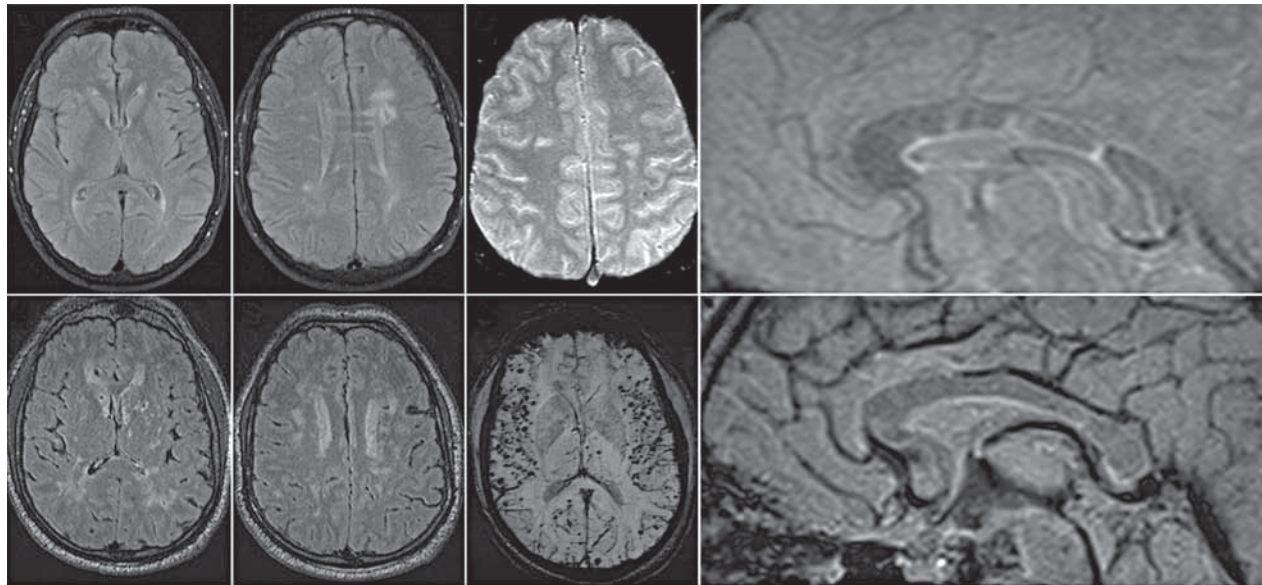


Sinapse®

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

ISSN: 1645-281X · E-ISSN: 2184-4240



Artigos Originais/Original Articles

Como Dormem as Crianças e Adolescentes com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção?

Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): Caracterização do Espectro de Manifestações Clínicas e do Padrão de Transmissão Genética

Validation Study of the Toulouse-Piéron Cancellation Test for Portuguese Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Casos Clínicos/Case Reports

Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Complication Following Plasmodium Falciparum Infection

Hepatocellular Carcinoma Presenting as Subacute Paraplegia

Spontaneous Cervical Epidural Hematoma

Artigos de Revisão/Review Articles

Avaliação da Comunicação Após Traumatismo Crânio-Encefálico: Uma Revisão

Protocolo de Estudo Genético das Leucoencefalopatias Hereditárias de Início no Adulto: Proposta de Avaliação Sistemática do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

Sumário/Table of Contents

Editorial

- 3 **Fernando H Lopes da Silva**
A Martins da Silva

Artigos Originais/Original Articles

- 6 **Como Dormem as Crianças e Adolescentes com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção?**
How do Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Sleep?
Joana Verdelho Andrade, Clara Gomes, Pedro Sousa, Sofia Reis, Joana Campos, Susana Loureiro, Elisa Maria Cardoso, Dora Gomes
- 17 **Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): Caracterização do Espectro de Manifestações Clínicas e do Padrão de Transmissão Genética**
Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): Description of the Spectrum of Clinical Features and the Genetic Pattern of Transmission
Gustavo C. Santo, Ana Rita Silva, Orlando Galego, Carolina Fernandes, Inês Gomes, Rita Machado, Inês Correia, Miguel Tábuas-Pereira, Carla C. Nunes, Inês Baldeiras, Maria R. Almeida
- 26 **Validation Study of the Toulouse-Piéron Cancellation Test for Portuguese Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease**
Estudo de Validação do Teste da Barragem de Toulouse-Piéron numa Amostra de Doentes com Declínio Cognitivo Ligeiro e Doença de Alzheimer
Marisa Lima, Diana Duro, Sandra Freitas, Mário R. Simões, Isabel Santana

Casos Clínicos/Case Reports

- 36 **Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Complication Following *Plasmodium Falciparum* Infection**
*Síndrome Neurológica Pós-Malária: Complicação Rara Após Infeção por *Plasmodium falciparum**
Andreia Fernandes, Diana Melancia, Ana Calado, Margarida Dias, Isabel Henriques
- 41 **Hepatocellular Carcinoma Presenting as Subacute Paraplegia**
Paraplegia Subaguda como Primeira Manifestação de um Carcinoma Hepatocelular
Ivânia Alves, Teresa Dias Moreira, Lígia Rodrigues dos Santos, Alice Castro, Ricardo Meireles
- 44 **Spontaneous Cervical Epidural Hematoma**
Hematoma Epidural Cervical Espontâneo
Sara Pinto, Paulo Almeida, Dulcídia Sá, Joana Neves

Artigos de Revisão/Review Articles

- 49 **Avaliação da Comunicação Após Traumatismo Crânio-Encefálico: Uma Revisão**
Assessment of Communication After Traumatic Brain Injury: A Review
Nicole Agrela, Maria Emília Santos, Sandra Guerreiro
- 56 **Protocolo de Estudo Genético das Leucoencefalopatias Hereditárias de Início no Adulto: Proposta de Avaliação Sistemática do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João**
Investigation of Genetic Aetiology in Hereditary Leukoencephalopathies: Systematic Approach Proposal from the Group of Neurogenetics of Centro Hospitalar de São João
Mafalda Seabra, Luísa Sampaio, Elsa Azevedo, Miguel Leão, Joana Guimarães, em nome do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

- 67 **Instruções aos Autores e Políticas Editoriais / Instructions for Authors and Editorial Policies**

Órgão oficial/Affiliations:

- 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

Director/Director:

Manuel Correia (Presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia), Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Editor-Chefe/Editor-in-Chief:

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

Editores Associados/Associate Editors:

António Martins da Silva, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
Isabel Santana, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Luís Maia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
Mamede de Carvalho, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal
Manuel Melo Pires, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal
Maria José Sá, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto, Portugal
Patrícia Canhão, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conselho Editorial/Editorial Board:

Alexandre Castro Caldas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Católica Portuguesa, Lisboa, Portugal
Alexandre de Mendonça, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Portugal
António Freire Gonçalves, Conselho Português para o Cérebro, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Cristina Januário, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Francisco Sales, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Isabel Pavão Martins, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Joaquim Ferreira, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
João Sá, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Lisboa, Portugal
José Ferro, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
José Pereira Monteiro, Hospital CUF Porto, Porto, Portugal
José Pimentel, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Luís Negrão, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
Teresa Paiva, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
Vitor Oliveira, Centro Hospitalar Universitário 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

Secretariado/Secretariat:

Sónia Barroso

Assistente Editorial/Editorial Assistant:

Sónia Barroso

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.

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
Campo Grande, 382-C, 2º andar A,
1700-097 LISBOA, Portugal
Tm.: +351 938 149 887

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

Design/Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagens retiradas do artigo “Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): Caracterização do Espectro de Manifestações Clínicas e do Padrão de Transmissão Genética”

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

A Martins da Silva¹

1-Médico, Neurofisiologista e Neurologista, Serviço Neurofisiologia / Departamento Neurociências, Hospital Santo António / Centro Hospitalar Universitário do Porto e UMIB/ICBAS-Universidade do Porto, Portugal

Fernando H Lopes da Silva



Fernando Henrique Lopes da Silva (Lisboa, 1935 – Utreque, 2019) deixou-nos há pouco tempo (7 de Maio de 2019).

Saiu de cena um Homem Diferente, que acompanhou, como poucos, o arranque e o progresso das Ciências Biomédicas e Médicas em Portugal. Depois da licenciatura em Medicina na Universidade de Lisboa, a sua trajectória passou inicialmente pela colaboração com a área da Psiquiatria, onde revelou grande curiosidade pelos estudos da atividade cerebral. Foi essa curiosidade que o levou a candidatar-se e a conseguir, como bolseiro, o apoio da Fundação Calouste Gulbenkian para estudar, em Londres, modelos da atividade cerebral. Fez esses estudos de um modo muito diferente, que o catapultaram para um forte conhecimento das bases matemáticas dos sinais e ritmos cerebrais, sob tutela do Professor B. Mc. A. Sayers no *Department of Electrical Engineering and Computing* do Imperial College (Londres) entre 1962 e 1964. Munido desse conhecimento rumou em seguida à Holanda trabalhando em Neurofisiologia e Doutorando-se na Universidade de Utreque, em 1970. Teve um grande envolvimento na organização do Congresso Internacional de EEG e Neurofisiologia Clínica que se realizou em 1977 em Amsterdão. Em 1981 tornou-se Professor Catedrático de Fisiologia na Universidade de Amsterdão onde formou uma excelente equipa, multidisciplinar, integrada no “Brain Research Institute”, tendo sido considerado como “Melhor Professor”. Posteriormente, foi nomeado Diretor Científico do SEIN (Stichting Epilepsie Instellingen Nederland) in Heemstede. Coordenou o Centro de Neurociências e Instituto Swammerdam para as Ciências da Vida da Universidade de Amsterdão. Foi eleito Professor Emérito pela Universidade de Amsterdão quando se aposentou em 2000.

Desde sempre, e também nestes últimos 19 anos, desenvolveu uma intensa atividade científica, pedagógica e crítica, nos domínios das Neurociências, da Neurofisiologia e da Epilepsia em particular. Era um grande conhecedor no domínio da atividade elétrica (EEG) e magnética cerebral (MEG) conjugando o saber em diversos campos: da neurofisiologia básica aos aspectos biofísicos do sinal EEG, da análise matemática e computacional da atividade cerebral à dinâmica não linear de redes neuronais com ênfase particular nos ritmos cerebrais. Na pato-

Correspondência:

Prof. Doutor A Martins da Silva
Serviço Neurofisiologia /
Departamento Neurociências
Hospital Santo António /
Centro Hospitalar Universitário
do Porto e
UMIB/ICBAS - Universidade do
Porto
4099-001 Porto, Portugal
ams@icbas.up.pt

logia, focou-se especialmente na Epilepsia investigando e encontrando modelos e geradores da atividade epileptogénea.

Manteve-se sempre muito ativo nos grupos de investigação multidisciplinar que consigo ou à sua volta se foram criando, quer com grupos holandeses – do SEIN e do Centro de Neurociências de Amsterdão – quer com Universidades Portuguesas, quer com grupos de investigação de diversas nacionalidades. A sua carreira científica ficou expressa nas centenas de trabalhos originais, publicados nas mais conceituadas revistas científicas com as quais colaborou como revisor de textos, ou foi editor associado ou membro de conselho de redação. Da extensa lista de publicações, de que foi autor, ressalta o magnífico livro *“Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields”* que organizou, na função de editor associado, com o Prof. Ernst Niedermeyer em 1982 e que logo se revelou como o melhor livro de Eletroencefalografia. Este livro chegou à 7ª edição em 2018, mantendo-se o Prof. Lopes da Silva como editor, desta feita associado a Donal L. Schomer, e este livro tem agora a designação de *“Niedermeyer’s Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications ad Related Fields”*.

Mas a intervenção do Prof. Fernando Lopes da Silva não foi “apenas” – e o apenas deste Homem sempre foi enorme – no domínio da investigação científica. Para se conhecer essa faceta do Prof. Fernando Lopes da Silva é necessário regressarmos ao seu percurso estudantil, de intervenção e crítica social e académica. Intervenção essa que, nos tempos de aluno da Faculdade de Medicina de Lisboa, o levou a participar intensamente e a secretariar as Reuniões Interassociações (RIA) de Estudantes, e a uma participação cívica muito intensa em prol de uma sociedade democrática que só chegou cerca de 20 anos depois. Essa vontade de participação cívica levou-o ainda a integrar, na Holanda, nos anos 70 e 80 do século passado, os movimentos em prol da desnuclearização e pela paz mundial, quando a “lógica” da “guerra fria” imperava.

O regresso da democracia após 25 de Abril de 1974 permitiu-nos “usufruir” do conhecimento, da capacidade de crítica e perspicácia do Prof. Lopes da Silva. Foi um Homem Diferente porque ajudou, desde 1975/76, com conhecimento, trabalho, pedagogia, crítica, e muita perseverança, vários domínios científicos, várias instituições e vários grupos de investigadores. Com a sua experiência, de Cientista e Professor, ajudou ao “nascimento” do Instituto de Ciências Biomédicas “Abel Salazar” na Universidade do Porto, de cujo co-fundador (Prof. Corino de Andrade) era amigo pessoal. Também nessa instituição ajudou a estruturar a disciplina de Fisiologia (agregando a si médicos, engenheiros e matemáticos em estreita colaboração, para a concretização das atividades de lecionação).

Na Holanda e em Portugal foi orientador de diversas linhas de investigação, sobretudo em Neurociências, que culminaram em várias teses de doutoramento ou trabalhos integrados em provas de agregação, nas áreas médicas, de engenharia biomédica ou das ciências biomédicas.

Em Portugal, desde os anos 80 do século passado, desenvolveu intensa actividade na génese e evolução, na crítica e na avaliação das áreas científicas médicas e biomédicas, bem como no acompanhamento e desenvolvimento de Cursos de Medicina das diversas Universidades Portuguesas, do Minho (curso que muito ajudou na instalação e na Comissão de Acompanhamento) ao Algarve, da Beira Interior a Aveiro e do Porto e Coimbra a Lisboa. Nesta última Universidade destaca-se a sua colaboração, nos anos recentes, com o Curso de Engenharia Biomédica do Instituto Superior Técnico.

Mas também ajudou com enorme entusiasmo à organização de Cursos Avançados, de Cursos de Especialização, Reuniões e Congressos, presidindo a Comissões Científicas de múltiplas organizações, sobretudo dos domínios das Neurociências e, nestas, mais frequentemente nas áreas da Epilepsia, da Neurofisiologia, de Sistemas Complexos, de Redes Neurais, entre outros.

Foi colaborador incansável das Comissões da Avaliação da Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica (JNICT) e, depois, da Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) do Ministério da Ciência e Ensino Superior. Fernando Lopes da Silva estudava a situação de cada instituição em análise, criticava e acompanhava as mudanças, sempre com o objetivo de criação ou de consolidação de instituições muito sólidas, para bem da Ciência e do Ensino Superior, no contexto das necessidades do País.

Em reconhecimento da qualidade científica do trabalho que desenvolveu e do seu nível intelectual foram-lhe atribuídos diversos prémios e outras honrarias de que são exemplo o convite para proferir a "Lord Adrian Lecture" e a "Special Berger Lecture" nos International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology; bem como os prémios que recebeu "Winkler Medal" da Netherlands Association for Neurology; "Herbert Jasper Prize" da American Clinical Neurophysiology Society; "Storm van Leeuwen/MagnusPrize" da Dutch Society of Clinical Neurophysiology, "Ragnar Granit Prize" (Canada), e o Prémio da Universidade de Coimbra, na sua 1.ª edição.

Foi eleito membro da Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences; membro de honra da Dutch Society of Clinical Neurophysiology; da British Society for Clinical Neurophysiology; Sócio de Mérito da Associação Portuguesa de EEG e Neurofisiologia Clínica. Presidente de Honra do "1st European Congress of Epileptology" e do "VII European Congress of Clinical Neurophysiology". Foi-lhe atribuído o título de Embaixador da Epilepsia pela Liga Internacional Contra a Epilepsia.

Recebeu o título de doutor honoris causa pela Universidade de Lisboa; Universidade do Porto sob proposta do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, e pela Universidade de Helsínquia. Foi membro do Conselho Geral das Universidades de Lisboa e Coimbra. Foi eleito Cavaleiro da Ordem do Nederlandse Leeuw (Holanda) e condecorado com a Comenda de Grande Oficial da Ordem de Santiago da Espada (Portugal).

Com os amigos e colaboradores as suas conversas eram intensas, sobre a ciência e a organização da ciência, sobre a sociedade, sobre o papel que a ciência, o ensino e a educação podem ter no esbatimento das desigualdades. Era sempre uma discussão viva, intelectualmente elevada, com grande confronto de ideias e em que as diferenças serviam para reforçar a amizade.

Afinal era assim também no restrito meio familiar em que polarizava discussões de diversa índole sempre pautadas pela intervenção (social, cultural) que fazia e que instava a que se fizesse. Que todos devem fazer (era esse o lema). E "até" era assim quando praticava desporto.

Fernando Lopes da Silva era mesmo Um Homem Diferente. ■

Com um abraço do
António
Martins da Silva
em 31 de Maio de 2019

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Como Dormem as Crianças e Adolescentes com Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção?

How do Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder Sleep?

Joana Verdelho Andrade^{1*}, Clara Gomes², Pedro Sousa¹, Sofia Reis², Joana Campos³, Susana Loureiro³, Elisa Maria Cardoso⁴, Dora Gomes²

1-Interno(a) de Formação Específica de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

2-Assistente de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

3-Assistente Graduado de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

4-Assistente Graduado Sénior de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Original Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, January-March · April-June 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adolescente;
Criança;
Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção;
Perturbações do Sono-Vigília;
Sono.

Keywords:

Adolescent;
Attention Deficit Disorder with Hyperactivity;
Child;
Sleep;
Sleep Wake Disorders.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Joana Verdelho Andrade
Serviço Pediatria
Hospital São Teotónio
Centro Hospitalar
Tondela-Viseu, E.P.E.
Avenida Rei D. Duarte
3500-000 Viseu
joanaverdelhoandrade@gmail.com

Recebido / Received: 2018-10-22

Aceite / Accepted: 2019-02-26

Resumo

Introdução: As perturbações do sono estão muitas vezes associadas a patologias do neurodesenvolvimento, nomeadamente à perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA). O objetivo deste estudo foi identificar os hábitos e as perturbações de sono num grupo de crianças/adolescentes com PHDA.

