos dados acerca da sensibilidade e especificidade das diferentes revisões nesta população. O nosso objetivo foi avaliar e comparar o desempenho dos critérios de McDonald 2005, 2010 e 2017 numa coorte portuguesa de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada, avaliando o impacto dos mesmos no diagnóstico precoce de Esclerose Múltipla.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada seguidos em consulta externa no Centro Hospitalar de São João de 1 Janeiro de 2007 a 31 Dezembro de 2017.

Resultados: 37 doentes foram incluídos no estudo. A mediana de idade de início foi 27.0 anos (IIQ 24.0-34.0) e 31 (84%) apresentaram início monofocal. Durante o seguimento 27 doentes (73%) desenvolveram Esclerose Múltipla Clinicamente Definitiva com um tempo mediano até à conversão de 23.3 meses (IIQ 6.3-999.0). No momento inicial os critérios McDonald 2005 demonstraram uma sensibilidade de 7.4% (IC 95% 0.9-24.3) e uma especificidade de 100% (IC 95% 69.2-100); Os critérios McDonald 2010 apresentarem uma sensibilidade de 29.6% (IC 95% 13.8-50.2) e uma especificidade de 50% (IC 95% 18.7-81.3); Os critérios de McDonald 2017 demonstraram uma sensibilidade de 59.3 % (IC 95% 38.8-77.6) e uma especificidade de 20% (IC 95% 2.5-55.6).

Conclusão: Estes dados sugerem que a revisão de 2017 poderá levar a um diagnóstico precoce de Esclerose Múltipla num maior número de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada comparativamente com aos critérios de diagnóstico anteriores. Porém, a especificidade parece sofrer uma redução significativa.

Palavras-chave: Síndrome clinicamente isolada; Esclerose múltipla; Critérios de diagnóstico; Critérios de McDonald

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the Central Nervous System (CNS), immunologically mediated^[1]. In epidemiological terms, worldwide it is estimated a total of 2 million people with the disease^[2]. In Portugal there are about 5000 people affected by MS and in Northern Lisbon it has been calculated an incidence of about 4.48 cases per 100 000 inhabitants between 1998 and 2007^[3, 4].

Most patients with MS have as an initial form of presentation a single clinical episode suggestive of CNS demyelination, referred to as Clinically Isolated Syndrome (CIS)^[5]. Patients with CIS face an uncertain future, given that they can either remain with a single attack or they can evolve to a relapsing remitting MS form. Along with this uncertainty, the existence of an effective treatment capable of delaying the occurrence of a second attack and decreasing the disability resulting from such condition, stresses the need for an increasingly earlier and more accurate diagnosis^[7].

In the absence of a better explanation for the clinical presentation, the diagnosis of MS is based on an objective demonstration of inflammatory demyelinating CNS lesions disseminated in space (DIS) and in time (DIT) (see **Table 1**) through clinical findings and imaging data by magnetic resonance imaging (MRI)^[1, 5].

Since 2001, with the implementation of the McDonald criteria, the diagnosis of this disease in clinical practice was somehow simplified and made easier^[1]. However, the increasing acquisition of new scientific data resulting from research and the incorporation of technological improvements, namely new neuroradiological findings, in the diagnostic approach require the periodical revision of McDonald criteria^[7, 8]. These McDonald criteria revisions that occurred since its initial publication have simplified its application in clinical practice as they have clarified certain definitions, allowing for an earlier diagnosis and consequently contributed to a timely and more effective use of drugs in the treatment of MS.

The most recent revision of McDonald criteria, published in 2017, has included the presence of cortical lesions as a criterion of DIS, the presence of oligoclonal bands (OCB) in cerebrospinal fluid as a substitute for DIT and the existence of symptomatic lesions as a criterion of DIT and/or DIS^[8].

The application of McDonald criteria has been widespread in clinical practice in Portugal; however, and according to our knowledge, the sensitivity and the specificity of the different criteria in the Portuguese population with CIS, has not been reported yet.

The aim of this study is to evaluate, compare the performances and the impact in the early MS diagnosis of the last three diagnostic criteria revisions (McDonald 2005^[9], 2010^[10] and 2017^[8]) of this disease in a cohort of Portuguese patients with CIS.

METHODS

Study design and participants

Patients with CIS suggestive of demyelination of CNS were retrospectively selected out of those followed up at the outpatient clinic of "Demyelinating Diseases", at the Centro Hospitalar de São João (CHSJ) from January 1, 2007 to December 31, 2017.

The following inclusion criteria were applied: age between 16 and 60 years old; baseline brain MRI scan obtained less than 6 months after the clinical onset; follow-up MRI scan obtained less than 12 months after the clinical onset and at least 3 years of clinical follow-up or Clinically Definite Multiple Sclerosis (CDMS) conversion during follow-up.

Additional diagnostic tests were performed to rule out alternative diagnosis. All patients with alternative diagnosis were excluded.

The Ethics Committee of the Porto Hospital Centre approved the study protocol.

Definitions

An attack/exacerbation/relapse was defined as a monophasic clinical episode with patient-reported new/worsening of preexisting symptoms with a duration of at least 24 hours, with or without recovery and in the absence of infection or fever, after a period of stability or improvement of at least 30 days. Such symptoms were objectively confirmed through neurological examination^[8].

The diagnosis of CDMS was based on the definition described by Poser et al^[11], i.e. the occurrence of two attacks (DIT) and clinical evidence of two separate lesions (DIS). This definition was used as the *gold standard* for the diagnosis of MS.

Statistical analysis

We evaluated the performances of 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria based on several test characteristics at baseline and after 1, 3 and 5 years of follow-up. Patients' first contact with CHSJ was defined as the baseline moment.

For this purpose, patients who fulfilled the diagnostic criteria and developed CDMS during follow-up were considered as true positive (TP); as true negative (TN) patients who did not meet the diagnostic criteria and without development of CDMS during follow-up; as false positives (FP) were those who met the diagnostic criteria but did not develop CDMS during follow-up and as false negatives (FN) those patients who did not meet the diagnostic criteria but who developed CDMS during follow-up.

The test characteristics and their respective calculated ratios were as follows:

$$\text{Sensitivity} = [\text{TP}/(\text{TP} + \text{FN})] \times 100$$

$$\text{Specificity} = [\text{TN}/(\text{TN} + \text{FP})] \times 100$$

$$\text{Positive predictive value (PPV)} = [\text{TP}/(\text{TP} + \text{FP})] \times 100$$

$$\text{Negative predictive value (NPV)} = [\text{TN}/(\text{TN} + \text{FN})] \times 100$$

$$\text{Accuracy} = [(\text{TP} + \text{TN})/(\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN})] \times 100$$

These above-mentioned parameters were calculated with a 95% confidence interval for DIS, DIT and DIS+DIT using the definitions described in the 2005, 2010 and 2017 revised McDonald criteria (**Table 1**).

Statistical analysis was performed using SPSS version 25 and MedCalc version 12.7.7.0. Time from CIS to CDMS using the 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria were analyzed using Kaplan-Meier curves and were compared using log-rank test with pairwise comparisons. *P* values less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

CIS patients' characteristics

From 194-screened patients, only fifty of them had sufficient information and met the inclusion criteria. Out of those fifty, thirteen were diagnosed as having other diseases than MS (eight Radiologically Isolated Syndrome [RIS], two neurosarcoidosis, one neuro-Behçet's disease, one subependymoma and one neuromyelitis optica [NMO]). The final cohort included 37 patients (**Fig. 1**).

The majority of CIS patients were female (twenty-five [68%]) and median age at onset was 27.0 years (IQR 24.0-34.0).

Thirty-one patients (84%) had a monofocal onset (10 hemispheric syndrome, 7 optic neuritis, 7 brainstem/cerebellar syndrome and 7 spinal cord syndrome) and six (16%) had a multifocal onset. During follow-up (median follow-up duration 90.4 months [IQR 71.4-112.4]), twenty-seven patients with CIS (73%) developed CDMS with a median time to conversion of 23.3 months (IQR 6.3-999.0). Thirty-six (97%) had their CSF analysed and 26 from these (72%) had positive oligoclonal bands. Twenty-seven patients (77%), from the thirty-five patients who received treatment during follow-up, started a disease-modifying drug (DMD) even before a second clinical attack (6 patients with glatiramer acetate, 20 patients with interferon beta and 1 patient with dimethyl fumarate) and 9 of them did not convert to CDMS.

Median time between clinical onset and baseline brain MRI scan was 0.4 months (IQR 0.2-1.0). At baseline MRI 20 patients (54%) had at least one gadolinium-enhancing lesion, 11 patients (30%) presented only brain lesions, sixteen (43%) had both brain and spinal cord lesions and none had only spinal cord lesions. Regarding the follow-up MRI scan (median time to follow-up MRI 5.8 months [IQR 3.7-8.5]) it was detected at least one new lesion in T2 or a gadolinium-enhancing lesion in twenty-nine patients (78%). The baseline characteristics of the analysed patients (demographic, clinical and MRI findings) are summarized in **Table 2**.

Dissemination in Space (DIS) and Dissemination in Time (DIT)

The DIS and DIT criteria, when evaluated individually, according to the three McDonald revisions, are described below (see also **Table 3A**).

a) Dissemination in Space (2005, 2010 and 2017 McDonald criteria)

At baseline and according to 2005 criteria, 31 (84%) patients fulfilled DIS and 22 of them (71%) developed CDMS during follow-up. Five (83%) of the six patients who did not fulfil DIS 2005 converted to CDMS. At 1, 3 and 5 years of follow-up, 34 (92%), 35 (95%) and 37 (100%) were DIS 2005 positive, respectively.

In the DIS 2010 analysis, 30 (81%) patients were DIS positive at baseline and 21 (70%) of them had a second relapse during follow-up. Six (86%) of the seven DIS 2010 negative patients converted to CDMS during follow-up. Compared to baseline moment, five more patients (35 [95%]) fulfilled DIS 2010 at 1 year of follow up; after 3 and 5 years of follow-up the number of DIS 2010 positive patients increased to 36 (97%).

At baseline, thirty-one (84%) patients fulfilled 2017 criteria for DIS and 22 of them (71%) developed CDMS during follow-up. Five (83%) of the six DIS 2017 negative patients experience a second relapse. After 1 year of follow-up the number of DIS 2007 positive patients increased to 35 (95%). As for DIS 2010, at 3 and 5 years of follow-up no differences were demonstrated in terms of number of DIS 2017 positive patients (36 [97%]).

The baseline sensitivities for DIS 2017 and DIS 2005 (81.5% [95% CI 61.9-93.7]) were higher than for DIS 2010 (77.8% [95% CI 57.7-91.4]). Along the follow-up time, this parameter suffered an increment according to 2005, 2010 and 2017 revisions. When analysing the baseline moment and apart from specificity (10% [95% CI 0.3-44.5]) and accuracy (DIS 2005 and DIS 2017 - 62.2% [95% CI 44.8-77.5] vs DIS 2010- 59.4% [95% CI 42.1-75.3]), all 3 revisions showed similar values.

b) Dissemination in Time (2005, 2010 and 2017 McDonald criteria)

At baseline, only two patients fulfilled DIT according to 2005 McDonald criteria (5.4%) and both of them converted to CDMS (100%). Twenty-five (71%) of the thirty-five patients who did not fulfil DIT 2005 converted to CDMS during follow-up. After 1 year of follow-up, 22 (59%) patients were DIT 2005 positive and after 3 and 5 years this number increased to 28 (76%) and 31 (84%), respectively.

When analysing DIT 2010, 13 (35%) patients were DIT positive at baseline and 8 (62%) of them had a second relapse during follow-up. Nineteen (79%) of the twenty-four DIT

2010 negative patients converted to CDMS during follow-up. Nineteen more patients (32 [86%]) fulfilled DIT 2010 at 1 year of follow up and after 3 and 5 years of follow-up the number of DIT 2010 positive patients was 35 (95%) and 37 (100%), respectively.

At baseline and according to DIT 2017, twenty-eight (76%) patients fulfilled DIT criterion and 19 of them (68%) developed CDMS during follow-up. Eight (89%) of the nine DIT 2017 negative patients experience a second relapse. After 1 year of follow-up the number of DIT 2017 positive patients increased to 34 (92%) and between 3 and 5 years of follow-up this number increased from 36 (97%) to 37 (100%).