Metodologia: Realizou-se um estudo observacional, transversal e analítico com aplicação de um questionário aos cuidadores de crianças e adolescentes com PHDA entre os 6 e 17 anos, que frequentam a Consulta de Pediatria-Desenvolvimento de um Hospital nível II. Foram analisadas características sociodemográficas, antecedentes pessoais, hábitos e perturbações de sono. A análise estatística realizou-se com o recurso a SPSS® 20.0 e assumiu-se significado estatístico quando $p < 0,05$.

Resultados: Inquiriu-se 200 crianças/adolescentes com PHDA, 72% género masculino e idade média $12 \pm 2,8$ anos. Foram classificados em PHDA do tipo combinado (46%), desatento (49%) e hiperativo (5%) do tipo hiperativo, medicados com metilfenidato em 96%.

As perturbações do sono foram referidas em 91% dos casos. A perturbação de sono associou-se mais frequentemente com a PHDA do tipo combinado ($p=0,018$), particularmente a parassónia ($p=0,017$).

Cerca de 73% dos casos apresentava insónia, tendo sido esta mais frequente no género masculino ($p=0,037$) e 33% referiu que a sonolência diurna afetava as atividades de vida diária.

Os cuidadores das crianças/adolescentes com perturbação do sono responderam estar preocupados com esta temática ($p=0,008$), e 13% da amostra abordou previamente este tema com o médico assistente.

Conclusão: Constatou-se que as perturbações do sono nesta amostra de crianças/adolescentes com PHDA têm uma prevalência superior à da literatura e que em cerca de um terço afeta as atividades de vida diária. Verificou-se que estas perturbações não são habitualmente abordadas nas consultas de Saúde Infantil e Juvenil ou de Especialidade, pelo que que é premente a alteração da abordagem desta temática, que tanto impacto pode ter na qualidade de vida destes doentes.

Abstract

Introduction: Sleep disorders are frequently associated with neurodevelopment pathologies, such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

Methods: An observational, transversal and analytic study was conducted through the analysis of anonymous survey applied to caregivers of patients with ADHD from 6 to 17 years of age, followed in a Development Consult of a level II hospital. We studied the sociodemographic characteristics, personal data, sleep habits and disorders. For statistical treatment we used SPSS® software to test associations between variables, statistical significance $p < 0.05$.

Results: Two hundred children and adolescents were enrolled, 72% male, median age of 12 years \pm 2.8. They were classified as ADHD combined type (46%), inattentive type (49%) and hyperactive-impulsive type (5%) and medicated in 96% with methylphenidate.

Sleep disorder was referred by 91% of the parents and more frequently associated to ADHD combined type ($p = 0.018$), particularly the presence of parasomnias ($p = 0.017$).

About 73% of the sample referred insomnia, more frequent in the male gender ($p = 0.012$) and 33% referred day hypersomnia that affected daily life activities.

Parents of children and adolescents with sleep disorders were worried about this topic ($p = 0.008$). Only in 13% of the cases, parents had the opportunity to address this issue with the physician.

Conclusion: We noticed that sleep disorders in children and adolescents with ADHD in our sample were higher than those reported in the literature and in about a third of the cases affects the daily life activities. We noticed that this topic is not addressed in the child's health surveillance appointments. It is important to change this approach, as sleep disturbance has a significant impact in the quality of life of these patients.

Introdução

A quantidade e qualidade de sono são essenciais para o adequado crescimento e desenvolvimento da criança e adolescente. As perturbações do sono estão muitas vezes associadas a patologias do neurodesenvolvimento, nomeadamente à perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA). Há uma escassez de estudos relativos à prevalência e tipo de perturbação do sono em crianças/adolescentes com PHDA e por isso a sua relevância permanece indeterminada.

Os problemas do sono são comuns na população infantil (25%-46%) e englobam a insónia, duração de sono noturno inadequada, parassónia e hipersónia.^{1,2} Os adolescentes e jovens adultos (idade entre os 12 e 25 anos) são a população com maior risco de sonolência diurna excessiva segundo a National Institutes of Health.³

A PHDA é uma patologia do neurodesenvolvimento comum, que afeta aproximadamente 5% das crianças e adolescentes a nível mundial e que persiste na vida adulta em cerca de dois terços dos doentes.⁴ Os sintomas reconhecidos pelos critérios do "Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais", 5ª

edição (DSM-V) incluem a desatenção, hiperatividade e impulsividade e estão associados a dificuldades comportamentais e funcionalidade diminuída nas atividades de vida diária.⁴ A prevalência de distúrbios do sono em indivíduos com PHDA é de 25%-62%.⁴⁻⁶ A associação dos problemas de sono com a PHDA é multifatorial e complexa. Estes podem ser uma característica inerente da PHDA, ou podem exacerbar e ser exacerbados por esta patologia. Para além disso, um sono restritivo, distorcido e perturbado pode manifestar-se com sintomas comportamentais e funcionais semelhantes aos da PHDA, podendo conduzir a um diagnóstico erróneo.⁴ O tratamento farmacológico para a PHDA inclui medicação estimulante (metilfenidato e formulação com anfetaminas) e não estimulante como a atomoxetina⁷⁻⁹ e alfa-2 agonistas.^{10,11} A eficácia destes medicamentos está bem estabelecida em vários estudos randomizados e controlados e descrita em meta-análises.⁹ Na última década, foram desenvolvidas formulações de ação prolongada para controlo de maior duração dos sintomas de PHDA.^{12,13} Contudo, estas medicações e suas diferentes formulações (estimulante versus não estimulante,

curta e longa ação) podem ter um impacto significativo no sono dos indivíduos com PHDA, perturbando-o em alguns doentes e paradoxalmente melhorando-o em outros, pelo seu efeito calmante.^{4,14} Os problemas de sono e a PHDA são comuns, altamente interrelacionáveis e heterogêneos, sendo ambos influenciados por medicação estimulante e não estimulante.¹⁵⁻¹⁷ Tanto a PHDA como os problemas de sono causam perturbações comportamentais e diminuição do rendimento escolar.¹⁸ Há dados insuficientes para afirmar se os problemas de sono estão associados preferencialmente com sintomas de desatenção ou hiperatividade-impulsividade e poucos estudos exploraram a contribuição dos subtipos de PHDA descritos no DSM-V nos problemas de sono.¹⁹ Por último, não se pode deixar de referir que as comorbilidades que podem acompanhar a PHDA (ansiedade, perturbação de oposição e desafio, síndrome de Gilles de la Tourette, depressão) podem associar-se por si só a transtornos do sono.²

Os objetivos deste trabalho foram identificar os hábitos e as perturbações de sono num grupo de crianças/adolescentes com PHDA, o grupo de PHDA que é mais susceptível a problemas de sono, os efeitos da perturbação do sono na vida desta população e as preocupações dos cuidadores relacionadas com esta temática.

Metodologia

População em estudo

Foram incluídos no estudo crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e 18 anos de uma amostra de conveniência da área de influência do Centro Hospitalar Tondela-Viseu em seguimento na Consulta de Pediatria-Desenvolvimento. O recrutamento foi realizado de forma sequencial, na ordem pela qual os doentes recorriam à consulta. Incluíram-se os doentes com PHDA, segundo os critérios de DSM-V, de acordo com o tipo: predominantemente desatento, predominantemente hiperativo e misto. Foram excluídos os casos com dados incompletos (omissão de mais do que 25% das variáveis em estudo) e os doentes com défice cognitivo.

Período de tempo do estudo

A recolha de dados ocorreu no período compreendido entre abril de 2015 e setembro de 2016 através da consulta de inquéritos anónimos aplicados durante o seguimento em consulta de Pediatria-Desenvolvimento.

Desenho do estudo

Estudo observacional, transversal e analítico com base num inquérito anónimo sobre sono (Tabela 1).

As características da criança/adolescente estudadas foram: idade, género, biometria, antecedentes perinatais (gravidez e parto). Relativamente à história familiar, foram colhidos dados relativos à idade dos pais, escolaridade, profissão e situação de emprego. Foi considerado excesso de peso e obesidade, um índice de massa corporal superior ao percentil 85 e 97 nas curvas da Organização Mundial de Saúde para a idade e género, respetivamente.

Para o estudo das atitudes e conhecimento de hábitos e perturbações de sono, as variáveis estudadas foram: sono e sonolência diurna, hora de deitar e levantar, despertares noturnos, roncopatia noturna, dormir com familiares, animal, brinquedo ou luz acesa, perturbação do sono, história familiar de patologia do sono, patologia ou problemas comportamentais associados, abordagem da higiene do sono nas consultas de seguimento. Em relação ao número total de horas diárias de sono, as recomendações na declaração de consenso publicada pela American Academy of Sleep Medicine são as seguintes: crianças de 6 a 12 anos devem dormir 9 a 12 horas de sono noturno por 24 horas e os adolescentes de 13 a 18 anos 8 a 10 horas de sono noturno por 24 horas.^{19,20}

Para avaliação do contexto familiar e social da criança/adolescente foi utilizada a escala social de Graffar.²¹

Método de recolha dos dados

Antes de cada consulta foi proposto aos cuidadores de crianças e adolescentes com PHDA o preenchimento de um inquérito anónimo. Após uma explicação dos objetivos do estudo e esclarecimento de dúvidas, os utentes entregavam o inquérito em caixa selada. Posterior e independentemente da adesão dos cuidadores ao preenchimento do inquérito, no âmbito da consulta, os cuidadores eram sensibilizados para uma boa higiene do sono.

Método de análise dos dados

Os dados foram recolhidos e codificados numa matriz inserida numa aplicação informática Excel®, versão 2011 (Microsoft Corporation, EUA) para tratamento estatístico, complementado com software IBM - SPSS®, versão 20 para Mac (SPSS, IL, EUA).

O tratamento dos dados teve uma componente descritiva com distribuição de frequências, bem como analítica. Foram utilizados os testes qui-quadrado e teste

Tabela 1. Questionário utilizado – instrumento criado pelos autores.

Questionário	
Quem preenche o inquérito?	Mãe, Pai, Avó/Avô, Outro (especificar)
Identificação da criança / adolescente Idade, Peso, Altura	Resposta aberta
Género Ano de escolaridade atual Retenções escolares Se sim, quantas?	Masculino, Feminino Resposta aberta Não/Sim Resposta aberta
História pessoal da criança/adolescente Gravidez – semanas de gestação, vigiada, medicação, tabaco, álcool, drogas, diabetes, hipertensão, hemorragia, outra doença (especificar)	Não/Sim Não/Sim
Parto – tipo peso de nascimento, comprimento, perímetro cefálico	Normal/cesariana/ventosa ou fórceps Resposta aberta
Neonatal – icterícia? convulsões? outro problema?	Não/Sim Resposta aberta
Crescimento e desenvolvimento psicomotor – programa de vacinação atualizado? Acha o crescimento e desenvolvimento da criança/adolescente fonte de preocupação? Rói as unhas? Tem tiques? Age sem pensar? É muito irrequieto? É agressivo? É desatento? Faz amigos com facilidade?	Não/Sim Não/Sim Não/Sim Não/Sim Não/Sim Não/Sim Não/Sim Não/Sim Não/Sim
História familiar Mãe/Pai/Irmãos: Idade, Profissão Escolaridade Doenças	Resposta aberta Nenhuma, 4º ano, 9º ano, 12º ano, Ensino Superior Resposta aberta
Sono Tabela 3 O sono deixa-o preocupado? A que horas se deita? A que horas acorda? Quantas horas dorme por noite ao fim-de-semana? Quanto tempo demora a adormecer? Costuma acordar durante a noite? Se sim, quantas vezes por noite? Se sim, quanto tempo leva a adormecer? Dorme durante o dia? Se sim, a que horas se deita? E acorda? Vai para a cama por? É necessário a presença de alguma pessoa para adormecer? Onde adormece? É necessária luz de presença? Tem medo de dormir sozinho? Dorme num quarto sozinho? Se não, com quem partilha quarto? Precisa de objeto/animal de estimação para adormecer? Se sim, qual? Ressona? Toma alguma medicação para dormir? No quarto tem? Como adormece? Dorme com o telemóvel ligado? Utiliza o telemóvel durante a noite? Como desperta de manhã? Demora demasiado tempo a despertar de manhã? Chega atrasado à escola porque adormece? Já foi ao médico por problemas de sono? Alguém na família tem problemas de sono? Se sim, quem? Qual problema?	Não/Sim Resposta aberta Resposta aberta Resposta aberta Não/Sim Resposta aberta Resposta aberta Não/Sim Resposta aberta Iniciativa própria/ Porque os pais dizem Não/Sim Cama própria/ Cama dos pais Não/Sim Não/Sim Não/Sim Resposta aberta Não/Sim Resposta aberta Não/Sim Não/Sim Resposta aberta Resposta aberta Não/Sim Não/Sim Televisão/Computador/Telemóvel/Nenhum dos anteriores (resposta múltipla) A ver televisão/Com o computador/A ouvir música/ Ao telemóvel/ Nenhum dos anteriores/Outro (especificar) (resposta múltipla) Não/Sim Não/Sim Despertador/Familiar/Espontaneamente Não/Sim Não/Sim Não/Sim Resposta aberta
Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção Tipo Medicado com metilfenidato Dose Problemas comportamentais? Se sim, quais? Medicado com risperidona? Dificuldades de aprendizagem? Outros problemas de saúde?	Desatento/Hiperativo/Misto Não/Sim Resposta aberta Não/Sim Agressividade/perturbação de oposição e desafio/ Distúrbio da conduta/Outra (especificar) (resposta múltipla) Não/Sim Não/Sim Alergias/Asma/Rinite/Epilepsia/Síndrome de apneia obstrutiva do sono/Roncopatia seguido em consulta de especialidade/Outra (especificar) (resposta múltipla)

Tabela 2. Caracterização da amostra.

Caraterização da amostra	
Preenchimento dos inquéritos	Mãe n=181 (90%), Pai n=15 (8%), Outro cuidador n=4 (2%)
Caraterização das crianças e adolescentes	n=200
Idade	Média 12 ± 2,8 anos, mediana 12 anos, intervalo interquartil (10,14), mínimo 6 anos, máximo 17 anos 6-10 anos n=64 (32%), 11-17anos n=136 (68%)
Género Escolaridade Retenção em pelo menos um ano escolar	Masculino n=144 (72%), Feminino n=56 (28%) 1º Ciclo n=56 (28%), 2º Ciclo n=56 (28%), 3º Ciclo n=70 (35%), Ensino Secundário n=18 (9%) n=86 (43%)
Gravidez Idade gestacional Vigiada (pelo menos 6 consultas) Exposição a tabaco Exposição a álcool Exposição a tóxicos	Termo n=180 (90%), Pré-termo (mínimo 26 semanas) n=20 (10%) n=193 (97%) n=11 (6%) n=1 (1%) n=1 (1%)
Parto Tipo Peso de nascimento	Eutócico n=112 (56%), Cesariana n=69 (35%), Ventosa/Fórceps n=19 (9%) Médio 3185g, mínimo 900g, máximo 4800g
Programa nacional de vacinação	Atualizado n=198 (99%)
Antecedentes patológicos Excesso de peso/ Obesidade Roncopatia/ Síndrome de apneia do sono Atopia Perturbação de oposição e desafio Ansiedade	n=72 (36%) n=71 (36%) n=45 (23%) n=45 (23%) n=3 (2%)
Medicação Habitual Metilfenidato ≤ 1 mg/kg/dia > 1 mg/kg/dia Sem resposta Risperidona	n=192 (96%) n=155 (78%) n=13 (6%) n=32 (16%) n=23 (12%)
História familiar Mãe Idade Escolaridade Profissão (Escala de Graffar) Desempregada Pai Idade Escolaridade Profissão (Escala de Graffar) Desempregado Irmãos	Média de 39 anos, mínimo 22 anos, máximo 54 anos Analfabeta n=1 (1%), 4º ano n=50 (25%), 9º ano de escolaridade n=61 (30%), 12º ano n=57 (28%) e igual/superior a licenciatura n=31 (16%) 1º classe n=17 (9%), 2º classe n=3 (2%), 3º classe n=4 (2%), 4º classe n=144 (72%), 5º classe n=2 (1%), Não aplicável n=30 (15%) n=21 (11%) Média de 42 anos, mínimo 27 anos, máximo 70 anos 4º ano n=67 (33%), 9º ano de escolaridade n=75 (37%), 12º ano n=31 (16%) e igual/superior a licenciatura n=8 (4%), Não aplicável/sem resposta n=19 (10%) 1º classe n=9 (5%), 2º classe n=10 (5%), 3º classe n=38 (19%), 4º classe n=96 (48%), 5º classe n=5 (2%), Não aplicável/sem resposta n=42 (21%) n=15 (8%) Zero n=40 (20%), Um n=101 (50%), Dois n=49 (25%), Três n=10 (5%)

exato de Fisher para testar associações entre variáveis. Assumiu-se significado estatístico quando $p < 0,05$.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Centro onde decorreu o estudo.

Resultados

Caraterísticas demográficas e antecedentes pessoais

De um total de 200 inquiridos, cuidadores de crianças/adolescentes com PHDA em seguimento na Consulta de Pediatria-Desenvolvimento, todos se mostraram disponíveis para responder ao inquérito (taxa de resposta 100%). A amostra tinha idade média de $12 \pm 2,8$ anos e 72% (n=144) era do género masculino (Tabela 2). Em

relação à escolaridade descrita na Tabela 2, em 43% da amostra houve pelo menos uma retenção escolar.

Cinquenta e um por cento (n=102) dos casos referiam patologia passível de perturbar o sono: 36% (n=71) do foro de otorrinolaringologia (síndrome de apneia obstrutiva do sono (n=5) e roncopatia (n=66)) e 23% (n=45) do foro imunoalergológico (rinite/atopia). Cerca de 36% da amostra tinha excesso de peso ou obesidade (n=72).

A perturbação de oposição e desafio e distúrbio da conduta foi detetada em 23% (n=45) e a ansiedade em 2% (n=3) da amostra.

Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

Segundo os critérios do DSM-V, a PHDA foi definida

como do tipo desatento em 49% (n=98), do tipo combinado em 46% (n=92) e do tipo hiperativo/impulsivo em 5% (n=10). A maioria da amostra estava medicada com metilfenidato (96%, n=192) (Tabela 2).

Higiene e hábitos de sono

Verificou-se que no grupo com idade entre 6 a 12 anos, 99% (n=120/121) dormia um número adequado de horas por noite (média 9,9 horas \pm 0,9) e a partir dessa idade, 96% também (n=76/79) (média 9,7 horas). Quatro crianças (2%) referiam dormir a sesta diariamente.