The baseline sensitivity and accuracy were the highest for DIT 2017 (Sensitivity=70.4% [95% CI 49.8-86.3]; Accuracy=54.1% [95% CI 36.9-70.5]), followed by DIT 2010 (Sensitivity=29.6% [95% CI 13.8-50.2]; Accuracy=35.1% [95% CI 20.2-52.5]) and finally the DIT 2005 sensitivity and accuracy (Sensitivity=7.4% [95% CI 0.9-24.3]; Accuracy=32.4% [18.0-49.8]) were the lowest ones. When analysing the baseline specificity, the inverse relation was observed, i.e., the DIT 2005 showed the highest value (100% [95% CI 69.2-100]), followed by DIT 2010 (50% [95% CI 18.7-81.3]) and DIT 2017 (10% [95% CI 0.3-44.5]) showed the lowest specificity.

From 1 year to 5 years of follow-up, the specificity showed a tendency to decrease (from 80% to 50% for DIT 2005; from 20% to 0% for DIT 2010; 0% for DIT 2017) whereas the sensitivity and the accuracy suffered an increment (sensitivity from 74.1% to 96.3% for DIT 2005, from 88.9% to 100% for DIT 2010 and for DIT 2017; accuracy from 75.7% to 83.8% for DIT 2005, from 70.3% to 73% for DIT 2010 and from 64.9% to 73% for DIT 2017). Comparing DIT 2010 and DIT 2017 during this period, the initial differences at baseline practically disappeared. However, when compared to DIT 2005 it showed slight differences (see **Table 3A**).

McDonald criteria revisions: 2005 vs 2010 vs 2017

With the application of 2005 McDonald criteria, two (5%) of the thirty-seven patients were diagnosed as having MS at baseline and both converted to CDMS during follow-up. However, twenty-five (71%) of the thirty-five DIS+DIT 2005 negative patients had a second relapse leading to CDMS.

When applying the 2010 McDonald criteria, thirteen (35%) patients were diagnosed with MS at baseline and eight of them (62%) developed CDMS during follow-up. From the twenty-four DIS+DIT 2010 negative patients nineteen (79%) converted to CDMS.

From the twenty-four (65%) DIS+DIT 2017 positive patients at baseline, nineteen (79%) of them had positive oligoclonal bands (OCB+) in the CSF analysis and sixteen (67%) experienced a second relapse during follow-up. Eleven (85%) of the thirteen DIS+DIT 2017 negative patients developed CDMS. At baseline, 11 (30%) from the 37 patients met exclusively 2017 McDonald criteria.

These results led to a baseline sensitivity of 7.4% (95% CI 0.9-24.3) according to McDonald 2005 vs 29.6% (95% CI 13.8-50.2) according to McDonald 2010 vs 59.3% (95% CI 38.8-77.6) according to McDonald 2017. The baseline specificity was 100% (95% CI 69.2-100) with 2005 criteria vs 50% (95% CI 18.7-81.3) with 2010 criteria vs 20% (95% CI 2.5-55.6) with 2017 criteria. Lastly, the baseline accuracy was 32.4% (95% CI 18.0-49.8) with 2005, 35.1% (95% CI 20.2-52.5) with 2010 criteria and 48.6% (95% CI 31.9-65.6) with 2017 criteria.

At 1 year of follow-up, 90% of DIS+DIT positive patients developed CDMS according to 2005 McDonald, 74% with the application of 2010 McDonald criteria and 72% with the 2017 McDonald revision. At 3 years of follow-up, it was 85%, 76% and 74% according to 2005, 2010 and 2017 criteria respectively. At 5 years of follow-up, 26 (84%) of the 31 patients with MS diagnosis according 2005 criteria developed CDMS vs 27 (75%) of the 36 patients positive for McDonald 2010 vs 27 (75%) of the 36 patients positive for McDonald 2017. This means that 5 of 31 patients (16%) with at least 5 years of follow up and with MS diagnosis according McDonald 2005 had not converted yet to CDMS. For McDonald 2010 and McDonald 2017 this was 9 of 36 patients (25%).

The sensitivity of 2005 criteria increased from 70.4% (95% CI 49.8-86.3) at 1 year to 85.2% (95% CI 66.3-95.8) at 3 years and 96.3% (95% CI 81.0-99.9) at 5 years. The specificity was 80% (95% CI 44.4-97.5), 60% (95% CI 26.2-87.8) and 50% (95% CI 18.7-81.3) at 1, 3 and 5 years of follow-up, respectively.

Apart from baseline moment, the sensitivity showed the same values when using McDonald 2010 and McDonald 2017 (85.2% [95% CI 66.3-95.8], 96.3% [95% CI 81.0-99.9] and 100% [95% CI 87.2-100] at 1, 3 and 5 years of follow-up, respectively).

The McDonald 2010 specificity was the same at 1 and 3 years (20% [95% CI 2.5-55.6]), reaching 10% (95% CI 0.3-44.5) at 5 years of follow-up. For McDonald 2017, the specificity was consistently lower along the five years (10% [95% CI 0.3-44.5]).

While McDonald 2010 and McDonald 2017 showed a similar evolution of PPV (61.5% vs 66.7% at baseline; 74.2% vs 71.9% at 1 year; 76.5% vs 74.3% at 3 years; 75% vs 75% at 5 years), the McDonald 2005 had higher PPV values along the 5 years (100% at baseline; 90.5% at 1 year; 85.2% at 3 years; 83.9% at 5 years).

The test characteristics for DIS+DIT are outlined in **Table 3B**.

Fig. 2 shows Kaplan-Meier curves for the time to diagnosis of CDMS according to the Poser et al criteria^[11], the 2005^[9], 2010^[10] and 2017^[8] McDonald criteria.

From this survival analysis resulted that mean time to CDMS was 46.7 compared with 34.5, 12.3 and 9.3 months using the 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria, respectively. MS diagnosis is made earlier using the 2017 and 2010 criteria ($p < 0.0001$ for comparisons with time to CDMS).

DISCUSSION

Regarding to the baseline patients' characteristics, our results have evidenced a female predominance, a median age at onset between 25-35 years, a higher frequency of patients with CSF analysis and from those the majority had positive oligoclonal bands, which are in accordance with other studies^[5, 6, 10, 13-17] (Diaz J et al, poster session; Lamas Pérez R et al, poster session). Optic neuritis was the most frequent monofocal presentation in other series pertaining this issue, which is in contrast with our cohort where hemispheric syndrome was the most common initial MS presentation^[5, 6, 10, 15]. Additional contrasting findings, in comparison with other works, were identified in our study: time from clinical onset to the baseline MRI was shorter^[5, 6, 10, 14, 15] and median follow-up time was longer^[6, 11, 16, 18]. As demonstrated in the literature, more than 50% of the patients converted to CDMS during follow up^[10, 11, 18] (Brownlee W et al, oral communication). However, some studies have shown a shorter median time to conversion in comparison to ours^[6, 10, 15, 16, 18]. An exception to this fact is the MS median time to conversion reported by Van der Vuurst de Vries RM et al^[5] which is similar to our findings (~23 months).

Our study revealed that the criteria for DIS at baseline had higher sensitivity (81.5%) according to McDonald 2005 and 2017 when compared to DIS 2010 (77.8%). Although the opposite relationships had also been described^[14, 15], similar results were found in other studies^[6] (Lamas Pérez R et al, poster session). In this regard, it is important to notice that the definition used for DIS according to McDonald 2005 included both Barkhof-Tintoré criteria and CSF analysis. Thus, one possible explanation for the higher DIS 2005 sensitivity when compared to 2010 criteria is that the inclusion of CSF examination in the 2005 McDonald criteria increases the sensitivity^[19, 20]. For the higher sensitivity of DIS 2017 vs DIS 2010 one verisimilar reason should be emphasized: the contribution of the symptomatic lesions as evidence for DIS. Unlike 2010 revision, the 2017 McDonald criteria introduced cortical lesions and symptomatic lesions as an MRI evidence of dissemination in space. Considering that in our study the number of patients with juxtacortical lesions at baseline MRI was the same with juxtacortical/cortical lesions, the differences in the DIS 2017 sensitivity only could possible derive from the inclusion of symptomatic lesions in the criteria^[21, 22] (Lamas Pérez R et al, poster session). Nevertheless, one must be careful using such assumption, given that current MRI protocols are limited in the detection of cortical lesions. In terms of DIS, the specificity remained low and the accuracy has increased along the

five years of follow-up, showing similar values between the three revisions. However, our values were lower in comparison with other studies, especially the specificity [6, 14, 15, 19-22].

For DIT criteria, the relations described in terms of sensitivity (DIT 2017>DIT2010> DIT 2005) and specificity (DIT 2005>DIT 2010>DIT2017) were also demonstrated in other studies^[14-16]. Furthermore, when comparing the number of DIT positive patients at baseline, DIT 2017 showed a higher number (n=28, 76%) compared to other revisions but different from the findings reported by Arrambide G et al (oral communication). As mentioned above for DIS criteria, the inclusion of symptomatic lesions could lead to a higher sensitivity with no or little change in the specificity^[10, 21, 22]. The CSF analysis also contributes to the increment in sensitivity but reduces significantly specificity^[5, 16], which is suggested by our results. Although the role of these above-mentioned parameters weren't analysed *per se* in this study, our data emphasized the beneficial impact of the modifications for DIT (and for DIS) according 2017 McDonald criteria.

In terms of DIS+DIT criteria, the 2017 McDonald revision showed the highest sensitivity and accuracy at baseline among the three revisions, but at the expense of a significant specificity reduction^[5]. The lower specificity of McDonald 2017 vs McDonald 2010 was also reported in other studies, notwithstanding that their specificity values were higher than ours^[5, 16]. As showed in the literature^[5] (Arrambide G et al, oral communication) but is even more evident in this study, the 2017 criteria increased in 40% and 60% the proportion of patients diagnosed with MS at baseline in comparison with McDonald 2010 and 2005, respectively. Moreover, the majority of patients (59% with 2017 criteria vs 42% with 2010 criteria vs 8% with 2005 criteria) who converted to CDMS during follow-up met the 2017 criteria at baseline. Even though the differences between 2010 and 2017 criteria tend to disappear with the follow-up, the 2017 revision stands out by the shorter period between CIS and MS diagnosis (only 9 months) and by the high number of patients (30%) who met exclusively these criteria at baseline. This better performance could arise from the already highlighted contributors: the inclusion of symptomatic lesions as evidence of DIS or DIT 2017; and positive oligoclonal bands as a substitute for DIT 2017, which in our hospital are part of the clinical workup when MS is suspected.

Concerning the number of false positives at 5 years of follow-up, with the application of 2010 and 2017 McDonald criteria (n=9; 35%), this number was higher than for 2005

revision (n=5; 16%). These patients with MS diagnosis but without conversion to CDMS may be explained by the prompt initiation of a DMD, which prevented a second attack or the appearance of new lesions in MRI^[5]. However, PPV suffered an increment according to 2010 and 2017, whereas with 2005 criteria PPV decreased along the follow-up. This reflects the decrement tendency of false positives as the follow-up time increases according to 2005 and 2017 criteria^[6]. Thus, with a longer follow-up time we expect to observe a lower number of false positives, in other words more patients will convert to CDMS^[6,15].

Given the high risk of conversion to MS in CIS patients^[19], the early diagnosis along with low false positives play a major role in the diagnostic approach of these patients. Consequently, allowing for an earlier treatment in CIS patients and giving them a little more of certainty about their diagnosis as well as the possibility of a better disease outcome. In conclusion, our findings showed, as already validated but in other populations^[5, 16, 17] (Arrambide G et al, oral communication; Brownlee W et al, oral communication; Diaz J et al, poster session; Lamas Pérez R et al, poster session) that the 2017 McDonald criteria had a better performance compared to previous revisions when applied in a CIS Portuguese cohort.

Limitations

This study has some limitations. Firstly, owing to the low frequency of alternative diagnosis, the specificity does not play such an important role in the differentiation between MS and other diseases. In this sense, when McDonald criteria are applied in populations not as restricted as our cohort, their validation may be doubtful^[6]. Thus, it is essential to rule out other possible conditions for the presenting symptoms before establishing a MS diagnosis^[6, 17].

Secondly, we did not exclude CIS patients who started a DMD before the second attack neither the patients who did not undergo spinal cord MRI. In fact, their inclusion could have an impact in the number of patients that developed CDMS during follow-up. In order to overcome a potential bias, two separate sub analysis should have been performed without these patients^[5].

Thirdly, as the standard MRI has limited capacity in distinguishing cortical lesions, our study could not analyse with certainty the role of this parameter in MS diagnosis, this also applies to the role of OCB.