Relativamente aos hábitos de sono, 23% (n=45) dormia com luz acesa, 19% (n=37) dormia acompanhada de um objeto e 6% (n=11) dormia na cama dos pais. A enurese estava presente em 18% da amostra (n=36).

Os cuidadores referiam em 75% (n=149) a presença de televisão, computador ou telemóvel no quarto dos filhos e que em 16% dos casos (n=31) a criança adormecia com a televisão acesa, em 13% (n=25) a ouvir música e em 6% (n=11) ao telemóvel.

As perturbações do sono foram referidas pelos cuidadores em 91% (n=181) da amostra. A frequência de problemas de sono encontra-se descrita na Tabela 3. Em 85% (n=170) dos casos, houve referência a pelo menos

um tipo de parassónias: 77% (n=154) referiu pernas inquietas, 53% (n=106) sonilóquio, 46% (n=91) pesadelos ou terrores noturnos, 27% (n=53) bruxismo e 18% (n=36) sonambulismo.

A perturbação de sono associou-se mais frequentemente com a PHDA do tipo combinado ($p=0,018$), particularmente a presença de parassónia ($p=0,017$). A perturbação do sono foi mais frequente no grupo de doentes com excesso de peso e obesidade ($p=0,025$) (Tabela 4).

Cerca de 73% (n=146) dos casos referiram insónia, 16% (n=31) dificuldade em adormecer isoladamente, 18% (n=35) com despertar noturno e 40% (n=80) as duas perturbações. A insónia foi mais frequente no género masculino ($p=0,037$) (Tabela 4).

Nesta amostra, 33% (n=65) referiram que a sono-lência diurna afetava as atividades de vida diária.

A preocupação com esta temática esteve presente em 25% (n=50) da amostra e 13% (n=25) dos cuidadores já tinham abordado esta questão previamente no médico assistente. Os pais de filhos com perturbação do sono responderam estar preocupados com esta situação ($p=0,008$) e esta preocupação era mais frequente quanto maior a escolaridade da

Tabela 3. Hábitos de sono (n=200).

Hábitos de sono	Nunca		1-3 vezes por mês		1-3 vezes por semana		4-6 vezes por semana		Todos os dias	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tem dificuldade em adormecer?	89	45	43	22	29	14	10	5	29	14
Tem dificuldade em acordar?	95	47	39	19	16	8	11	6	39	20
Costuma acordar durante a noite?	88	44	68	34	19	10	8	4	17	8
Tem sono durante o dia, de modo a afectar as actividades do dia-a-dia?	135	68	33	17	19	9	6	3	7	3
Tem dor de cabeça de manhã?	138	69	49	25	7	4	2	1	1	1
Senta-se na cama ou anda enquanto dorme?	161	80	19	10	11	6	1	1	5	3
Fala enquanto dorme?	94	47	52	26	30	15	9	4	15	8
Tem pesadelos? Acorda a gritar, como se estivesse aflito?	109	55	64	32	14	7	10	5	3	1
Range os dentes enquanto dorme?	144	72	28	14	11	6	8	4	6	3
Urina na cama durante a noite/ sesta?	164	82	20	10	6	3	2	1	8	4
Mexe-se demais na cama quando está a dormir?	46	23	40	20	11	6	16	8	87	43
Bate ou balança a cabeça/corpo com movimentos repetidos?	154	77	25	13	6	3	5	3	8	4

A negrito foi selecionada a resposta mais prevalente.

Tabela 4. Comparação entre variáveis categóricas.

A. Tipo de PHDA								
		Combinado n=93		Desatento n=99		Hiperativo n=8		p
		n	%	n	%	n	%	
Perturbação do sono n=181	Sim	90	97	84	85	7	88	0,018#
	Não	3	9	15	15	1	13	
Insónia n=146	Sim	69	74	70	71	7	88	0,053#
	Não	24	26	29	29	1	12	
Parassónia n=170	Sim	86	93	77	78	7	88	0,017#
	Não	7	7	22	22	1	12	
Sonolência diurna n=65	Sim	31	33	32	32	2	25	0,889#
	Não	62	67	67	68	6	75	
Género	Masculino	72	77	65	66	7	88	0,117#
	Feminino	21	23	34	34	1	12	
Idade	Criança	28	30	18	18	1	13	0,113#
	Adolescente	65	70	81	82	7	87	
Índice de massa corporal	Normal	59	63	67	68	4	50	0,397#
	Excesso de peso/ Obesidade	34	37	32	32	4	50	

B. Perturbação do sono e características demográficas																
		Género				p	Idade				p	Índice de massa corporal				p
		Masculino n=144		Feminino n=56			Criança n=47	Adolescente n=153		Normal n=130		Excesso de peso / Obesidade n=70				
		n	%	n	%			n	%			n	%			
Perturbação do sono n=181	Sim	132	92	49	88	0,367#	40	85	141	92	0,149#	113	87	68	99	0,025#
	Não	12	8	7	12		7	15	12	8		17	13	2	1	
Insónia n=146	Sim	111	77	35	63	0,037#	32	68	114	75	0,386#	89	68	54	77	0,143#
	Não	33	23	21	37		15	32	39	25		41	32	16	23	
Parassónia n=170	Sim	124	86	46	82	0,480#	36	77	134	88	0,065#	107	82	63	90	0,282#
	Não	20	67	10	18		11	23	19	12		23	18	7	10	
Sonolência diurna n=65	Sim	48	33	17	30	0,687#	10	21	55	36	0,060#	44	34	21	30	0,759#
	Não	96	67	39	70		37	79	98	64		86	66	49	70	

Teste qui-quadrado, para testar associações entre variáveis;

• Não inclui os casos [Não aplicável/sem resposta] da Tabela 1.

Definiu-se criança até aos 10 anos de idade e adolescente a partir dessa idade.

mãe ($p=0,046$) e se profissão com Graffar de 1º ou 2º grau ($p=0,007$) (Tabela 4).

Antecedentes familiares e história social

Três quartos das mães tinham pelo menos o 9º ano de escolaridade e os pais revelavam ter menor escolaridade (Tabela 2). A classificação de Graffar mais frequente foram os 3º e 4º graus (Tabela 2). Os problemas de sono em familiares estavam presentes em 22% ($n=44$) da amostra.

Discussão

Duração do sono

Os resultados demonstram que a duração do sono é adequada na maioria dos doentes da amostra (96% dos adolescentes com mais de 12 anos de idade), tendo sido utilizadas, para o efeito, as recomendações da American Academy of Sleep Medicine e da National Sleep Foundation.^{1,20} As recomendações relativas ao número de horas de sono diárias apropriadas para a idade pediátrica variam consoante a região e a população estudada,¹

pelo que o número de horas consideradas adequadas para esta amostra resulta de uma inevitável adaptação de convenções nacionais e internacionais. De facto, este resultado é bastante díspar daquele obtido em estudos observacionais de padrões de sono de adolescentes portugueses, onde 29% dos adolescentes inquiridos dormiam menos de 8 horas por cada noite,¹ valor corroborado por estudos internacionais.¹⁹

Realização de sesta

Os resultados mostram um número bastante reduzido de crianças a dormir a sesta diariamente (4%) comparativamente a outros estudos (8%).²⁰ Seria de esperar um acréscimo deste tipo de hábito em crianças com PHDA – particularmente do tipo combinado - devido sobretudo à sonolência diurna excessiva.¹⁸ Tal poderá ser interpretado à luz de diferenças metodológicas dos vários estudos, mas também de diferenças culturais e de estilo de vida das regiões onde se realizaram os mesmos. Com efeito, a realização de sesta é muito variável e dependente da política dos vários centros de ensino e acolhimento, que tanto pode ser instituída como forma de rotina, ou adaptada às necessidades individuais, da atividade laboral dos cuidadores, e do nível socioeconómico das famílias.

Hábitos de sono

Os resultados demonstram um elevado número de crianças com diagnóstico de PHDA com hábitos de higiene de sono desajustados, incluindo a utilização de aparelhos eletrónicos e de uma elevada quantidade de estímulos visuais e auditivos presentes na altura de preparar e de iniciar o sono. Tal contraria as recomendações acerca da adoção de estratégias de regulação da vigília, como a promoção de atividades mais calmas antes da hora de deitar e a restrição de aparelhos com luz artificial.²²

Problemas relacionados com o sono

Este estudo releva que 91% dos cuidadores perceberam alguma perturbação do sono nas suas crianças. De facto, a associação entre PHDA e problemas relacionados com o sono aqui destacada está bem descrita na literatura.^{5,23-28} Tal poderá justificar-se, pelo menos em parte, pelo facto de cuidadores de crianças e adolescentes com PHDA valorizarem mais a perturbação do sono relativamente aos pares sem esta patologia.²⁹⁻³¹ De salientar ainda o facto de certos problemas bem docu-

mentados na literatura internacional apresentarem uma percentagem expressiva nesta amostra - nomeadamente a existência de movimentos anormais dos membros durante o sono (77% versus 44%).^{29,31} Relativamente a este parâmetro analisado, os autores salientam as diferenças metodológicas e de variáveis consideradas entre este estudo e os ensaios clínicos que utilizam ferramentas objetivas de estudo de sono, o que dificulta o diagnóstico deste tipo de movimentos anómalos nesta amostra. Assim, estes resultados necessitam de uma avaliação objetiva, nomeadamente através de estudos observacionais em ambiente laboratorial controlado e com recurso a registo polissonográfico – tal como em estudos internacionais^{22,29,32} – que permita clarificar se tais movimentos se enquadram na síndrome de pernas inquietas e/ou noutra tipo de parassónia.

Subtipos de PHDA

Neste estudo, a parassónia associou-se mais frequentemente com a PHDA do tipo combinado, algo concordante com a bibliografia consultada.³³ Ainda assim, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre outras perturbações do sono e crianças/adolescentes com diagnóstico de PHDA do tipo combinado e do tipo desatento, o que difere dos resultados obtidos em estudos internacionais.^{15,33} Provavelmente não foi encontrada uma associação clara entre distúrbios do sono e subtipo de PHDA hiperativo devido ao número reduzido de casos. Por fim, há autores que, através de inquéritos selecionados, associam igualmente a gravidade de PHDA com distúrbios do sono. Na ausência de ferramentas validadas para o efeito, não se estudou esta variável neste trabalho.³³

Metilfenidato

A maioria da nossa amostra encontrava-se sob terapêutica farmacológica, nomeadamente metilfenidato (96%). As conclusões de estudos observacionais internacionais acerca do impacto da terapêutica psicoestimulante na qualidade do sono das crianças e adolescentes com diagnóstico de PHDA permanecem inconclusivas. Dependendo das diferentes metodologias utilizadas, os resultados variam entre diferenças mínimas ou mesmo desprezíveis entre crianças com e sem terapêutica com metilfenidato,³⁴ a alterações do início do sono e da duração total do mesmo.^{35,36} Ainda assim, seria vantajoso realizar a comparação destes resultados com um grupo

controlo de crianças com PHDA sem terapêutica psicoestimulante. Por fim, no nosso trabalho não foram consideradas outras intervenções terapêuticas potencialmente influenciadoras dos resultados obtidos, nomeadamente os efeitos promotores do sono em ambiente laboratorial controlado³⁷ ou as intervenções comportamentais e ao nível da higiene do sono.³⁸

PHDA e comorbilidades

O excesso de peso ou obesidade nesta amostra (36%) têm um impacto negativo no sono destas crianças e adolescentes, admitindo-se também a maior incidência de problemas e distúrbios do sono em doentes com esta comorbilidade.^{7,29} Os distúrbios e os problemas de sono referidos pelos cuidadores de indivíduos com PHDA têm uma etiologia complexa e multifatorial, pelo que as comorbilidades aqui consideradas influenciam de forma significativa as conclusões tecidas. Assim, outras comorbilidades – nomeadamente do foro psiquiátrico – devem ser consideradas, dado o seu potencial viés.²³ Na verdade, crianças com ansiedade ou depressão e PHDA têm uma maior incidência de problemas relacionados com o sono relativamente a crianças com PHDA sem essas comorbilidades associadas,^{12,31} ambas com uma pequena representação na nossa amostra ($n=3/n=0$), impossibilitando inferências. Por fim, problemas relacionados com o início do sono podem estar relacionados com fatores comportamentais e preferências circadianas de crianças e adolescentes com PHDA, e não apenas com comorbilidades.^{34,39}

Interferência nas atividades de vida diárias

Nesta amostra, cerca de um terço dos cuidadores referiu que a sonolência diurna afetava as atividades de vida diária das suas crianças, um número ligeiramente inferior ao encontrado na literatura (superior a 50%).^{2,40} É sobejamente conhecido que a qualidade de sono deficitária pode conduzir a consequências a nível comportamental, intelectual e da aprendizagem.^{41,42} No que concerne às crianças com PHDA, as perturbações do sono poderão exacerbar os sintomas que caracterizam a PHDA,^{2,43} ter um impacto negativo no desempenho escolar, e poderão estar associadas a défices funcionais executivos.⁴¹⁻⁴⁴ O impacto dos problemas do sono na criança é intensificado pelo seu efeito no sono dos pais, resultando em fadiga diária, perturbações do humor e até alterações do desempenho parental.⁴¹ Torna-se, as-

sim, essencial interpretar os resultados à luz de outros fatores que não apenas a patologia da criança e a percepção dos cuidadores de um distúrbio do sono.

Preocupação parental

Neste estudo, apenas 25% dos cuidadores revelaram preocupação com a temática da qualidade do sono das suas crianças, algo que parece dependente do nível socioeconómico da família. Apesar de 91% dos cuidadores referirem a presença de perturbação do sono, a ausência de abordagem sistemática deste problema a nível de cuidados de saúde primários e a nível hospitalar pode igualmente contribuir para este resultado.⁴¹

Conclusão

A relação entre PHDA e problemas do sono é um tema complexo, multifatorial, influenciado não só pela patologia do neurodesenvolvimento da criança e suas comorbilidades, mas também por fatores sociofamiliares e culturais. Este estudo revela que as perturbações do sono de crianças e de adolescentes com PHDA da região de Viseu têm uma elevada prevalência, particularmente na PHDA do subtipo combinado. Apesar da duração do sono destas crianças e adolescentes ser considerada adequada à faixa etária, permanece bastante elevada a percentagem de indivíduos com hábitos potencialmente nefastos na qualidade do seu sono, nomeadamente a hiperestimulação luminosa artificial e utilização de aparelhos eletrónicos antes do início do sono. Estes dados não são acompanhados de uma sensibilização proporcional por parte dos cuidadores para esta temática. Os autores reiteram, assim, a necessidade da abordagem sistemática dos problemas e de perturbações do sono nas consultas de doentes com diagnóstico de PHDA, de forma a melhor intervir na higiene do sono. Sugere-se, ainda, a adoção de medidas de promoção de saúde no sentido de melhorar os hábitos de sono das crianças e adolescentes com PHDA. Por fim, seria vantajosa a comparação destes resultados com estudos de casos-controlo para a correta extrapolação de dados e, conseqüentemente, para uma otimização dos cuidados na PHDA. ■

Apresentações/Prémios: Estudo apresentado em Reunião Clínica da Sociedade de Pediatria de Neurodesenvolvimento, a 8 de Maio de 2015, em Viseu, tendo ganho prémio de melhor comunicação oral e no *Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Annual Meeting*, a 3 de outubro de 2015, em Las Vegas.

Responsabilidades Éticas

Conflito de Interesses: Os autores declaram não ter 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 do seu centro de trabalho 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 da Associação Médica Mundial.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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

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).

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

Referências

- Amaral O, Garrido A, Pereira C, Veiga N, Serpa C, Sakellariades C. Sleep patterns and insomnia among portuguese adolescents: a cross-sectional study. *Aten Primaria*. 2014;46(Espec Cong 1):191-4.
- Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B, Revert Gomar M, Sala Langa MJ, Uribealraea Sierra Al. Relación entre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y los trastornos del sueño. Resultados de un estudio epidemiológico en la población escolar de la ciudad de Gandía. *An Pediatr*. 2008;69:251-7.
- National Institutes of Health. National Center on Sleep Disorders Research and Office of Prevention Education and Control. Working group report on problem sleepiness. Bethesda: NIH; 1997.
- Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2015;7:1-18. doi: 10.1007/s12402-014-0151-0.
- Hodgkins P, Setyawan J, Mitra D, Davis K, Quintero J, Fridman M, et al. Management of ADHD in children across Europe: patient demographics, physician characteristics and treatment patterns. *Eur J Pediatr*. 2013;172:895-906. doi: 10.1007/s00431-013-1969-8.
- Efron D, Lycett K, Sciberras E. Use of sleep medication in children with ADHD. *Sleep Med*. 2014;15:472-5. doi: 10.1016/j.sleep.2013.10.018.
- Dulcan MK, Benson RS. AACAP Official Action. Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1311-7.
- Adler LA. Pharmacotherapy for adult ADHD. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:e12.
- Wilens TE. Pharmacotherapy of ADHD in adults. *CNS Spectr* 2008;13(5 suppl 8):11-3.
- Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48:155-65. doi: 10.1097/CHI.0b013e318191769e.
- Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics*. 2011;127:e1406-13. doi: 10.1542/peds.2010-1260.
- Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128:1007-22. doi: 10.1542/peds.2011-2654.
- Swanson JM, Wigal SB, Wigal T, Sonuga-Barke E, Greenhill LL, Biederman J, et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics*. 2004;113:e206-16.
- Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations. *Neurotherapeutics*. 2012; 9:509-17. doi: 10.1007/s13311-012-0130-0.
- Owens JA. A clinical overview of sleep and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;18:92-102.
- van der Heijden KB, Smits MG, Gunning WB. Sleep-related disorders in ADHD: a review. *Clin Pediatr*. 2005;44:201-10.
- Huang YS, Tsai MH, Guilleminault C. Pharmacological treatment of ADHD and the short and long term effects on sleep. *Curr Pharm Des*. 2011;17:1450-8.
- Chiang HL, Gau SS, Ni HC, Chiu YN, Shang CY, Wu YY, et al. Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders. *J Sleep Res*. 2010;19: 535-45.
- Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:785-6. doi: 10.5664/jcsm.5866.
- Vasconcelos A, Prior C, Estevão H, Loureiro HC, Ferreira R, Paiva T. Recomendações SPS-SPP: Prática da sesta da criança nas creches e infantários, públicos ou privados. 1. [consultado 7 setembro 2018]. Disponível em: http://www.spp.pt/UserFiles/file/Noticias_2017/VERSAO%20PROFISIONAIS%20DE%20SAUDE_RECOMENDACOES%20SPS-SPP%20SESTA%20NA%20CRIANCA.pdf
- Videira Amaral JM. Tratado de Clínica Pediátrica. Lisboa: Abbot Laboratórios; 2008.
- Wiebe A, Carrier J, Frenette S, Gruber R. Sleep and sleepiness in children with attention deficit / hyperactivity disorder and controls. *J Sleep Res*. 2013; 22: 41-9. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01033.x.
- Ganelin-Cohen E, Ashkenasi A. Disordered sleep in pediatric patients with attention deficit hyperactivity disorder: an overview. *Isr Med Assoc J*. 2013;15:705-9.
- Willoughby MT, Angold A, Egger HL. Parent-reported attention-deficit hyperactivity disorder symptomatology and sleep problems in a preschool-aged pediatric clinic sample. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 ; 47: 1086-94.
- Lee HK, Jeong JH, Kim NY, Park MH, Kim TW, Seo HJ, et al. Sleep and cognitive problems in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1799-805. doi: 10.2147/NDT.S69562.
- Spruyt K, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011 ; 11: 565-77. doi: 10.1586/ern.11.7.
- Lim CG, Ooi YP, Fung DS, Mahendran R, Kaur A. Sleep Disturbances in Singaporean Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:655-61.
- Scott N, Blair PS, Emond AM, Fleming PJ, Humphreys JS, Henderson J, et al. Sleep patterns in children with ADHD: a population-based cohort study from birth to 11 years. *J Sleep Res*. 2013;22:121-8. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01054.x.