Finally, the reduced dimension of our sample population may have affected statistical results.

CONCLUSIONS

For all above mentioned reasons, our study revealed that an earlier diagnosis is made in a higher number of CIS Portuguese patients with the application of 2017 McDonald criteria compared to the previous revisions. As possible contributors for this conclusion are the role of symptomatic lesions as well as the CSF analysis in the diagnostic workup. Nevertheless, the specificity seems to suffer a significant reduction and the differences in the performances along the follow-up tend to disappear.

Since an earlier MS diagnosis is made with the most recent McDonald revision this can give CIS patients a little more of certainty about their diagnosis. It may also allow an earlier start of more efficacious therapies which are only approved in CDMS cases.

We strongly believe that the validation of these criteria in the Portuguese population would greatly benefit from a multicentre study.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Abreu, o meu reconhecimento pela oportunidade de realizar esta dissertação, pela orientação, apoio científico, críticas construtivas e disponibilidade. Foi sem dúvida incansável.

À Professora Doutora Joselina Barbosa pelo apoio imprescindível na realização da análise estatística dos dados.

À Professora Doutora Joana Guimarães, Dr.^a Teresa Mendonça, Dr. Jorge Reis e Dr.^a Maria José Sá por disponibilizarem material essencial no desenvolvimento deste projeto.

REFERENCES

1. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017; 389:1336-1346
2. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391:1622-1636
3. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 378:169-180
4. Direção Geral da Saúde. Estudo EMCoDe: Esclerose Múltipla – Conhecer e Desmistificar [Internet]. 2011 [cited 2019 Feb 26]. Available from: <http://www.dgs.pt/?cr=20273dgs.pt> [homepage in Internet]
5. Van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 1392-1398
6. Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol*. 2013; 20:1510-1516
7. Sand IK. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28:193-205
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17:162-173
9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol*. 2005; 58:840-846
10. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69:292-302
11. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227-231.
12. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2017; 17:133-142
13. Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, Eusebi P, Cerri MC, Pozzilli C, et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol*. 2018; 265:2684-2687
14. Gómez-Moreno M, Díaz-Sánchez M, Ramos-González A. Application of the 2010 McDonald criteria for the diagnosis of multiple sclerosis in a Spanish cohort of patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2012; 18:39-44.

15. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 2007;6:677-686.
16. Hyun JW, Kim W, Huh SY, Park MS, Ahn SW, Cho JY, et al. Application of the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis in Korean patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2018.
17. Lee DH, Peschke M, Utz KS, Linker RA. Diagnostic value of the 2017 McDonald criteria in patients with a first demyelinating event suggestive of relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2019;26:540-545.
18. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Meani A, Montalban X, Drulovic J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: a multicentre study to compare revised McDonald-2010 and Filippi-2010 criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89:316-318.
19. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006; 66:576-578
20. Villar LM, García-Barragán N, Sádaba MC, Espiño M, Gómez-Rial J, Martínez-San Millán J, et al. Accuracy of CSF and MRI criteria for dissemination in space in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2008; 266:34-37
21. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology.* 2016; 87:680-683.
22. Tintore M, Otero-Romero S, Río J, Arrambide G, Pujal B, Tur C, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology.* 2016; 87:1368-1374.

Table 1. 2005, 2010 and 2017 revisions of McDonald criteria

	McDonald 2005 ^[9]	McDonald 2010 ^[10]	McDonald 2017 ^[8]
Dissemination in Space (DIS)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objective clinical evidence of ≥ 2 lesions, or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack involving a different CNS site ▪ ≥ 3 of the 4 Barkhof-Tintoré criteria fulfilled: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 9 T2 hyperintense lesions or 1 gadolinium-enhancing lesion - ≥ 3 periventricular lesions - ≥ 1 juxtacortical lesion - ≥ 1 infratentorial lesion (1 spinal cord lesion can substitute for 1 brain lesion and spinal cord lesions can be included in the total T2 lesion count) ▪ ≥ 2 T2 lesions plus positive CSF (isoelectric focusing evidence of oligoclonal bands and/or elevated IgG index) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objective clinical evidence of ≥ 2 lesions, or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack involving a different CNS site ▪ ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS: <ul style="list-style-type: none"> - Periventricular - Juxtacortical - Infratentorial - Spinal cord (Symptomatic lesions in patients with brainstem or spinal cord syndrome are excluded) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objective clinical evidence ≥ 2 lesions, or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of a prior attack involving a different CNS site ▪ ≥ 1 T2 lesion in at least 2 of 4 MS-typical regions of the CNS: <ul style="list-style-type: none"> - Periventricular - Juxtacortical or cortical - Infratentorial - Spinal cord (No distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required)
Dissemination in Time (DIT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 attacks separated by a period of at least 1 month ▪ 1 gadolinium-enhancing lesion ≥ 3 months after CIS if not at the site corresponding to CIS ▪ A new T2 lesion compared with a previous scan obtained ≥ 30 days after the initial clinical event 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 attacks separated by a period of at least 1 month ▪ Simultaneous presence of asymptomatic gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions at any time ▪ A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 attacks separated by a period of at least 1 month ▪ Simultaneous presence of gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions at any time (No distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required) ▪ A new T2 and/or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, irrespective of its timing with reference to a baseline scan ▪ Demonstration of CSF-specific OCBs (as substitute for demonstration of DIT)

CIS, Clinically isolated syndrome; CNS, Central nervous system; CSF, Cerebrospinal fluid; MRI, Magnetic resonance imaging; MS, Multiple sclerosis; OCBs, oligoclonal bands

Table 2. Patients' baseline characteristics

Demographic	Patients with CIS (n=37)
Gender (%)	
Male	12 (32)
Female	25 (68)
Age at onset (years)	
Median (IQR)	27.0 (24.0-34.0)
Race (%)	
Caucasian	37 (100)
Others	0 (0)
Clinical	
EDSS at baseline	
Median (IQR)	1.0 (0.0-2-0)
Clinical presenting symptom(s) (%)	
Monofocal	31 (84)
Optic neuritis	7 (23)
Spinal cord syndrome	7 (23)
Hemispheric syndrome	10 (31)
Brainstem/cerebellar syndrome	7 (23)
Multifocal	6 (16)
Patients with CSF analysis (%)	
Patients with +OCB	26 (72)
Patients receiving treatment at follow up (%)	
35 (95)	
Patients receiving treatment at CIS (%) (n=35)	
27 (77)	
Glatiramer acetate	6 (22)
Interferon beta-1a	12 (44)
Interferon beta-1b	8 (30)
Dimethyl fumarate	1 (4)
CDMS at follow-up (%)	
27 (73)	
Time to CDMS (months) (n=27)	
Mean (SD)	321.4 (28.2)
Median (IQR)	23.3 (6.3-999.0)
Follow up duration (months)	
Median (IQR)	90.4 (71.4-112.4)