29. Jan YW, Yang CM, Huang YS. Comorbidity and confounding factors in attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disorders in children. *Psychol Res Behav Manag.* 2011;4:139-50. doi: 10.2147/PRBM.S14055.
30. Ball JD, Tiernan M, Janusz J, Furr A. Sleep patterns among children with attention-deficit hyperactivity disorder: a reexamination of parent perceptions. *J Pediatr Psychol.* 1997;22:389-98.
31. Abou-Khadra MK, Amin OR, Shaker OG, Rabah TM. Parent-reported sleep problems, symptom ratings, and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a case control study. *BMC Pediatr.* 2013, 13:217. doi: 10.1186/1471-2431-13-217.
32. Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN, Mahr F, Hillwig-Garcia J, et al. ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in sleep problems. *J Pediatr Psychol.* 2009;34:328-37. doi: 10.1093/jpepsy/jsn083.
33. Accardo JA, Marcus CL, Leonard MB, Shults J, Meltzer LJ, Elia J. Associations between psychiatric comorbidities and sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2012;33:97-105. doi: 10.1097/DBP.0b013e31823f6853.
34. Lee SH, Seo WS, Sung HM, Choi TY, Kim SY, Choi SJ, et al. Effect of methylphenidate on sleep parameters in children with ADHD. *Psychiatry Investig.* 2012; 9: 384-90. doi: 10.4306/pi.2012.9.4.384.
35. Tomás Vila M, Aleu Pérez-Gramunt M, Beseler Soto B, Benac Prefasi M, Pantoja Martínez J, Pitarch Castellano I. Efecto del metilfenidato sobre el sueño. Resultados de un estudio multicéntrico en una población infantil afecta de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *An Pediatr.* 2010; 73: 78–83. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.05.013
36. Cockcroft K, Ashwal J, Bentley A. Sleep and daytime sleepiness in methylphenidate medicated and un-medicated children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Afr J Psychiatry.* 2009; 12: 275-9.
37. Hiscock H, Sciberras E, Mensah F, Gerner B, Efron D, Khan S, et al. Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015; 350: h68. doi: 10.1136/bmj.h68.
38. Bessey M, Richards J, Corkum P. Sleep lab adaptations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and typically developing children. *Sleep Disord.* 2013;2013:698957. doi: 10.1155/2013/698957.
39. Gruber R, Fontil L, Bergmame L, Wiebe ST, Amsel R, Frenette S, et al. Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD. *BMC Psychiatry.* 2012;12:212. doi: 10.1186/1471-244X-12-212.
40. Nigg J. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clin Psychol Rev.* 2013; 33: 215–28.
41. Mendes LR, Fernandes A, Garcia FT. Hábitos e perturbações do sono em crianças em idade escolar. *Ata Pediatr Port.* 2004; 4: 341-7.
42. Prehn-Kristensen A, Munz M, Molzow I, Wilhelm I, Wiesner CD, Baving L. Sleep promotes consolidation of emotional memory in healthy children but not in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *PLoS ONE.* 2013; 8: e65098. doi: 10.1371/journal.pone.0065098.
43. Langber JM, Dvorsky MR, Marshall S, Evans SW. Clinical implications of daytime sleepiness for the academic performance of middle school age adolescents with ADHD. *J Sleep Res.* 2013; 22: 542–8. doi: 10.1111/jsr.12049.
44. Zambrana-Sánchez E, Martínez-Cortés JA, Dehesa-Moreno M, del Río-Carlos Y, Poblano A. Correlation between sleep disorder screening and executive dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013; 71: 896-901. doi: 10.1590/0004-282X20130174.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): Caracterização do Espectro de Manifestações Clínicas e do Padrão de Transmissão Genética

Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): Description of the Spectrum of Clinical Features and the Genetic Pattern of Transmission

Gustavo C. Santo^{1,2*}, Ana Rita Silva², Orlando Galego³, Carolina Fernandes¹, Inês Gomes¹, Rita Machado¹, Inês Correia¹, Miguel Tábuas-Pereira¹, Carla C. Nunes¹, Inês Baldeiras^{2,4}, Maria R. Almeida²

1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

2-Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

3-Serviço de Neurorradiologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

4-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra / Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra Coimbra, Portugal.

Resumo

Introdução: *Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CARASIL) é uma doença rara decorrente de mutações bi-alélicas no gene *HTRA1*. A expressão fenotípica típica inclui o desenvolvimento de doença de pequenos vasos cerebral (DPV) em idade jovem e manifestações sistémicas, como alopecia e espondilose deformante. Contudo, foi recentemente descrita a associação de DPV de início tardio e mutações no mesmo gene em heterozigotia.

Propomo-nos analisar as características clínicas, neuropsicológicas, imagiológicas e genéticas em 3 casos clínicos que conjugam DPV e mutações do gene *HTRA1*.

Métodos: Descrição do fenótipo clínico, avaliação neuropsicológica, dados de imagem e análise genética do gene *HTRA1* em três doentes com DPV pertencentes a famílias aparentemente não relacionadas.

Resultados: São descritos os casos de 3 doentes com CARASIL. Dois deles, do sexo masculino, desenvolveram episódios neurológicos deficitários a partir da terceira década de vida. Nos antecedentes pessoais destacava-se a presença de alopecia e queixas de lombalgia crónica com início na adolescência e a história familiar era pautada pela existência de um elevado número de ascendentes, de origem materna e/ou paterna, com demência e/ou acidente vascular cerebral. O estudo genético revelou, em ambos, uma mutação em homozigotia no gene *HTRA1* (NM_002775.4: c.496C>T; NP_002766.1: p.Arg166Cys). A terceira doente desenvolveu um quadro progressivo de deterioração cognitiva a partir dos 60 anos. No seu passado não estavam presentes os tradicionais fatores de risco vascular, não havia história de dores cervicais ou lombares, nem apresentava alopecia. O estudo genético identificou a mesma mutação em heterozigotia.

Conclusão: Estes casos apoiam o conceito da existência de dois fenótipos distintos resultantes do efeito pleiotrópico desta mutação no gene *HTRA1* em homozigotia ou heterozigotia: início precoce, conjugando doença de pequenos vasos cerebrais e manifestações sistémicas (autossómico recessivo) e início tardio, com expressão clínica confinada aos pequenos vasos cerebrais (autossómico dominante).

Abstract

Introduction: *Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CARASIL) is a very rare disease caused by biallelic muta-

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Original Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, january-march · april-june 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Arteriopatia Cerebral Autossómica Dominante com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia; Leucoencefalopatia/diagnóstico por imagem; Leucoencefalopatia/genética.

Keywords:

Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy; Leukoencephalopathies/ diagnostic imaging; Leukoencephalopathies/ genetics.

*Autor Correspondente/ Corresponding Author:

Gustavo C. Santo
Praceta Prof. Mota Pinto,
3000-075 Coimbra, Portugal
gustavo.mgtato@gmail.com

Recebido / Received: 2019-04-11

Aceite / Accepted: 2019-04-30

tions in the serine protease *HTRA1* gene. It is characterized by early onset small-vessel disease (SVD) leading to progressive neurological deterioration along with early baldness and spondylosis deformans. Nonetheless, emerging heterozygous mutations of *HTRA1* have been described as rare causes of SVD.

We aim to analyze the clinical, neuropsychological, imagiologic and genetic characteristics of 3 clinical cases that present SVD and mutations of *HTRA1* gene.

Methods: Description of the clinical phenotype, neuropsychological evaluation, imaging data and genetic analysis of the *HTRA1* gene of three patients with SVD from three unrelated families.

Results: Here we make an extended description of 3 patients with CARASIL. Case 1 and 2, both male, started with sudden neurological deficits during the third decade of life. Their personal history was unremarkable except for the presence of early baldness and back pain. Both had family history of dementia and/or stroke. The genetic testing disclosed a homozygous *HTRA1* mutation (NM_002775.4: c.496C>T; NP_002766.1: p.Arg166Cys) in both patients. The third patient started with cognitive decline after the age of 60. She had no vascular risk factors, baldness or history of cervical or lumbar pain. The molecular analysis revealed the same *HTRA1* mutation but in heterozygosity.

Conclusion: These cases support the concept that there are two different phenotypes resulting from the pleiotropic effect of the *HTRA1* mutation in homozygous or heterozygous state: younger-onset SVD and systemic manifestations (autosomal recessive) and later age of onset with absence of the typical extraneurological features of CARASIL (autosomal dominant).

Introdução

A doença de pequenos vasos cerebral (DPV) é um grupo heterogéneo de distúrbios que se manifesta habitualmente sob a forma de eventos vasculares cerebrais recorrentes e um compromisso progressivo da cognição, do humor e da marcha. Embora a forma esporádica assuma uma maior prevalência, um número crescente de causas monogénicas, a maioria das quais autossómicas dominantes, têm vindo a ser reconhecidas. *Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CARASIL) é uma doença muito rara resultante de mutações bi-alélicas no gene *HTRA1*, que expressa uma serina-protease.¹ Até ao momento, apenas 14 famílias estão descritas, a maioria de origem asiática, e a expressão fenotípica inclui o desenvolvimento de doença de pequenos vasos cerebral em idade jovem e manifestações sistémicas, como alopecia e espondilose deformante.² Contudo, foi recentemente descrita a associação de DPV de início tardio e mutações no mesmo gene em heterozigotia.³⁻⁶ Propomo-nos apresentar as características clínicas, neuropsicológicas e imagiológicas em 3 doentes de etnia cigana, de famílias aparentemente não relacionadas, que apresentam DPV

e mutações no gene *HTRA1* em homozigotia e heterozigotia.

Métodos

Revisão dos processos clínicos e reavaliação presencial dos doentes com DPV e mutações no gene *HTRA1* seguidos em consulta de risco vascular.

Os estudos de ressonância magnética (RM) encefálica foram realizados no mesmo equipamento (SIEMENS PRISMA, 3 Tesla, com antena de crânio de 32 canais). O protocolo de estudo clínico incluiu aquisição 3D-FLAIR no plano sagital, imagens axiais ponderadas em DP/T2 e T1, e uma sequência sensível aos artefactos de susceptibilidade (SWI em dois doentes e T2* no terceiro).

A análise genética consistiu na amplificação por PCR do exão 2 do gene *HTRA1* seguida de sequenciação directa através de um sequenciador automatizado CEQ 8000 (Beckman Coulter). A presença da mutação em cada caso, foi sempre confirmada por uma amplificação por PCR independente, seguida de sequenciação directa. O efeito patogénico da mutação missense encontrada foi avaliado usando 4 algoritmos, SIFT (<http://sift.jcvi.org>), Polyphen 2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mu-

tation taster (<http://www.mutationtaster.org/>) e CADD (<http://cadd.gs.washington.edu>). Foram ainda consultadas várias bases de dados populacionais: *dbSNP*, *Exome Aggregation Consortium* (ExAC) e Projecto dos 1000 Genomas para determinar a frequência desta mutação.

Para a caracterização neuropsicológica dos casos 1 e 2 foram avaliados os seguintes domínios de desempenho: funcionamento cognitivo global (MoCA, *Montreal Cognitive Assessment*),⁷ memória episódica verbal (FCRST, *Free and Cued Selective Reminding Test*, versão portuguesa Lemos *et al*, 2012), memória de trabalho (Memória de Dígitos, WMS-III; Weschler, 2008; Ordenação de meses, Leitão *et al*, 2011), funcionamento executivo (FAB, *Frontal Assessment Battery*),⁸ iniciativa verbal e linguagem (Fluência Verbal Semântica e Fonémica),⁹ velocidade de processamento (Código, WAIS-III, Weschler 2008), apatia (EA, Escala de Apatia),¹⁰ regulação emocional percebida (EDRE-SF, Escala de Dificuldades de Regulação Emocional), impulsividade percebida (BIS II, Escala de Impulsividade de Barratt; versão portuguesa Cruzet *et al*, 2012) e sintomatologia depressiva e ansiosa (EADH Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão).¹¹

Para a caracterização neuropsicológica do caso 3, os défices de compreensão observados, o facto de se tratar de uma doente analfabeta e ter, à data da avaliação, o diagnóstico estabelecido de demência, apenas permitiu avaliar o seu perfil de funcionamento neuropsicológico recorrendo aos seguintes instrumentos: MMSE (*Mini-Mental State Examination*) para avaliação do funcionamento cognitivo global; TF (Teste das Fotografias), para avaliação da capacidade de linguagem, iniciativa verbal e fluência, memória semântica e memória episódica a curto e longo prazo; EADH.¹¹

Resultados

Caso Clínico 1: Doente do sexo masculino de 34 anos, com o 9º ano de escolaridade e filho de pais consanguíneos. Foi admitido no serviço de urgência por episódio de enxaqueca com aura visual. Nos antecedentes pessoais destacava-se a ocorrência de dois episódios neurológicos deficitários transitórios (hemiparésia direita) cerca de 10 meses antes, e lombalgia persistente. A história familiar era marcada por eventos vasculares cerebrais recorrentes em vários indivíduos de ascendência paterna e no seu irmão mais novo (Fig. 1). No exame neurológico não eram

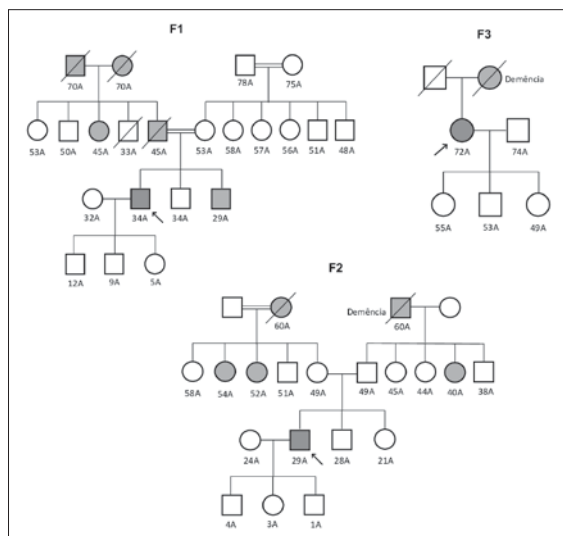


Figura 1. Heredograma das 3 famílias (F1, F2 e F3, relativas aos casos 1, 2 e 3, respetivamente). *

* Quadrado: masculino; círculo: feminino; linha preta diagonal: falecido; símbolo preenchido: AVC prévio presumivelmente associado a DPV; símbolo não preenchido: familiar clinicamente saudável; seta preta: caso-índice.

evidentes sinais deficitários, mas estavam presentes sinais piramidais bilaterais. Ao exame físico apenas se salientava a presença de alopecia de predomínio frontal. Na tomografia computadorizada (TC) cerebral observavam-se múltiplas hipodensidades na substância branca subcortical cerebral e cerebelosa, tendo sido internado para estudo complementar. O estudo analítico alargado, que incluiu o estudo de vasculites e fatores protrombóticos, foi positivo para anticorpos anti-nucleares, anti-SSA60(Ro60) e anti-xANCA (cujo significado patológico permanece incerto). O estudo do líquido cefalorraquídeo (LCR) revelou uma hiperproteíno-ráquia (63 mg/dL) e pleocitose mononuclear (12 células/mm³), com pesquisa de bandas oligoclonais negativa. A ressonância magnética (RM) cerebral (Fig. 2) demonstrava a presença de lesões hiperintensas nas sequências de TR longo envolvendo a substância branca periventricular supratentorial, com confluência lesional precoce, áreas de cavitação e atingimento secundário do corpo caloso. Existiam algumas lesões punctiformes nos núcleos da base e tálamos, e escassas microhemorragias subcorticais e protuberanciais. Destacava-se uma lesão ponto-peduncular arciforme à direita, compatível com *arc-sign* assimétrico. Os lobos temporais mantinham-se poupados, assim como a substância branca subcortical e fibras em U.

O estudo genético revelou a presença da mutação (NM_002775.4: c.496C>T; NP_002766.1: p.Arg166Cys) em homozigotia no gene *HTRA1* (Fig. 3), confirmando o diagnóstico clínico de CARASIL.

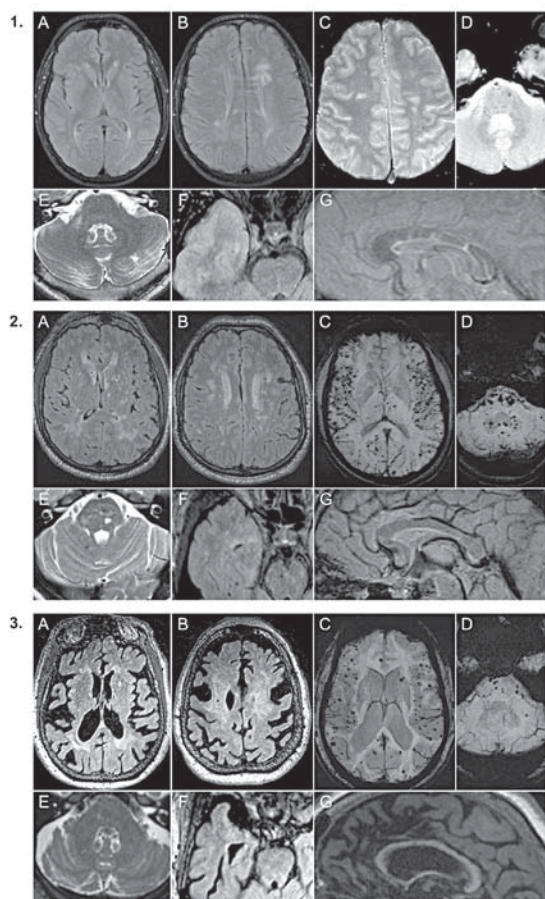


Figura 2. 2.1) Imagens de RM encefálica do caso clínico 1. A, B e F – planos axiais FLAIR; C e D – planos axiais T2*; E – plano axial T2; G – plano sagital FLAIR. 2.2) Imagens de RM cerebral do caso clínico 2. A, B e F – planos axiais FLAIR; C e D – planos axiais SWI; E – plano axial T2; G – plano sagital FLAIR. 2.3) Imagens de RM encefálica do caso clínico 3. A, B e F – planos axiais FLAIR; C e D – planos axiais SWI; E – plano axial T2; G – plano sagital T1.

Notas: 2.1) Assinalam-se lesões de carácter vascular na substância branca, predominantemente em localização periventricular supratentorial, algumas com cavitação (“lacunas”), mas poupando a substância branca subcortical (em particular as fibras em U) e os polos temporais. As lesões periventriculares atingem o corpo caloso. Notam-se também algumas microhemorragias subcorticais e protuberanciais. Destaca-se a lesão ponto-peduncular direita, configurando um arc-sign assimétrico.

2.2) Destacam-se lesões extensas e confluentes em topografia periventricular, muitas com cavitação central. Existem também lesões lacunares núcleo-capsulares bilaterais e no tronco cerebral, bem como algumas lesões subcorticais, mas poupando as fibras em U e os polos temporais. Existem inúmeras microhemorragias subcorticais dispersas pelos hemisférios cerebrais, e também no tronco cerebral, núcleos dentados e tálamos.

2.3) À semelhança do caso clínico 2, identificam-se lesões periventriculares confluentes que poupam as fibras em U e os polos temporais, mas não o tronco cerebral nem os núcleos da base. Também se observam múltiplas microhemorragias dispersas por todo o encefalo, mas com predomínio subcortical cerebral. Esta doente apresenta ainda extensa atrofia cerebral de predomínio cortical, sensivelmente simétrica.

Relativamente ao funcionamento cognitivo global (MoCA), o desempenho do paciente foi considerado normal face a sua idade e escolaridade ($M=23$; $M=26,42 \pm 2,18$), ainda que situando-se 1,5 DP abaixo da média, evidencian-

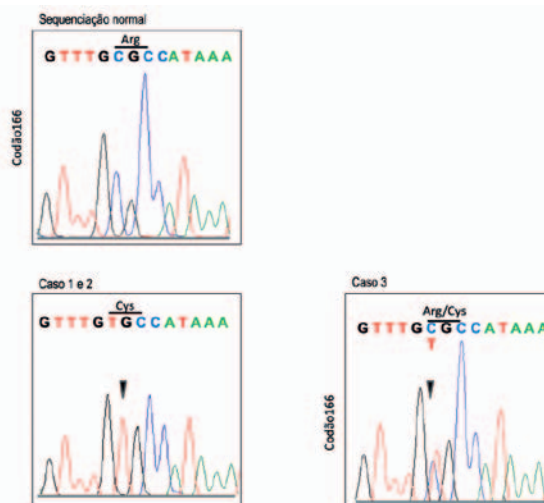


Figura 3. Eletroferograma parcial do exão 2 do gene HTRA1 de um indivíduo normal (Painel de cima) e dos Casos 1 e 2 (Painel em baixo à esquerda), homocigóticos para a mutação NM002775.4: c496C>T e do Caso 3 (Painel em baixo à direita), heterocigótico para a mesma mutação. A seta presente nos Painéis inferiores indica a substituição CGC>TGC no codão 166 do gene HTRA1 que resulta numa substituição da arginina pela cisteína NP002766.1: p.Arg166Cys.

do défices na memória a longo prazo (0/6, evocação diferida). Os mesmos défices mnésicos encontram-se relatados através do seu desempenho na prova específica de memória episódica (FCRST), ainda que circunscritos a défices na aprendizagem (1; $M=3,14$; $DP=1,74$) e percentagem de retenção (71,2%; $M=95,21$, $DP=12,46$), correspondendo a um perfil de deterioração amnésica referente à dificuldade em manter aquisições e beneficiar de pistas. Relativamente aos indicadores de velocidade de processamento, o paciente apresentava uma lentificação ligeira do processamento da informação (código=32; pontuação padronizada (PP)=6). A memória de trabalho encontrava-se comprometida, com um desempenho abaixo do intervalo médio para a memória de dígitos inversa (6, $PP=6$) e para a ordenação de meses (10, $M=14$, $DP=1,5$). Apresentava também um desempenho ligeiramente abaixo do intervalo médio para a fluência verbal fonémica (letra P=10; letra M=4, letra R=3; Total=17; $M=31,6$, $DP=11,1$), e sem défices para a fluência verbal semântica (animais=19; $M=18,3$; $DP=4,1$). Em termos da caracterização no desempenho executivo, apresentou um resultado normal na FAB (17; ponto de corte (PC)=15), apresentando apenas défices no planeamento (0/3, item programação).

Relativamente aos indicadores não cognitivos, o paciente revelou ausência de apatia percebida (11/40; $PC=20$), mas revelou a presença de dificuldades de

regulação emocional (65; PC=50), nomeadamente no que diz respeito às dificuldades de controlar o comportamento impulsivo quando experimenta emoções negativas, o que é corroborado pelo indicador de impulsividade, em que revelava igualmente a presença deste padrão de comportamento ($BIS-II = 88/120$. PC=70) nomeadamente no fator de “não-planeamento” e “autocontrolo”. Na avaliação de sintomas de ansiedade e depressão, o doente cotou fundamentalmente nos itens de avaliação da ansiedade ($EADH=11$, PC=11).

Caso Clínico 2: Doente do sexo masculino de 30 anos, que completou o 9º ano de escolaridade, mas apenas 6 no ensino recorrente (o restante em ensino profissional). Foi acompanhado em consulta de doenças desmielinizantes desde 2012 na sequência de um episódio de diplopia binocular decorrente de uma oftalmoplegia internuclear esquerda. Na história médica prévia destacava-se etilismo moderado, lombalgias intensas e alopecia (Fig. 4) desde a adolescência. Não apresentava queixas compatíveis com enxaqueca. Nos antecedentes familiares salientava-se a presença de consanguinidade nos avós maternos e história de acidente vascular cerebral (AVC) e demência em ascendentes do lado materno e paterno.



Figura 4. A) Alopecia presente no caso 2; B) Tomografia Computadorizada (TC) lombar com alterações plurissegmentares do tipo espondilose deformante e sinais de degenerescência discal em todos os níveis observados.

Naquela altura foi submetido a estudo exaustivo que excluiu a existência de fatores pro-trombóticos e pro-coagulantes. O estudo do LCR revelou a presença de hiperproteínoorraquia (111 mg/dL) e pleocitose mononuclear (9 células/mm³), com ausência de bandas oligoclonais. Foi estabelecido o diagnóstico provisório de esclerose múltipla surto-remissão. Manteve-se assintomático nos anos subsequentes, sob terapêutica imunomoduladora. Na sequência da identificação, em consulta de rotina, de sinais piramidais e de tronco cere-

bral previamente inexistentes (sinal de Barré esquerdo, hiperreflexia, nistagmo na levoversão) efetuou-se nova RM cerebral (Fig. 2) que revelou a presença de lesões hiperintensas nas sequências de TR longo envolvendo a substância branca periventricular supratentorial, com confluência lesional precoce, áreas de cavitação e atingimento secundário do corpo caloso. Existiam algumas lesões punctiformes nos núcleos da base e tálamos, e escassas microhemorragias subcorticais e protuberanciais. Destacava-se uma lesão ponto-peduncular arciforme à direita, compatível com *arc-sign* assimétrico. Os lobos temporais mantinham-se poupados, assim como a substância branca subcortical e fibras em U.

Perante a evolução clínico-imagiológica atípica para doença desmielinizante – sugerindo, por oposição, a presença de uma DPV – optou-se por reequacionar o diagnóstico inicial. O estudo genético solicitado revelou a mutação (NM_002775.4: c.496C>T; NP_002766.1: p.Arg166Cys) em homozigotia no gene *HTRA1*, confirmando o diagnóstico de CARASIL. O estudo imagiológico da coluna lombar mostrou alterações plurissegmentares do tipo espondilose deformante (Fig. 4).

O seu funcionamento cognitivo global (MoCA) encontrava-se 1 DP abaixo da média ($total=24$; $M=26,42 \pm 2,18$), situando-se os seus défices apenas em itens do domínio da atenção (embora a prova de rastreio não tenha sensibilidade suficiente para aferir estes domínios específicos). Embora os défices mnésicos não tenham sido evidentes em termos de rastreio global, o seu desempenho na prova de memória episódica (FCRST), evidenciava défices em todos os scores avaliados, com exceção do total de evocação imediata que apresentava um desempenho limítrofe ($E_{imediate}=35$, PC=35). Revelava, assim, défices na aprendizagem (I ; $M=3,14$; $DP=1,74$), défices significativos na percentagem de retenção (58,6; $M=95,21$, $DP=12,46$) e compromisso da evocação diferida ($IDiferida=9$; PC=12), apresentando um perfil generalizado de défices de memória. A este dado acrescenta-se uma lentificação acentuada do processamento da informação (código=27; PC=4) para a sua idade. Os índices na memória de trabalho foram igualmente deficitários, com um desempenho superior a 2 DP abaixo da média na prova de memória de dígitos inversa ($total=5$, PP=5) e na ordenação de meses ($total=8$, $M=14$; $DP=1,5$). O doente não apresentava défices em termos da iniciativa verbal e linguagem, verificado num desempenho médio na fluência verbal

fonémica (*letra P=11; letra M=7, letra R=7; Total=24; M=31,6, DP=11,1*) e semântica (*animais=15; M=18,3; DP=4,1*). Do ponto de vista do comportamento frontal, observou-se um resultado abaixo do ponto de corte na FAB (*13; PC=15*), apresentando défices marcados no controlo inibitório.

Em relação com os défices frontais acima evidenciados, verificaram-se, quanto aos indicadores comportamentais e emocionais, dificuldades acentuadas na regulação emocional (*EDRE-SF=75; PC=50*) relativamente ao comportamento impulsivo na presença de emoções negativas, e presença de impulsividade marcada (*BIS-11=100/120*), quer nos fatores “motor” e “não motor” (autocontrolo, resistência à frustração, não planeamento). Contudo, o doente não revela a presença de apatia (*9/40; PC=20*), nem de sintomas depressivos ou ansiosos percebidos (*EADH=9, PC=11*)

Caso Clínico 3: Doente de 72 anos, analfabeta, que apresentava um quadro de declínio cognitivo progressivo com cerca de 10 anos de evolução. Durante este período teve um acompanhamento médico irregular. Não obstante, foi possível apurar que terá desenvolvido, 6 anos antes, um quadro súbito de hemiparesia esquerda, da qual terá recuperado, enquadrável numa síndrome lacunar motor direito. Atualmente apenas realiza marcha com apoio de terceira pessoa e apresenta-se funcionalmente dependente na maioria das atividades diárias. Não são reportadas queixas prévias de enxaqueca, dores cervicais ou lombares e a doente não apresentava alopecia. Nos antecedentes pessoais não há registo de

fatores de risco vascular modificáveis mas existe uma história familiar de demência (mãe).

O estudo neuroimagiológico com RM cerebral (Fig. 2) revelou lesões hiperintensas confluentes na substância branca supratentorial periventricular e nos centros semi-ovais, focalmente cavitadas. As fibras em U e os polos temporais estavam poupados, mas observavam-se lacunas nos núcleos da base, tálamos e protuberância, bem como múltiplos espaços perivasculares alargados núcleo-capsulares bilaterais configurando *status cribrosum*. O padrão leucoencefalopático era acompanhado de atrofia cerebral difusa de predomínio cortical e múltiplas microhemorragias encefálicas dispersas, com distribuição preferencialmente subcortical cerebral mas também presentes no tronco cerebral e cerebelo.

Face à ausência de quaisquer fatores de risco vascular que explicassem a exuberância da expressão clínica e imagiológica nesta doente e à eventual presença de história familiar para doença semelhante, optou-se por solicitar o estudo genético. Este revelou a presença da mutação (NM_002775.4: c.496C>T; NP_002766.1: p.Arg166Cys) no gene *HTRA1* em heterozigotia.

O desempenho cognitivo global da doente correspondeu a uma deterioração cognitiva moderada a grave (*MMSE=11, M=24,2, DP=2,14*), com desorientação temporal e espacial e défices atencionais associados a perseveração do discurso. No aprofundamento deste desempenho, verificaram-se dificuldades na nomeação (*3/6 nomeação TF*), comprometimento na iniciativa verbal (fluência verbal no TF: *nomes mulheres=1; nomes ho-*

Tabela 1. Resumo das principais características neuro-imagiológicas dos doentes

Doente	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Idade à realização da RM-CE (anos)	34	29	72
Lesões hiperintensas	Periventriculares	+	++
	Fibras em U e lobos temporais	0	0
	Núcleos da base	+	++
	Tálamos	+	++
	Corpo caloso	+	0
	Protuberância	+	++
	Núcleos dentados	0	+
Cavitações / Lacunas	+	++	+
Status cribrosum	0	+	++
Microhemorragias encefálicas	+	+++	++
Atrofia cerebral	0	0	++
Arc-sign	+/-	0	0

mens=2; M total=18; DP=3,23) e ausência de retenção da informação, sem beneficiar de pistas semânticas (0/6).

A esta deterioração cognitiva acrescentava-se, no domínio não-cognitivo, a presença de sintomatologia depressiva percebida (*EADH*=14, *PC*=11), sem a presença de sintomas depressivos.

A Tabela 1 resume as principais alterações observadas na RM encefálica efetuada nos 2 doentes homocigóticos e na doente heterocigótica para a mutação acima referida.

Discussão

CARASIL foi inicialmente descrito no Japão,¹ tendo o acrónimo sido selado por Bowler e Hachinski,¹² tendo por base um padrão de transmissão autossómico recessivo e as semelhanças clínico-imagiológicas com CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*). A doença resulta de uma mutação bi-alélica no gene *HTRA1* que codifica uma serina-protease cuja função não é totalmente conhecida mas que parece mediar a sinalização celular e a degradação proteica, tendo um papel relevante na integridade vascular, desenvolvimento esquelético e osteogénese.¹³ Esta proteína HtrA parece igualmente inibir a sinalização da família de TGF- β , que são fatores de crescimento multifuncionais que controlam a proliferação, a diferenciação celular e a angiogénese.¹⁴ Os raros estudos necrópsicos revelam um compromisso marcado dos pequenos vasos cerebrais, sob a forma de espessamento da íntima, fragmentação da lâmina elástica interna, perda de células musculares lisas e fibrose da adventícia.¹⁵ Estão ausentes aspetos diferenciadores, como o material granular osmofílico, típico do CADASIL. Contudo, a túnica média parece expressar TGF- β de forma exuberante, sugerindo que a mutação no gene *HTRA1* poderá resultar numa falência em reprimir a sinalização/produção desta citocina.¹⁵

As manifestações clínicas associadas a mutações no gene *HTRA1* em homocigotia distinguem-se pela presença de um fenótipo típico caracterizado por alopecia precoce, herniação discal, espondilose associada a dor lombar crónica e deterioração neurológica progressiva com início cerca da terceira década, em linha com o observado nos casos 1 e 2. Nestes dois doentes, a análise molecular do gene *HTRA1* revelou a presença da mutação c.496 C>T; p.Arg166Cys em homocigotia no exão 2 deste gene, previamente descrita em dois doen-

tes homocigóticos de etnia cigana residentes no Algarve¹⁶. A análise *in silico*, usando 4 algoritmos diferentes, *Polyphen-2*, *SIFT*, *Mutation Taster* e *CADD* sugeriu tratar-se de uma mutação patogénica. Também observámos que esta mutação não está descrita em bases de dados populacionais dbSNP, ExAC e 1000G. A análise molecular do caso 3, revelou a presença desta mesma mutação, mas em heterocigotia. Curiosamente, foram descritos recentemente na Grécia⁵ e em Itália,⁶ casos semelhantes de doentes portadores desta mutação em heterocigotia. Nestes indivíduos, a doença caracteriza-se pelo seu início tardio (manifesta-se habitualmente 20 a 30 anos após a apresentação em homocigóticos) e pela ausência da expressão fenotípica extra-neurológica característica. Esta descrição é concordante com a apresentação clínica do caso 3, uma vez que as manifestações clínicas e imagiológicas são semelhantes às descritas nestes dois estudos. Importa ainda assinalar que uma outra mutação em heterocigotia no mesmo resíduo (c.497G>T, p.Arg166Leu) foi reportada como patogénica em doentes com DPV de início tardio através da demonstração *in vitro* da ausência de atividade desta serina-protease.³

A RM encefálica expôs nos 3 doentes a presença de lesões hiperintensas em TR longo periventriculares confluentes que poupam as fibras em U e os polos temporais (este último em oposição ao observado no CADASIL), mas não o tronco cerebral ou os núcleos da base. Assinala-se o envolvimento pontico e a presença invariável de microhemorragias (embora em quantidade e localização diversa) e cavitações/lacunas. O *status cribrosum*, considerado típico,³ estava presente de forma mais expressiva na doente heterocigótica e ausente no caso 1. De igual modo, o característico *arc sign*,¹⁴ que se presume resultar do envolvimento dos feixes ponto-cerebelosos, apenas foi observado de forma unilateral no caso 1.