MRI findings	
Patients with lesions at baseline (%)	
only brain lesions	11 (30)
only spinal cord lesions	0 (0)
brain and spinal cord lesions	16 (43)
Others	10 (27)
Patients with ≥ 1 periventricular lesion (%)	37 (100)
Patients with ≥ 3 periventricular lesions (%)	26 (70)
Patients with ≥ 1 juxtacortical lesion (%)	24 (65)
Patients with ≥ 1 juxtacortical or cortical lesion (%)	24 (65)
Patients with ≥ 1 posterior fossa lesion (%)	17 (46)
Patients with ≥ 1 spinal cord lesion (%)	17 (46)
Patients with ≥ 1 gadolinium-enhancing lesion at baseline (%)	20 (54)
Patients with ≥ 1 new T2 lesion or gadolinium-enhancing lesion at follow-up (%)	29 (78)
Time to baseline CE MRI (months)	
Median (IQR)	0.4 (0.2-1.0)
Time to follow up MRI (months)	
Median (IQR)	5.8 (3.7-8.5)

CDMS, Clinically definite multiple sclerosis; CE, Cranioencephalic; CIS, Clinically isolated syndrome; CSF, Cerebrospinal fluid; EDSS, Expanded disability status scale; IQR, Interquartile range; MRI, Magnetic resonance imaging; OCB+, positive oligoclonal bands; SD, Standard deviation

Table 3A. Test characteristics for DIS and DIT 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria

	DIS 2005		DIS 2010		DIS 2017		DIT 2005		DIT 2010		DIT 2017	
Sensitivity (95% CI)												
At baseline	81.5%	(61.9-93.7)	77.8%	(57.7-91.4)	81.5%	(61.9-93.7)	7.4%	(0.9-24.3)	29.6%	(13.8-50.2)	70.4%	(49.8-86.3)
1 year	92.6%	(75.7-99.1)	96.3%	(81.0-99.9)	96.3%	(81.0-99.9)	74.1%	(53.7-88.9)	88.9%	(70.8-97.7)	88.9%	(70.8-97.7)
3 years	92.6%	(75.7-99.1)	100%	(87.2-100)	100%	(87.2-100)	88.9%	(70.8-97.7)	96.3%	(81.0-99.9)	96.3%	(81.0-99.9)
5 years	100%	(87.2-100)	100%	(87.2-100)	100%	(87.2-100)	96.3%	(81.0-99.9)	100%	(87.2-100)	100%	(87.2-100)
Specificity (95% CI)												
At baseline	10%	(0.3-44.5)	10%	(0.3-44.5)	10%	(0.3-44.5)	100%	(69.2-100)	50%	(18.7-81.3)	10%	(0.3-44.5)
1 year	10%	(0.3-44.5)	10%	(0.3-44.5)	10%	(0.3-44.5)	80%	(44.4-97.5)	20%	(2.5-55.6)	0%	(0.0-30.9)
3 years	0%	(0.0-30.9)	10%	(0.3-44.5)	10%	(0.3-44.5)	60%	(26.2-87.8)	10%	(0.3-44.5)	0%	(0.0-30.9)
5 years	0%	(0.0-30.9)	10%	(0.3-44.5)	10%	(0.3-44.5)	50%	(18.7-81.3)	0%	(0.0-30.9)	0%	(0.0-30.9)
PPV (95% CI)												
At baseline	71%	(65.0-76.3)	70%	(63.6-75.7)	71%	(65.0-76.3)	100%		61.5%	(40.6-78.9)	67.9%	(60.5-74.4)
1 year	73.5%	(68.8-77.8)	74.3%	(69.9-78.3)	74.3%	(69.9-78.3)	90.9%	(73.9-97.2)	75%	(68.2-80.8)	70.6%	(67.8-73.3)
3 years	71.4%	(69.2-73.6)	75%	(70.9-78.7)	75%	(70.9-78.7)	85.7%	(73.5-92.8)	74.3%	(69.9-78.3)	72.2%	(55.9-86.2)
5 years	73%	(73.0-73.0)	75%	(70.9-78.7)	75%	(70.9-78.7)	83.9%	(73.6-90.7)	73%	(73.0-73.0)	73%	(73.0-73.0)
Accuracy (95% CI)												
At baseline	62.2%	(44.8-77.5)	59.5%	(42.1-75.3)	62.2%	(44.8-77.5)	32.4%	(18.0-49.8)	35.1%	(20.2-52.5)	54.1%	(36.9-70.5)
1 year	70.3%	(53.0-84.1)	73%	(55.9-86.2)	73%	(55.9-86.2)	75.7%	(58.8-88.2)	70.3%	(53.0-84.1)	64.9%	(47.5-79.8)
3 years	67.6%	(50.2-82.0)	75.7%	(58.8-88.2)	75.7%	(58.8-88.2)	81.1%	(64.8-92.0)	73%	(55.9-86.2)	70.3%	(53.0-84.1)
5 years	73%	(55.9-86.2)	75.7%	(58.8-88.2)	75.7%	(58.8-88.2)	83.8%	(68.0-93.8)	73%	(55.9-86.2)	73%	(55.9-86.2)

CI, Confidence interval; DIS, Dissemination in space; DIT, Dissemination in time; PPV, Positive predictive value