Não obstante uma caracterização individual dos casos 1 e 2, podemos agrupar algumas características neuropsicológicas presentes nestes casos de CARASIL alinhadas com o padrão encontrado noutros estudos. O comprometimento mnésico ligeiro, nos dois casos, aparece como estando mais associado ao CARASIL do que ao CADASIL ou outras DPV, pelo menos tendo em conta o seu início mais precoce.¹⁷ A deterioração no desempenho da memória de trabalho é também caracterizadora desta doença, associados a dificuldade na monitorização de respostas, encontrando-se parcialmente

relacionada com o comprometimento frontal, também relativamente presente nestes dois casos. A lentificação do processamento está extensamente documentado na literatura em associação com a DPV, sendo um padrão neuropsicológico comum no CADASIL¹⁸ e também presente nos casos de CARASIL aqui descritos.

Algumas conclusões mais interessantes retiradas da caracterização destes casos referem-se ao padrão clínico de alterações de humor. Nos casos aqui descritos, destaca-se a presença de alterações específicas na regulação emocional, nomeadamente as que dizem respeito à adoção de comportamentos impulsivos, acrescida de sintomatologia ansiosa, resultando em instabilidade emocional marcada. Uma caracterização mais detalhada destes padrões de comportamento emocional é relevante para compreender que tipo de resposta, em termos farmacológicos e de suporte familiar, deve ser fornecida a estes doentes, dada a sobrecarga e incapacidade funcional crescente que estes sintomas, aliados à deterioração cognitiva, representam. A presença de demência no caso 3 comprometeu uma avaliação mais detalhada do perfil cognitivo desta doente. Contudo, a presença de sintomatologia depressiva vem ao encontro da descrição prévia de alterações de humor em doentes com mutação do gene *HTRA-1* em heterozigotia.¹³

Em síntese, o aspeto mais relevante que a descrição destes casos apoia é o aparente papel deletério desta mutação em heterozigotia no gene *HTRA1* por um lado, e a expressão fenotípica distinta da observada em doentes com idêntica mutação em homozigotia.

Conclusão

Parecem existir dois fenótipos distintos associados a diferentes padrões de transmissão genética no gene *HTRA1*: autossómico recessivo (de início precoce, conjugando doença de pequenos vasos cerebrais e manifestações extra-neurológicas) e autossómico dominante (de início tardio, com expressão clínica confinada aos pequenos vasos cerebrais). Assim, o estudo molecular do gene *HTRA1* deve ser considerado no estudo de DPV familiar de início tardio e sem envolvimento sistémico. ■

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.

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.

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).

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

Referências

- Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2014;45:3447-53. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004236
- Fukutake T, Hirayama K. Familial young-adult-onset arteriosclerotic leukoencephalopathy with alopecia and lumbago without arterial hypertension. *Eur Neurol*. 1995;35:69-79.
- Verdura E, Hervé D, Scharrer E, Amador Mdel M, Guyant-Maréchal L, Philippi A, et al. Heterozygous HTRA1 mutations are associated with autosomal dominant cerebral small vessel disease. *Brain*. 2015;138:2347-58. doi:10.1093/brain/awv155
- Di Donato I, Bianchi S, Gallus GN, Cerase A, Taglia I, Pescini F, et al. Heterozygous mutations of HTRA1 gene in patients with familial cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther*. 2017;23:759-65. doi:10.1111/cns.12722
- Bougea A, Velonakis G, Spantideas N, Anagnostou E, Paraskevas G, Kapaki E, et al. The first Greek case of heterozygous cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: An atypical clinic-radiological presentation. *Neuroradiol J*. 2017;30:583-5. doi:10.1177/1971400917700168
- Favaretto S, Margoni M, Salviati L, Pianese L, Manara R, Baracchini C. A new Italian family with HTRA1 mutation associated with autosomal-dominant variant of CARASIL: Are we pointing towards a disease spectrum? *J Neurol Sci*. 2019;396:108-11. doi:10.1016/j.jns.2018.11.008
- Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative study for the Portuguese population. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011;33:989-96. doi:10.1080/13803395.2011.589374
- Lima CF, Meireles LP, Fonseca R, Castro SL, Garrett C. The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with formal measures of executive functioning. *J Neurol*. 2008;255:1756-61. doi:10.1007/s00415-008-0024-6
- Cavaco S, Gonçalves A, Pinto C, Almeida E, Gomes F, Moreira I, et al. Semantic fluency and phonemic fluency: Regression-based norms for the portuguese population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28:262-71. doi:10.1093/arclin/act001
- Caeiro L, Silva T, Ferro JM, Pais-Ribeiro J, Figueira ML. Propriedades Métricas Da Versão Portuguesa Da Escala De Avaliação De Apatia. *Psicol Saúde Doenças*. 2014;13. doi:10.15309/12psd130209
- Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the

- Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Heal Med.* 2007;12:225-37. doi:10.1080/13548500500524088
12. Bowler JV, Hachinski V. Progress in the genetics of cerebrovascular disease: Inherited subcortical arteriopathies. *Stroke.* 1994;25:1696-8. doi:10.1161/01.STR.25.8.1696
 13. Ibrahimi M, Nozaki H, Lee A, Onodera O, Reichwein R, Wicklund M, et al. A CARASIL patient from Americas with novel mutation and atypical features: Case presentation and literature review. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44:135-40. doi:10.1159/000477358
 14. Nozaki H, Sekine Y, Fukutake T, Nishimoto Y, Shimoe Y, Shirata A, et al. Characteristic features and progression of abnormalities on MRI for CARASIL. *Neurology.* 2015;85:459-63. doi:10.1212/wnl.0000000000001803
 15. Ito J, Nozaki H, Toyoshima Y, Abe T, Sato A, Hashidate H, et al. Histopathologic features of an autopsied patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous HTRA1 mutation. *Neuropathology.* 2018;38:428-32. doi:10.1111/neup.12473
 16. Menezes Cordeiro I, Nzwalo H, Sá F, Ferreira RB, Alonso I, Afonso L, et al. Shifting the CARASIL Paradigm. *Stroke.* 2015;46:1110-2. doi:10.1161/strokeaha.114.006735
 17. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, Pasanen P, Pöyhönen M, Myllykangas L, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol.* 2014;24:525-544. doi:10.1111/bpa.12181
 18. André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010;68:287-99. doi:10.1590/S0004-282X2010000200026

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Validation Study of the Toulouse-Piéron Cancellation Test for Portuguese Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease**Estudo de Validação do Teste da Barragem de Toulouse-Piéron numa Amostra de Doentes com Declínio Cognitivo Ligeiro e Doença de Alzheimer**Marisa Lima^{1,4*}, Diana Duro^{1,2,3}, Sandra Freitas^{1,4}, Mário R. Simões^{1,4,5}, Isabel Santana^{2,3}

1-Centro de Investigação em Neuropsicologia e Intervenção Cognitivo Comportamental (CINEICC), Coimbra, Portugal.

2-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal.

3-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), Coimbra, Portugal.

4-PsyAssessmentLab, FPCEUC, Coimbra, Portugal.

5-Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra (FPCEUC), Coimbra, Portugal.

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Original Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, January-March · April-June 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doença de Alzheimer;
Disfunção Cognitiva;
Testes Psicológicos.

Keywords:

Alzheimer Disease;
Cognitive Dysfunction;
Psychological Tests.

***Autor Correspondente/
Corresponding Author:**

Marisa Lima
Centro de Investigação em Neuropsicologia e Intervenção Cognitivo Comportamental
Faculdade de Psicologia e de Ciências de Educação
Universidade de Coimbra
Rua do Colégio Novo
3000-115 Coimbra, Portugal
marisalima5@hotmail.com

Recebido / Received: 2019-01-03

Aceite / Accepted: 2019-05-02

Resumo

Introdução: O teste da Barragem de Toulouse-Piéron (TP) é um instrumento psicométrico clássico que permite avaliar a atenção seletiva e sustentada, assim como a velocidade de processamento, fornecendo dois índices principais: Rendimento de Trabalho (RT) e Índice de Dispersão (ID).

O objetivo do estudo foi a validação do TP para doentes com declínio cognitivo ligeiro e doença de Alzheimer, através da análise das suas propriedades psicométricas e acuidade diagnóstica da prova, permitindo o estabelecimento de pontos de corte.

Métodos: A amostra é constituída por 250 participantes, divididos em: grupo de controlo (GC) (n=100), grupo com declínio cognitivo ligeiro (DCL) (n=100) e grupo com doença de Alzheimer (DA) (n=50). Os grupos clínicos cumprem os respectivos critérios de diagnóstico internacionais estandardizados e o grupo de controlo é constituído por indivíduos cognitivamente saudáveis e inseridos na comunidade. A acuidade diagnóstica do teste foi avaliada através da análise das curvas ROC (*receiver operating characteristics*). Para cada um dos índices foram selecionados os pontos de corte que forneciam o maior valor de Youden, representando uma maximização da sensibilidade e especificidade.

Resultados: O TP revelou boas propriedades psicométricas e a pontuação total nos índices diferiu entre os três grupos ($p < 0,001$: GC<DCL<DA). Foram calculados os valores de sensibilidade para o grupo DCL: 53% (TP-RT) e 48% (TP-ID). Em termos de especificidade, os resultados obtidos foram: 85% (TP-RT), e 83% (TP-ID), resultando numa acuidade diagnóstica de, respectivamente, 69% (TP-RT) e 65% (TP-ID). Os mesmos índices foram calculados para o grupo DA: sensibilidade 93% (TP-RT) e 93% (TP-ID), e especificidade: 95% (TP-RT) e 82% (TP-ID). O teste revelou excelente acuidade diagnóstica para doentes com DA: 94% (TP-RT) e 88% (TP-ID). Foram então estabelecidos os pontos de corte para DA: TP-RT: < 49 pontos (AUC= 0,981) e TP-ID: > 26 pontos (AUC= 0,921).

Conclusão: Os resultados confirmam a capacidade do TP para identificar a presença de défices cognitivos em doentes com DA, apresentando uma fraca sensibilidade para o grupo DCL, numa amostra Portuguesa. Os pontos de corte são de grande utilidade quer na prática clínica quer investigacional.

Abstract

Introduction: The Toulouse-Piéron Cancellation Test (TP) is a classic psychometric instrument for the assessment of selective, sustained attention and processing speed,

providing two main outcomes: Work Efficiency (WE) and Dispersion Index (DI).

Our objective was to validate the TP for patients with mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) through an analysis of its psychometric properties, of its classification diagnostic accuracy and the proposal of optimal cut-off points.

Methodology: Study sample included 250 participants, divided into a control group (CG) (n=100), a mild cognitive impairment (MCI) group (n=100), and an Alzheimer's disease (AD) group (n=50). The clinical groups fulfilled standard international diagnostic criteria. Controls were community-dwelling subjects without neurological or psychiatric pathologies. The diagnostic accuracy of the TP was evaluated by the receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. The optimal cut-off points for each index of TP that generated the highest Youden value were selected, with higher values meaning the maximization of both sensitivity and specificity.

Results: The TP revealed good psychometric indicators, and the total scores significantly differ between the three groups ($p < 0.001$: Control < MCI < AD). For the mild cognitive impairment group, the values of sensitivity were 53% (TP-WE) and 48% (TP-DI). Regarding specificity, the values were 85% (TP-WE) and 83% (TP-DI) and the diagnostic accuracy was, respectively, 69% (TP-WE) and 65% (TP-DI). Concerning Alzheimer's disease patients, the values of sensitivity were 93% (TP-WE; TP-DI) and of specificity were 95% (TP-WE) and 82% (TP-DI). The TP revealed high diagnostic accuracy for the Alzheimer's disease group, respectively, 94% (TP-WE) and 88% (TP-DI). The optimal cut-off points for Alzheimer's disease group were then established: TP-WE: < 49 points (AUC= 0.981) and TP-DI: > 26 points (AUC= 0.921).

Conclusion: Our findings confirmed the capacity of the TP to identify cognitive impairment in Alzheimer's disease patients, with poor sensitivity for MCI patients, in a Portuguese population. The cut-off points will be useful in clinical and research contexts.

Introduction

The impact of dementia on worldwide public health and its underlying economic costs is one of the major challenges for the following years.¹ The increase of life expectancy and reduced birth-rate has brought about relevant demographic changes in the last decades, leading to a worrying trend to a worldwide aged population. At the same time, age represents a main risk factor for cognitive impairment and dementia, particularly Alzheimer's disease (AD).^{2,3} This form of dementia is responsible for at least 60% of all cases,⁴ affecting 5% - 7% of people over the age of sixty.⁵

Attentional deficits are responsible for difficulties in information processing at various levels and may explain possible functional losses in both normal aging and dementia.^{6,7} The cognitive profile of early-stage AD is mainly characterized by a deterioration of episodic memory eventually with a decline of other functions such as attention. Similar to AD, the evaluation of atten-

tion is fundamental in prodromal or pre-dementia states of dementias globally designed for mild cognitive impairment (MCI) as it may be responsible for variations in performance and constraints to an effective assessment of other cognitive functions.⁸

The Toulouse-Piéron Cancellation Test (TP)⁹ was first developed in 1904 by Édouard Toulouse and is the most known and used psychometric test for the assessment of perceptive and attentional abilities. In Portugal,¹⁰ the TP is also the third most used neuropsychological test after the Rey Complex Figure Test^{11,12} and the D2 Test of Attention (D2).¹³ This popularity is explained because it allows the assessment of two main attentional domains that are frequently impaired in ageing and dementia: sustained and selective attention. Additionally, a recent study comparing AD patients to cognitively healthy subjects, revealed that impairment in attentional measures comprises lower performances in divided, sustained and selective attention tasks and also in processing speed,

mechanisms which are not explained by age or educational level.¹⁴ These findings support the utility of a complex attention tool such as the TP for the evaluation of MCI and AD patients, since it is a psychometric instrument that encompasses not only perception and attentional control but also, visual search, working memory skills, psychomotor abilities, switching, and cognitive flexibility.

We present a validation study of the TP for MCI and mild AD patients. More specifically, we conducted an exploratory analysis of its psychometric properties, considering the cognitive performance of the study groups and set up its diagnostic accuracy based on optimal cut-off points.

Methodology

Participants and procedures

We used a convenience sample composed by 250 participants (aged ≥ 45 years) distributed between three groups: (I) MCI group with 100 patients; (II) AD group with 50 patients; and (III) Control Group (CG) with 100 cognitively healthy adults. MCI and AD patients were recruited at the Memory Clinic of the Neurology Department of a central hospital. All patients underwent a cognitive screening with the Mini-Mental State Examination (MMSE)^{15,16} and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)^{17,18} as well as a comprehensive neuropsychological assessment with the *Bateria de Lisboa para Avaliação da Demência* (BLAD).¹⁶ A medical exam was conducted by a neurologist and routine complementary diagnostic exams were performed: laboratory analysis, Apolipoprotein E (ApoE) genotyping and structural and functional imaging exams, namely computed tomography - CT-scan or magnetic resonance imaging (MRI) and SPECT (*single photon emission computed tomography*). Most of these patients were further investigated with PiB-PET (Pittsburgh compound B-positron emission tomography), and/or cerebrospinal fluid analysis, allowing an AD diagnosis supported by biomarkers. A final diagnosis was established by a multidisciplinary team following international criteria for MCI^{19,20} and probable AD (NINCDS-ADRDA criteria).²¹ Considering AD, we selected patients, in mild dementia stages (MMSE ≥ 18). For MCI we only included amnesic-MCI type (a-MCI), classified as single-domain or multi-domain-MCI.

The CG was composed by cognitively healthy community-dwelling subjects. For the initial selection of

participants the defined inclusion and exclusion criteria included: a) Portuguese as native language and having had at least one year of formal education; b) normal scores according to the normative values defined for the Portuguese population on the MMSE^{29,30} and MoCA^{31,32}; c) preserved independence and functionality on activities of daily living; d) no medication intake that could interfere with normal cognitive functioning; e) absence of neurological or psychiatric disorders; f) no significant motor, visual or auditory deficits with a possible negative influence in cognitive performance; g) no present or past history of alcoholism or drug abuse. The exclusion criteria included: illiteracy; functional deficits with a recognized influence in daily living autonomy; and clinically significant depressive symptomatology (determined by a GDS-30 score ≥ 11 points).

All subjects participated voluntarily and gave their informed written consent for the study, following the tenets of the Declaration of Helsinki, after clarification of the nature and possible implications of the study. For AD patients a written consent by the caregiver was also obtained.

Study materials

The evaluation procedure was implemented individually within a one-hour session through an established fixed order. For this particular study we developed a short protocol composed by the MMSE and MoCA (two measures of cognitive screening), followed by the TP, the Trail Making Test (TMT A/B)²² (a double-task test that provides information about attention, visual search, eye-hand coordination, processing speed, sequencing capability and cognitive flexibility – Part A, and also evaluates executive functions – Part B), the Geriatric Depression Scale (GDS-30)²³⁻²⁵ (a straightforward screening measure for depression symptomatology in elderly populations), and the Subjective Memory Complaints scale (SMC)²⁶⁻²⁸ (a scale that aims to characterize memory complaints with multiple levels of response, according with the complains severity). Additionally, in the control group we also performed the D2 Attention Test (D2), in order to further explore the convergent validity with the TP. The D2 is a timed cancellation test that allows the assessment of selective attention, processing speed, rule compliance and quality of performance, through two of its indexes: E% (percentage of errors), a variable that measures the qualitative aspect of the sub-

ject's performance; TN-E (total performance) which is a measure of the quantity of work completed after a single correction for errors and omissions.

The TP⁹ is a timed paper-and-pencil cancellation test that assesses sustained and selective attention, processing speed, visuo-perceptive and inhibition abilities and also demands high concentration levels and fatigue resistance. Its administration can be done individually or in group and takes exactly 10 minutes. The test consists of a blank sheet of paper with twenty-five lines and forty small squares per line. The squares are distinguished from each other by the orientation of the rows on the outer surface: in each square the stroke is oriented in eight possible directions, similarly to the wind rose. The subject is required to mark the three models proposed in the header. For each line the evaluator must register the total number of hits (H), i.e., the number of items correctly selected by the subject, errors (E), i.e., the number of items wrongly selected (false positives), and omissions (O), i.e., the number of correctly items that the subject had not selected (false negatives). The TP yet presents two main outcomes: the first one is Work Efficiency (WE),³³ which sets up a measure of both the attentional and perceptual abilities of the subject with a maximum score of 375 points calculated by the following formula [$WE = H - (E + O)$]; the second outcome is the Dispersion Index (DI),³³ corresponding to the percentage of failures committed by the subject during the test, calculated by [$DI = (E + O) / H * 100$]. This index allows a higher characterization of the result obtained on WE, namely if it is mainly influenced by a pattern of global response slowing or selection mistakes - impulsivity (errors) or distractibility (omissions).

Statistical analysis

Statistical analyses were developed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 22.0 for Windows.³⁴ Descriptive statistics were used for sample's characterization followed by independent-samples t-test for group comparisons. The influence of sociodemographic characteristics, as age and education level, in TP scores was addressed with multiple linear regression (MLR) analysis (Enter method). To assess test-retest reliability we calculated the correlations between the scores at baseline and at follow-up six months later (only for the CG). The convergent validity was determined using Pearson correlation coefficients between the TP

(WE and DI) and the MMSE, MoCA, TMT-A/B, and D2. The group differences were examined using two-sample t-test and analysis of variance (ANOVA). Estimates of effect size were also calculated through analysis of eta squared (η^2).³⁵ The diagnostic accuracy of the TP (WE and DI) for the prediction of the clinical diagnosis of MCI and AD was evaluated by the receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. The optimal cut-off points for each index of TP that generated the highest Youden value were selected, with higher values meaning the maximization of both sensitivity and specificity. For the analysis of the predictive values of these indexes we calculated, for each of the cut-off points, the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and classification accuracy. The comparative analysis between the AUC values was performed through the statistical software MedCalc for Windows, version 18.³⁶

Results

Sample characterization

The characteristics of the total study sample as well as for each group are presented in Table 1. We present data on the sample size, age, education level, gender, MMSE score, MoCA score, TMT A/B scores, GDS scores and SMC scores. There were no statistically significant differences between the three groups on mean age (65.23 ± 11.19 , ranging from 45 to 83 years) and mean educational level (7.85 ± 4.48 , ranging from 3 to 18 years). According to *Post-hoc* test analysis, we obtained the same pattern for each comparison (mean age: control = MCI = AD; mean education level: control = MCI = AD). As expected, we found statistically significant differences between the groups on cognitive performance on the MMSE, MoCA, TMT-A, TMT-B, GDS-30 and SMC. *Post-hoc* test analysis confirmed that the control group had a better cognitive performance than both clinical groups in all measures except for TMT-A, between CG and MCI. Besides, the MCI group revealed higher performance levels than the AD group in all described instruments.

In order to characterize the influence of age, education and gender in the results of TP, we correlated these variables with the work efficiency and dispersion index total scores. There were no statistically significant correlations between TP indexes and gender. We found that age was significantly negatively correlated with the total

Table 1. Sociodemographic and cognitive characterization of the study sample.

	CG	MCI	AD	
n	100	100	50	Differences between groups
Education	6.70±4.33	6.97±4.35	6.30±4.33	$F_{(1,249)} = .058; p=.944$
Age	71.28±9.53	71.40±9.29	71.83±9.97	$F_{(1,249)} = .271; p=.763$
Gender	54 (54.0)	58 (58.0)	29 (58.0)	$F_{(1,249)} = .201; p=.796$
MMSE score	28.89±1.41	28.08±1.54	22.37±3.17	$F_{(2,249)} = 92.936, p<.01$
MoCA score	25.40±3.27	20.00±3.51	11.54±4.23	$F_{(2,249)} = 92.086, p<.01$
GDS score	2.67±2.88	11.13±6.61	6.69±4.77	$F_{(2,235)} = 49.005, p<.01$
SMC score	5.00±5.93	8.17±4.27	6.46±4.17	$F_{(2,235)} = 21.880, p<.01$
TMT A score	80.21±34.80	89.22±37.99	165.44±90.18	$F_{(2,228)} = 20.06, p<.01$
TMT B score	210.50±118.91	233.28±98.92	364.82±204.02	$F_{(2,201)} = 6.14, p<.01$
D2 (TN-E) score	103.70±67.91	-	-	-
D2 (E%) score	30.87±41.54	-	-	-

Notes: Gender is presented by female's n and its respective percentage (%). The others variables are presented as means ± standard deviation. CG = control group; MCI = mild cognitive impairment; AD = Alzheimer's disease; MMSE = Mini Mental State Examination; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; GDS = Geriatric Depression Scale; SMC = subjective memory complains; TMT A = Trail Making Test A; TMT B = Trail Making Test B; D2 = D2 Test of Attention.

scores on TP-WE ($r=-0.508, p < 0.01$) and significantly positively correlated with TP-DI ($r=0.232, p < 0.01$). Regarding educational level we observed that there was a significant positive correlation with TP-WE ($r=0.554, p < 0.01$) and a significant negative correlation was found with TP-DI ($r=-0.306, p < 0.01$). Furthermore, we performed a MLR analysis (enter method) to analyse the influence of these two variables in TP results (Table 2). The results presented on Table 2 showed that both age and education are significant contributors to the prediction of the TP. To this model, the adjusted R^2 value was 0.436, which means that 43.6% of the variance on the TP-WE was explained by these two sociodemographic variables. The same was observed for TP-DI, with an adjusted R^2 value of 0.114 (11.4%).

Table 2. MLR analysis for age and educational level.

Variable	B	SEB	β
TP-WE₁			
Age	-3.445	.350	-.508
Education	26.688	4.223	.554
TP-DI₂			
Age	1.142	.287	.232
Education	-18.704	3.506	-.306
${}^1R^2=.436, F_{(2,249)}=103.670, p<.01;$ ${}^2R^2=.114, F_{(2,249)}=17.641, p<.01;$			

WE = work efficiency; DI = dispersion index; SEB = standard error of B.

Psychometric properties

The convergent validity was determined through

Pearson correlations between the TP and the MMSE, MoCA, TMT, and D2 (this one specifically in CG group). We observed significant negative correlations between the total scores of the TP-DI and the MMSE ($r=-0.617; p < 0.01$) and the MoCA ($r=-0.620, p < 0.01$) and conversely positive correlations between TP-WE and the MMSE ($r= 0.868; p < 0.01$) and the MoCA ($r=0.891; p < 0.01$), once that the more errors and omissions subjects commit, the worst will be the scores obtained on the cognitive screening measures. The results also showed significant negative correlations between the total scores of the TP-WE and the TMT-A ($r=-0.565, p < 0.01$) and B ($r=-0.524, p < 0.01$). Positive significant correlations were found between the total scores of TP-DI and the TMT-A ($r=0.486, p < 0.01$) and B ($r=0.422, p < 0.01$). These results show that the higher the work efficiency on TP, the less time subjects take to complete both TMT A and B. Regarding D2 test, we observed significant positive correlations between D2 (TN-E) and the TP-WE ($r= 0.959, p < 0.01$) and significant negative correlations between the D2 (TN-E) and TP-DI ($r=-0.920, p < 0.01$). These results were expected since D2 (TN-E) and TP-WE are both indicative of the quantity of subjects' work and TP-DI is a measure of inattention what explains its negative correlations with D2 (TN-E).

Test-retest reliability was performed for a convenience sub-sample of the control group ($n=30$) and both the assessments were performed by the same evaluator. The follow-up period was fixed in six months according with the methodologies used in other studies for MCI

and AD patients.³⁷ The reliability was measured through Pearson's correlation coefficient between the baseline and the follow-up data and the obtained values were $r=0.877$ (TP-DI) and $r=0.903$ (TP-WE), all $p < 0.01$. These results indicate a good test-retest reliability.³⁸

Group differences

We conducted an ANOVA in order to analyse differences between groups on TP indexes as well as the respective effect sizes (η^2). There were statistically significant differences in TP main indexes concerning the three groups: $F_{(2, 247)} = 54.696$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.282$ (TP-WE); $F_{(2, 247)} = 55.883$, $p < 0.01$, $\eta^2 = 0.287$ (TP-DI). In Table 3 we present in detail TP performances for all groups and for all the five indexes. According to *post-hoc* analysis, the control group obtained the higher total scores and the AD group obtained the lowest total scores.

Cut-off points

The accuracy of the test depends on how well the test distinguishes the population being tested into those with and without the disease. It is measured by the area under the receiver operating curve (ROC) curve. An area of 1 represents a perfect test and an area of 0.5 represents a worthless test. ROC curve analysis was calculated to evaluate the diagnostic accuracy of the TP to distinguish MCI and AD patients from healthy older adults. Graphic representations of the ROC curves are delivered in Figs. 1 and 2. The AUCs for MCI in the two main indexes of TP were for TP-WE 0.739 [95% confidence interval (CI) = 0.631-0.847] and for TP-DI 0.629 [95% CI = 0.506-0.753]. For AD, the AUCs were 0.981 [95% CI = 0.960-1.000] for TP-WE and 0.921 [95% CI = 0.861-0.980] for TP-DI. So, the obtained values showed that there was a fair diagnostic accuracy for the MCI group and a good-excellent diagnostic accuracy for AD patients.

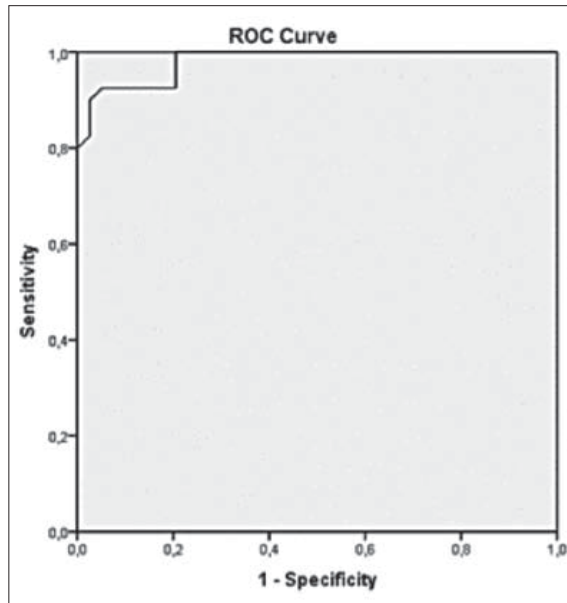


Figure 1. ROC curve analysis of the TP-WE to detect AD.

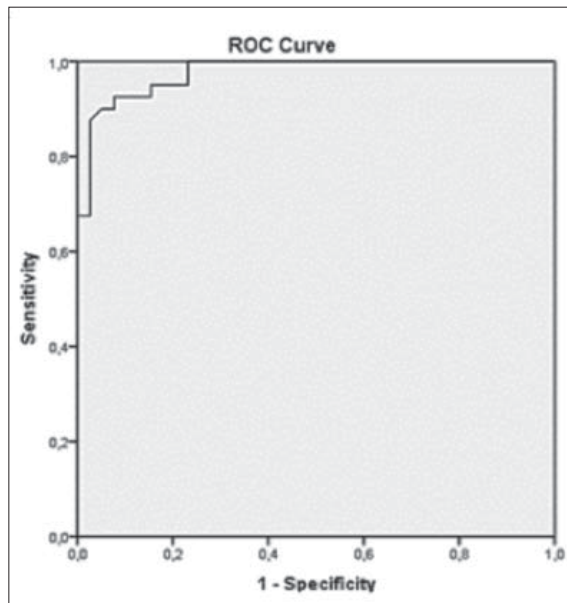


Figure 2. ROC curve analysis of the TP-DI to detect AD.

Table 3. Cognitive characterization of the groups on TP.

	CG	MCI	AD	Diferences between groups
n	100	100	50	
WE	124.48±55.50	79.50±43.14	-3.55±64.06	$F_{(2, 247)} = 54.696$, $p < .01$, $\eta^2 = .282$
DI	19.20±16.16	27.32±21.37	113.91±106.04	$F_{(2, 247)} = 55.883$, $p < .01$, $\eta^2 = .287$
H	163.64±74.95	102.13±39.94	53.05±23.60	$F_{(2, 247)} = 51.957$, $p < .01$, $\eta^2 = .398$
E	0	1.70±3.92	9.35±14.91	$F_{(2, 247)} = 14.971$, $p < .01$, $\eta^2 = .160$
O	19.94±16.58	21.88±14.75	48.08±66.00	$F_{(2, 247)} = 5.017$, $p = .008$, $\eta^2 = .06$

Notes: The scores are presented as means ± standard deviation. WE = work efficiency; DI = dispersion index; TR = total result; H = hits; E = errors; O = omissions.

Table 4. Diagnostic classification accuracy of the TP.

	TP	Cut-off	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Classification Accuracy
MCI	WE	<73	0.739	53	85	78	64	69
	DI	>27	0.629	48	83	73	61	65
AD	WE	<49	0.981	93	95	95	93	94
	DI	>26	0.921	93	82	84	92	88

AUC = area under the curve; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; TP = Toulouse-Piéron; WE = work efficiency; DI = dispersion index; TR = total result; H = hits; E = errors; O = omission. Note: Values of sensitivity, specificity, PPV, NPV, and classification accuracy were expressed in percentage. Cut-off points indicate the minimum score required for presence of signal.

The optimal cut-off points for maximum accuracy and the respective values of sensitivity, specificity, PPV, NPV, and classification accuracy for both MCI and AD were further calculated (Table 3), with the ideal value regarding a perfect test being one (100%), and the worst possible value being zero.

Discussion

Several studies developed in our country with different neuropsychological instruments revealed the critical influence of sociodemographic variables on performance, influencing normative and validation data.^{10,13,29,31} Like those studies our results confirm that the significant sociodemographic variables are age and education. Considering the TP indexes, MLR analysis showed that educational level was the most significant predictor of the TP results which is congruent with other studies for the Portuguese population.^{29,31} Similarly, the model encompassing both age and education explained 43.6% of the variance of results in TP-WE and 11.4% in TP-DI.

In order to validate the TP as a measure of sustained and selective attention we explored its psychometric properties. This is essential to guarantee that the results are adequate to the focus of the evaluation and to ensure that the test provides adequate values of diagnostic accuracy allowing its optimal use in comprehensive neuropsychological assessment protocols. As so, we explored both convergent validity and test-retest reliability. Regarding convergent validity, we obtained statistically significant correlations between TP indexes and both MMSE and MoCA total scores, as well as with TMT-A/B and D2 scores, which are more specific instruments for the assessment of attentional abilities. These results show a convergent validity for both modalities of evaluation in dementia.³⁵ We also explored TP's test-retest reliability. We reevaluated 30 subjects of the control group six months after the baseline assessment and con-

cluded that their performances remained stable across the time. This was shown by the high Pearson correlation values ($r > 0.80$) obtained when the two evaluations were compared.³⁸ This property is of extreme importance once it shows that TP performances remain stable over assessments in controls, being therefore appropriate for use in longitudinal research to identify pathological decline in dementia.

We further explored differences between groups, as well as the optimal cut-off points for maximum accuracy.

The analysis of group differences suggested that TP was able to distinguish between clinical and control groups, as well as between the clinical conditions targeted in this study. Furthermore, we observed statistically significant differences between the performances of the three groups in each one of the five indexes of TP, which reinforces its discriminative power. The results showed the projected tendency to obtain worse performances in AD group in comparison with both MCI and controls. These findings were congruent with previous studies concerning the assessment of attention in early AD and showed that after an early amnesic stage, attention is one of the first non-memory domains to become impaired, even before the emergence of deficits in language and visuospatial skills.^{2,14} More specifically, we found that all three groups committed omission mistakes, possibly due to a pattern of distractibility but that the presence of errors was only verified in the AD group and in a-MCI-multidomain patients who have the lowest scores in cognitive screening measures. This pattern of impulsivity is congruent with what was previously described in these patients which typically reveal attentional and oculomotor abnormalities that can have a negative impact on visual processing and associated cognitive functions.³⁹ Through an overall performance analysis concerning the three groups, we observed that AD patients seem to have severe difficulties to under-

stand task instructions and are not able to memorize the models proposed in the header. These features lead to a high slow response pattern and also a very low speed of attentional switching, culminating in very low work efficiency scores. This was also demonstrated in previous studies,^{40,41} showing that early AD patients have significant deficits in sustained attention and visuo-perceptive skills which may affect performances on global cognitive testing and therefore should be taken into account during clinical assessments. This impulsivity pattern was verified not only when patients committed errors but also while they were completing the test itself. They seem to be very confused regarding what they have to do and frequently start to mark all the squares repeatedly. This can also explain the weak performances in WE index as well as higher levels in the dispersion index. The overall performance of AD patients in TP is also congruent with an impairment of inhibitory control and processing speed abilities, that was also observed in TMT A/B scores and illustrated by the high Pearson correlation values obtained when correlating both the instruments, providing a mark of working memory and attentional dysfunction in AD.⁴²

As far as we know, there is no international study encompassing both AD patients and the TP, making cultural or geographical comparisons unfeasible. Regarding other attentional tests, it was recently found that the direct assessment of attention through different tasks can help to identify AD patients at a prodromal stage, showing that, there is a gradual impairment in tests of working memory and attentional control in both multi-domain MCI and AD, as above-mentioned.⁸ It was also found that MCI patients may present deficits related with response inhibition, switching and cognitive flexibility skills, confirming the presence, in some cases, of deficits in attention and executive functions besides memory,⁴³ which is congruent with the results we found in some of the a-MCI-multidomain patients.

One of the main focus of our study was to explore the diagnostic accuracy of the TP in the spectrum of AD. As expected, the analysis of the diagnostic validity of the TP suggests a higher discriminative potential of the TP indexes for AD than for MCI patients. Effectively, for the optimal cut-off points established, the respective AUC and diagnostic parameters were higher for AD patients. Regarding the capacity of the test to distinguish between controls and MCI's, the two main indexes showed a fair

sensitivity and, consequently, a not-so-good classification accuracy (percentage of correct predictions). On the other hand, for AD patients we observed high sensitivity and specificity values, leading to an excellent diagnostic accuracy. So, for the MCI group, the observed sensitivity and classification accuracy should be viewed as an indicator of high likelihood to have false-negative cases and the obtained cut-off points should be used carefully. At the same time, better effect sizes were observed for AD (TP-WE: $\eta^2 = 0.54$; TP-DI: $\eta^2 = 0.29$), when compared to MCI patients (TP-WE: $\eta^2 = 0.17$; TP-DI: $\eta^2 = 0.05$), corroborating the more suitable use of this neuropsychological instrument for evaluating attentional processes during disease progression. As so, results offer strong evidence that TP is an excellent and reliable psychometric tool to distinguish between cognitively healthy adults and AD patients.