Table 3B. Test characteristics for DIS+DIT 2005, 2010 and 2017 McDonald criteria

	DIS+DIT 2005	DIS+DIT 2010	DIS+DIT 2017
Sensitivity (95% CI)			
At baseline	7.4% (0.9-24.3)	29.6% (13.8-50.2)	59.3% (38.8-77.6)
1 year	70.4% (49.8-86.3)	85.2% (66.3-95.8)	85.2% (66.3-95.8)
3 years	85.2% (66.3-95.8)	96.3% (81.0-99.9)	96.3% (81.0-99.9)
5 years	96.3% (81.0-99.9)	100% (87.2-100)	100% (87.2-100)
Specificity (95% CI)			
At baseline	100% (69.2-100)	50% (18.7-81.3)	20% (2.5-55.6)
1 year	80% (44.4-97.5)	20% (2.5-55.6)	10% (0.3-44.5)
3 years	60% (26.2-87.8)	20% (2.5-55.6)	10% (0.3-44.5)
5 years	50% (18.7-81.3)	10% (0.3-44.5)	10% (0.3-44.5)
PPV (95% CI)			
At baseline	100%	61.5% (40.6-78.9)	66.7% (56.3-75.7)
1 year	90.5% (72.9-97.1)	74.2% (67.0-80.3)	71.9% (66.3-76.8)
3 years	85.2% (72.6-92.6)	76.5% (70.3-81.7)	74.3% (69.9-78.3)
5 years	83.9% (73.6-90.7)	75% (70.9-78.7)	75% (70.9-78.7)
Accuracy (95% CI)			
At baseline	32.4% (18.0-49.8)	35.1% (20.2-52.5)	48.6% (31.9-65.6)
1 year	73% (55.9-86.2)	67.6% (50.2-82.0)	64.9% (47.5-79.8)
3 years	78.4% (61.8-90.2)	75.7% (58.8-88.2)	73% (55.9-86.2)
5 years	83.8% (68.0-93.8)	75.7% (58.8-88.2)	75.7% (58.8-88.2)

CI, Confidence interval; DIS, Dissemination in space; DIT, Dissemination in time; PPV, Positive predictive value

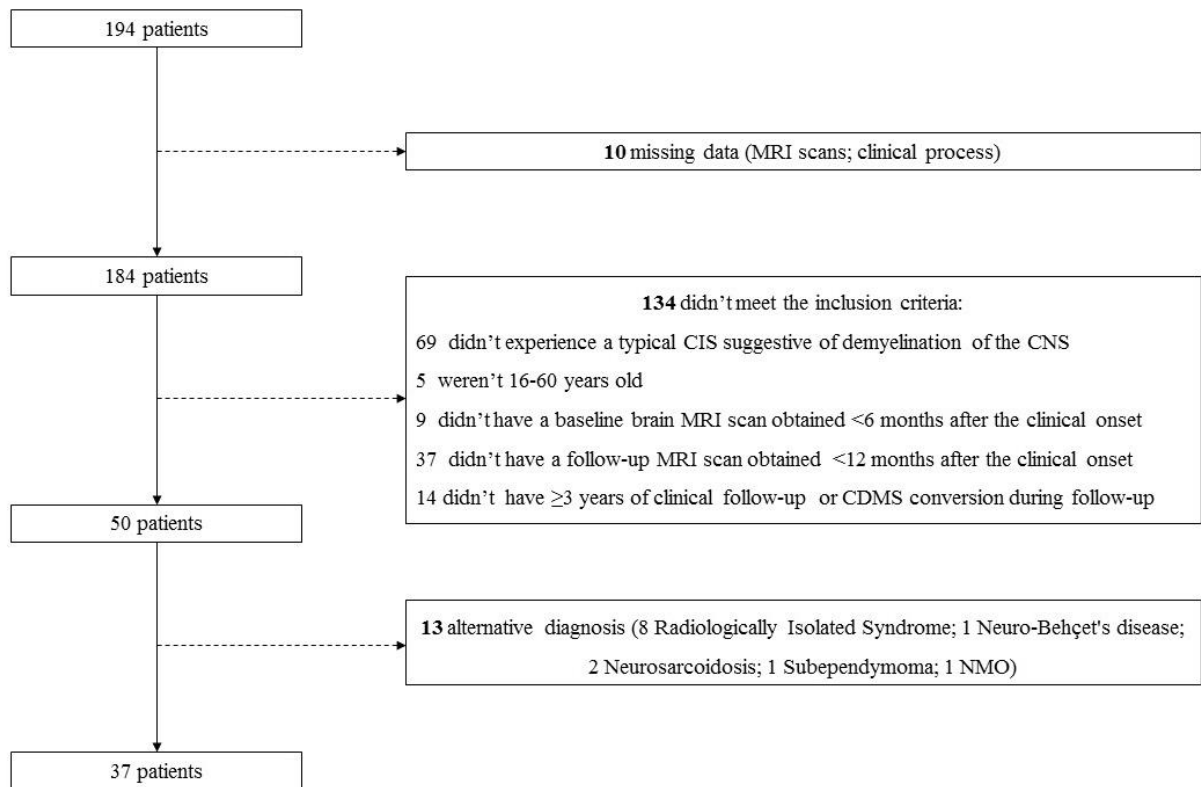


Figure 1. Flowchart of the initial cohort

CDMS, Clinically definite multiple sclerosis; CIS, Clinically isolated syndrome; CNS, Central nervous system; MRI, Magnetic resonance imaging; NMO, Neuromyelitis optica

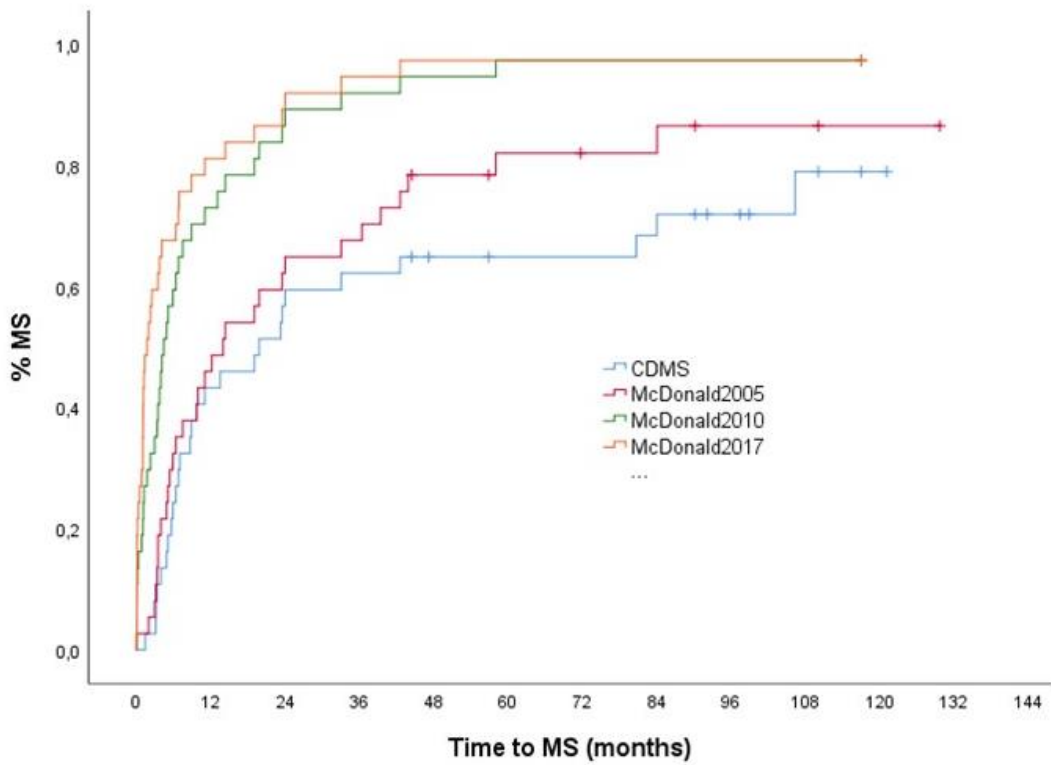


Figure 2. Time From Clinically Isolated Syndrome to Clinically Definite Multiple Sclerosis
 CDMS, Clinically definite multiple sclerosis; MS, Multiple sclerosis

ANEXOS

- 1 – Parecer da Comissão de Ética para a Saúde
- 2 – Normas de Publicação na Acta Médica Portuguesa

unidade de investigação

Tomei conhecimento. Nada a opor.

15 de Maio de 2018

A Coordenadora da Unidade de Investigação

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)



n.º 101 / 18

Aprovado. Ao CA.

DIRECÇÃO CLÍNICA

(Prof.ª Doutora Ana Azevedo)

PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO

Realização de Investigação

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração
do Centro Hospitalar de São João

AUTORIZADO

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO • REUNIÃO DE 21 MAI 2018
Presidente do Conselho de Administração

Dr. António Oliveira Silva

Director Clínico Enfermeira Directora Vogal Executivo Vogal Executivo

(Prof. Dr. José António Silva) (Enf.ª Bárbara Cardoso) (Dr. Luís António Gomes) (Dr.ª Helena G. Miral)

Nome do Investigador Principal:

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira

Título da Investigação:

Estudo para avaliação e comparação dos critérios McDonald 2010 e McDonald 2017 no diagnóstico de Esclerose Múltipla em doentes com Síndrome Clinicamente Isolada

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de:

Neurologia

a investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efetivação.

Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto respeitante à investigação, à qual enderecei pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

O Investigador/Promotor

Porto, 5 de Abril de 2018.

Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira
assinatura

• Centro Hospitalar São João -
Centro de Epidemiologia Hospitalar

26, 4, 2018

[Signature]



Parecer da Comissão de Ética para a Saúde do
Centro Hospitalar de São João / Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Título do Projecto: Estudo para avaliação e comparação dos critérios McDonald 2010 e McDonald 2017 no diagnóstico de Esclerose Múltipla em doentes com Síndrome Clinicamente Isolada

Nome da Investigadora Principal: Ana Carolina Salgueirinho da Silva Ferreira, aluna do 5º ano do MIM da FMUP, sob orientação do Prof. Pedro Abreu.

Serviço onde decorre o Estudo: No Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de S. João. Apresentou declaração da Diretora do Serviço, Profª Carolina Garrett.

Objectivos do Estudo: Estudo observacional retrospectivo sem intervenção que tem por objetivo principal comparar os critérios de McDonald 2010 e 2017 para o diagnóstico da esclerose múltipla (EM) num grupo de doentes com Síndrome Clinicamente Isolada (SCI) seguidos em consulta nos últimos 10 anos.

Concepção e Pertinência do estudo: O estudo pretende comparar a sensibilidade e especificidade dos critérios de McDonald 2017 em relação aos de 2010, para o diagnóstico da EM.

Benefício/risco: Não aplicável.

Confidencialidade dos dados: Está previsto o acesso ao processo clínico doentes pela investigadora. Os dados serão anonimizados.

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito de ensaio: Não aplicável.

Curriculum da investigadora: Adequado à investigação.

Data previsível da conclusão do estudo: Dezembro de 2018

Conclusão: Proponho um parecer favorável à realização deste projecto de investigação.

Porto, 20 de Abril de 2018


O Relator da CES, Prof. Manuel Pestana



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

1. MISSÃO

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

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

2. VALORES

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

3. VISÃO

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

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

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

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

4. INFORMAÇÃO GERAL

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

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

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

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

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

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

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

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

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

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors” (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

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

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

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

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autorial.doc).

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

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatário o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

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

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

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

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

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

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

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

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

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

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

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

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

9. LÍNGUA

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

10. PROCESSO EDITORIAL

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

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

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

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

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

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

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

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

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

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

da primeira revisão.

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

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

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

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

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

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

11. PUBLICAÇÃO *FAST-TRACK*

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

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

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

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

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

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

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

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

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS ESTILO

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

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

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

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

SUBMISSÃO

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

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

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

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referencias a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

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

■ Perspectiva:

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

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

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

■ Artigos Originais:

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

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

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

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

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

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

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

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

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

■ Artigos de Revisão:

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

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

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

■ Caso Clínico:

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

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

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

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

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

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

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

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

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

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

■ Cartas ao Editor:

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

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

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

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

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

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

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

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

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

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

IMAGENS

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

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

A publicação de imagens a cores é gratuita.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

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

REFERÊNCIAS

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

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** "Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴"

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

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

As referências são alinhadas à esquerda.

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

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

Notas: Não indicar mês da publicação.

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

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

Artigo:

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

nas.

1. Com menos de 6 autores

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

2. Com mais de 6 autores

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

Monografia:

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

1. Com Autores:

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

2. Com editor:

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

Capítulo de monografia:

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

Relatório Científico/Técnico:

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

Documento electrónico:

1.CD-ROM

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

2. Monografia da Internet

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

3. Homepage/Website

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

PROVAS TIPOGRÁFICAS

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

ERRATA E RETRACÇÕES

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

NOTA FINAL

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