The main limitation of our study was the exclusion of illiterate subjects, which represent 5% of all Portuguese population and correspond to 25.7% of the population over 65 years old.⁴⁴ However, it has been extensively described that the educational level has a strong influence on cognitive performance, especially in complex tests like the TP, leading to floor effects.⁴⁵ Furthermore, we only included the amnesic subtype of MCI (single and multi-domain) patients so the generalization of the results for other types of MCI should be done carefully.

Besides these boundaries, this study has an important set of strengths: (1) we believe that its added value is the rigorous and meticulous methodology used; (2) it included homogeneous clinical groups (including an MCI group that allows to afford the knowledge about the discriminant ability of the TP within the spectrum of AD); (3) equivalent sample-sizes reducing the probability of occurrence of biases in statistical analysis; and (4) the overall matching between the three groups regarding age and education (the most significant sociodemographic variables influencing test results).

Looking forward, we intend to continue focused on TP's psychometric properties, increasing the number of subjects in test-retest reliability and further exploring interrater reliability. Additional directions for future research include studies regarding sub-classification according to the MCI-cognitive profile, namely distinguishing between amnesic single-domain and multidomain MCI, since the last one seems to presents a higher risk of future conversion to AD.^{46,47} Similarly, it is important

to investigate other forms of dementia namely Dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia, or vascular dementia where attentional deficits are a key feature explicitly considered in clinical criteria.

Conclusion

In conclusion, the novelty of our results for the Portuguese population highlights the excellent diagnostic accuracy of the TP indexes for dementia, specifically its excellent discriminative power for AD. However, it is relevant to mention the need for a careful use of the TP with MCI patients, once it revealed a fair sensitivity and classification accuracy corroborating the fact that the TP should not be used as a single neuropsychological assessment instrument for the screening of cognitive decline. ■

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.

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.

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).

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

References

- Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V, Carvalho A. Epidemiologia da demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da prevalência e dos encargos financeiros com a medicação. *Act Med Port.* 2015, 28: 182-8. doi: 10.20344/amp.6025
- Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther.* 2016, 8.1: 1-13. doi: 10.1186/s13195-016-0188-8
- Wortmann M. Dementia: a global health priority-highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther.* 2012, 4.5: 40.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MB, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2000, 54.5: S4.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9:63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S. Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int.* 2015;2015:748212. doi: 10.1155/2015/748212
- Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA Neurol.* 2014; 312: 2551-2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806
- Sharma S, Kaur S, Tripathi M, Talwar A, Sharma R. differential deficits in attention, working and semantic memory discriminates between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2017; 61: 348-356.
- Amaral JR. O teste da barragem de Toulouse e Piéron: Elementos de aferição para a população portuguesa. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1967.
- Almeida LS, Simões MR, Almiro P, Santos MJ. Práticas de avaliação psicológica em Portugal: Resultados gerais de inquérito realizado sobre a utilização de testes e outros instrumentos. Paper presented at: 10º congresso AIDAP/AL-DEP: Diagnóstico e avaliação psicológica; September, 2018; Coimbra, Portugal.
- Rey A. Manuel: Test de Copie d'une Figure Complexe. Paris: Centre de Psychologie Appliquée; 1959.
- Espírito-Santo H, Lemos L, Ventura L, Moitinho S, Pinto AL, Rodrigues F et al. Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth. In: Mário R. Simões, Isabel Santana, & Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (GEECD) (Coords.), Escalas e Testes na Demência. 3ª ed. Lisboa: Novartis; 2015.
- Brickenkamp R. Teste de Atenção D2: Manual técnico (adaptação portuguesa: Carla Ferreira e António M. Rocha). Lisboa: Cegoc; 2007.
- Kaiser A, Kuhlmann BG, Bosnjak M. A meta-analysis of inhibitory-control deficits in patients diagnosed with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology.* 2018, 18: 615-33. doi: doi.org/10.1037/neu0000460
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975, 12: 189-98.
- Guerreiro M. Contributo da neuropsicologia para o estudo das demências. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Nasreddine Z, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Simões MR, Freitas S, Santana I, Firmino H, Martins C, Nasreddine Z, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Coimbra: Serviço de Avaliação Psicológica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra; 2008.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56: 303-8. doi: 10.1001/archneur.56.3.303.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas C, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- Cavaco S, Gonçalves A, Pinto C, Almeida E, Gomes F, Moreira I, et al. Trail Making Test: Regression-based Norms for the Portuguese Population. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013; 28: 189-98. doi:10.1093/archclin/acs115.

23. Yesavage J A, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983; 17: 37-49. doi: 10.1016/0022-3956(82)90033-4.
24. Simões, MR, Prieto G, Pinho, MS, Sobral M, Firmino H, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência. Geriatric Depression Scale (GDS-30). Coimbra: Laboratório de Avaliação Psicológica e Psicometria, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra; 2013.
25. Simões MR, Sousa LB, Pinho MS, Vilar M, Prieto G, Firmino H. Escala de Depressão Geriátrica (GDS). In: Gonçalves MM, Simões MR, Almeida LS, coordenadores. *Psicologia Clínica e da Saúde: Instrumentos de Avaliação.* Lisboa: Pactor; 2017; p. 219-33.
26. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology.* 1996; 46: 121-5.
27. Ginó S, Guerreiro M, Garcia C. Escalas de Queixas de Memória (SMC). In: Mendonça A, Guerreiro M, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência, editores. *Escalas e Testes na Demência.* 2ª ed. Lisboa: Novartis; 2008. p. 117-20.
28. Ginó S, Mendes T, Mendonça A, Guerreiro M. Escala de Queixas Subjectivas de Memória (QSM). In: Simões MR, Santana I, Grupo de Estudo de Envelhecimento Cerebral e Demência, editores. *Escalas e Testes na Demência.* 3ª ed. Porto Salvo: Novartis; 2015. p. 44-9.
29. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Mini Mental State Examination (MMSE): Normative study for the Portuguese population in a community stratified sample. *Appl Neuropsychol: Adults.* 2014; 22: 311-9. doi: 10.1080/23279095.2014.926455.
30. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Mini Mental State Examination (MMSE). In: Simões MR, Santana I, Grupo de Estudo de Envelhecimento Cerebral e Demência, editores. *Escalas e Testes na Demência.* 3ª ed. Porto Salvo: Novartis; 2015. p. 18-23.
31. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative study for the Portuguese population. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2011; 33: 989-96. doi: 10.1080/13803395.2011.589374.
32. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). In: Simões MR, Santana I, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral, editores. *Escalas e Testes na Demência.* 3ª ed. Porto Salvo: Novartis; 2015. p. 24-31.
33. Baeta É. Bateria para avaliação neuropsicológica de adultos com epilepsia. *Psicologia.* 2002; 16: 79-96.
34. IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows (Version 22.0). Armonk: IBM; 2013.
35. Cohen RJ. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2ª ed. Hillsdale: Erlbaum; 1988.
36. MedCalc Software. *MedCalc—user-friendly statistical software.* Belgium: Ostend; 2018.
37. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: validation study for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2013; 27: 37-43. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe.
38. Vaz S, Falkmer T, Passmore, AE, Parsons R, Andreou P. The case for using the repeatability coefficient when calculating test-retest reliability. *PLoS One.* 2013; 8: e73990. doi: 10.1371/journal.pone.0073990.
39. Fernández G, Orozco D, Agamennoni O, Schumacher M, Sañudo S, Biondi J, et al. Visual Processing during Short-Term Memory Binding in Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63:185-94. doi: 10.3233/JAD-170728.
40. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia.* 2000; 38: 252-71. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00079-2.
41. Huntley JD, Hampshire A, Bor D, Owen AM, Howard RJ. The importance of sustained attention in early Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32: 860-7. doi: 10.1002/gps.4537.
42. Crawford TJ, Higham S, Mayes J, Dale M, Shaunak S, Lekwuwa G. The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease. *Age.* 2013; 35: 1637-50.
43. Petersen RC. Mild cognitive impairment. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2016; 22: 404-8. doi: 10.1212/CON.0000000000000313.
44. INE & PORDATA. População residente com 15 a 64 e 65 e mais anos: Por nível de escolaridade completo mais elevado (%). [Accessed September 24, 2018] Available at: <https://www.pordata.pt/Portugal>. [Accessed September 24, 2018]
45. Brucki SM. Illiteracy and dementia. *Dement Neuropsychol.* 2010; 3: 153-7.
46. Saunders NL, Summers MJ. Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment. *Neuropsychology.* 2011; 25.2: 237. doi: 10.1037/a0021134.
47. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2012; 78: 342-51.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Post-Malaria Neurological Syndrome: A Rare Complication Following *Plasmodium falciparum* Infection**Síndrome Neurológica Pós-Malária: Complicação Rara Após Infecção por *Plasmodium falciparum***Andreia Fernandes*¹, Diana Melancia^{1,2}, Ana Calado¹, Margarida Dias¹, Isabel Henriques¹

1-Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Departamento de Neurologia.

2-Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina, Departamento de Farmacologia e Neurociências.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, January-March · April-June 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Encefalopatias/etiologia; Malária; Falciparum/complicações; Plasmodium falciparum; Síndrome.

Keywords:

Brain Diseases/etiology; Malaria; Falciparum/complications; Plasmodium falciparum; Syndrome.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Andreia Fernandes
Centro Hospitalar de Lisboa Central
Department of Neurology
Alameda de Santo António dos Capuchos,
1169-050 Lisboa, Portugal
andreiafernandes@hotmail.com

Recebido / Received: 2018-10-18
Aceite / Accepted: 2019-02-26

Resumo

Introdução: A síndrome neurológica pós-malária é uma complicação rara da malária. É uma complicação monofásica caracterizada por sintomas neurológicos e/ou psiquiátricos transitórios que ocorrem nos dois meses seguintes à recuperação completa do episódio de malária. Desde a primeira descrição em 1996, menos de 50 casos foram reportados, a sua maioria ocorrendo após infeções graves por *Plasmodium falciparum*. A ocorrência da síndrome após um episódio de malária não complicado é muito rara, com apenas três casos descritos na literatura.

Caso Clínico: Descrevemos um caso de um homem de 59 anos, caucasiano, residente em Luanda (Angola), que desenvolveu um quadro de cefaleias seguidas de alteração do estado mental com confusão e alteração do comportamento três semanas após a recuperação completa de uma infeção por *Plasmodium falciparum* tratada com quinino e doxiciclina. O esfregaço de sangue periférico e exame de gota espessa foram negativos. A análise do líquido cefalorraquidiano revelou aumento da concentração de proteínas (65,5 mg/dL) e 8 linfócitos/ μ L. A ressonância magnética crânio-encefálica não mostrou alterações e o eletroencefalograma mostrou lentificação difusa da eletrogénese de base com atividade delta rítmica frontal intermitente. Após a exclusão de uma causa infecciosa presumiu-se o diagnóstico de síndrome neurológica pós-malária e o doente foi tratado com metilprednisolona 1 g/dia durante 5 dias, com recuperação completa nos 5 dias seguintes.

Conclusão: A encefalopatia responsiva à corticoterapia ocorrendo 3 semanas após a recuperação completa de um episódio de malária é consistente com o diagnóstico de síndrome neurológica pós-malária. Este é um caso raro que se acrescenta aos três casos descritos na literatura de síndrome neurológica pós-malária após infeção por *Plasmodium falciparum* não complicada.

Abstract

Introduction: Post-malaria neurological syndrome is a rare complication of malaria. It is a monophasic complication characterized by transient neurological and/or psychiatric symptoms occurring within two months following a complete recovery from an episode of malaria. Since the first description in 1996, less than 50 cases have been reported, mostly following cases of severe *Plasmodium falciparum* infection. The occurrence of the syndrome following uncomplicated malaria is very rare, with only three reports available in the literature.

Case Report: We report a case of a 59-year-old caucasian male living in Luanda (Angola) who developed headaches followed by altered mental status with confusion and behaviour change three weeks after complete recovery from an uncomplicated *Plasmodium falciparum* infection treated with quinine and doxycycline. Peripheral blood smear and thick blood film examination showed no parasites. Cerebral spinal fluid analysis showed increased protein concentration (65.5 mg/dL) and 8 lymphocytes/ μ L. Brain magnetic resonance imaging was unremarkable and electroencephalography showed diffuse slowing of the background activity with frontal intermittent rhythmic delta activity. After the exclusion of an infectious cause, it was treated for presumed post-malaria neurological syndrome (methylprednisolone 1 g/day during 5 days) with complete recovery during the following 5 days.

Conclusion: An encephalopathy responsive to steroid therapy occurring 3 weeks after complete recovery from a malaria episode is consistent with the post-malaria neurological syndrome diagnosis. This is a rare case to add to the three cases described in the literature of post-malaria neurological syndrome following uncomplicated malaria.

Introduction

The post-malaria neurological syndrome (PMNS) was first described by Nguyen and colleagues in 1996 through a prospective study conducted in two centres from Vietnam and Thailand.¹ In this study, that included 18 124 patients with *Plasmodium falciparum* infection, 1 176 fulfilling criteria for severe malaria, PMNS was observed in 19 adults and 3 children. Only in one of the 22 patients PMNS followed uncomplicated malaria.

After this first description, additional cases have been subsequently reported, defining the clinical features of PMNS.²⁻²¹ As observed in the series reported by Nguyen and colleagues almost all these new cases met criteria for severe malaria with only two reports occurring after uncomplicated malaria.^{14,16}

The criteria for PMNS diagnosis defined by Nguyen and colleagues were: 1. Recent symptomatic malaria infection with parasites cleared from peripheral blood; 2. In cases of cerebral malaria, full recovery of consciousness; 3. Development of neurological or psychiatric symptoms within two months after the acute illness. This later distinguishes it from cerebral malaria, which occurs during parasitemia.

The clinical spectrum of PMNS is broad and self-limiting, lasting from 2-14 days without any specific treatment.^{1,12}

Schnorf *et al*² proposed in 1998 a classification into 3 subtypes of PMNS according to the severity of symptoms: 1. A mild and localized encephalopathy affecting

the cerebellum and causing isolated cerebellar ataxia or postural tremor (called delayed cerebellar syndrome); 2. A diffuse but not severe encephalopathy causing confusion with or without epileptic seizures; 3. A severe generalized encephalopathy with a good response to steroid therapy.

The most common features described included decreased level of consciousness, confusion, fever, generalized seizures, aphasia, tremor, psychosis and myoclonus. Less common manifestations include headache, ataxia, weakness, catatonia, acalculia and ophthalmoplegia. The symptoms arise in a variable time after the infection, lasting from 2 up to 60 days after the disappearance of the parasitemia.^{1,12}

Schnorf and colleagues described two cases of severe PMNS in which the patients developed progressive encephalopathy, seizures, myoclonus, and ataxia.² In both patients corticosteroid therapy was instituted, 9 and 12 days respectively after the onset of the neurological symptoms, with improvement of neurological symptoms from the first day of treatment. Since then, corticosteroids have been used in severe cases with good clinical outcomes.^{4,8,11,12,15}

The pathogenesis is still unknown. Several factors suggest that PMNS may be immunologically mediated. The delay between the recovery of acute malarial infection and the onset of PMNS symptoms, as well as the favourable response to corticosteroids support this hypothesis. Some studies have shown an increased se-

rum and CSF concentrations of certain inflammatory cytokines like tumor necrosis factor- α , interleukin-2 and interleukin-6, that decreases after corticotherapy in patients with post malaria cerebellar ataxia, also suggesting a role of immunological activation in PMNS.^{4,22}

The risk factors for the development of PMNS are not yet fully understood, however, severe *Plasmodium falciparum* malaria and treatment with mefloquine have been associated to this complication.

In the series reported by Nguyen et al in Vietnam, all cases followed infection with *Plasmodium falciparum* and none followed *Plasmodium vivax* infection although this parasite accounts for about 30% of malaria infections seen at the site of the study. Since then, most reported cases of PMNS followed recovery from *falciparum* malaria and only a few cases have been reported with *Plasmodium vivax*.¹⁸ Therefore, *Plasmodium falciparum* infection has been considered a risk factor for PMNS.

Nguyen et al reported an incidence of PMNS in malaria patients of 1.2 per 1000 patients and an increase to 1.8 per 100 patients in the most severe cases, being this syndrome 300 times more frequent in patients with severe rather than uncomplicated malaria. In the same study the authors noted an association between treatment with mefloquine and development of PMNS, with a relative risk compared to treatment with quinine of 9.2 (1.2-71.3; $p=0.012$), and also a synergistic neurotoxicity between the drug and the disease, which increases with the severity of the infection. This data led the authors to suggest a role for mefloquine in the aetiology of this syndrome. However, this did not account for all cases and other cases occurring in patients treated with other antimalarials were reported.^{2-6,10,11}

Case Report

A 59-year-old caucasian male living in Luanda (Angola), previously healthy, was admitted into a private hospital (Clínica Sagrada Esperança) in Luanda, with a

5-day history of asthenia, prostration, fever, chills and myalgias (Fig. 1). Diagnosis of malaria was made based on the clinical symptoms and a peripheral blood smear that revealed the presence of *Plasmodium falciparum* (150 parasites/field). He started treatment with quinine and doxycycline. Symptoms progressively disappeared, with apyrexia at day 5. There was a progressive decline in parasitemia measured every day, with 11 parasites/field on day 4. After 7 days of treatment the patient was discharged with full clinical recovery and negative parasitemia. Because the patient listened to a second opinion after discharge he took 3 more days of quinine and doxycycline. There was no previous diagnosis of malaria in the patient.

After 3 weeks free of symptoms, the patient developed headaches followed by an altered mental status with confusion, apathy, language difficulties, and periods of motor agitation and inappropriate behaviour. He repeated blood tests for *Plasmodium falciparum* that were negative and he did a computed tomography (CT) scan reported as normal. No medication was prescribed at this time. In the absence of improvement of symptoms after 5 days, the relatives chose to seek medical care in Portugal.

Six days after the onset of symptoms he was admitted to our hospital in Portugal. The neurologic examination revealed prominent inattention, spatial and temporal disorientation and language impairment with paucity of spontaneous speech, impaired naming and difficulty in understanding simple questions and commands. The rest of the systemic examination was unremarkable. On the day of admission, the rapid malaria antigen test was positive for *Plasmodium falciparum* but repeated peripheral blood smears and thick blood film examination were negative for ring forms of *Plasmodium falciparum*, which was consistent with the recently treated malaria episode. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed 8 lymphocytes/ μ l, increased protein concentration of 65.5

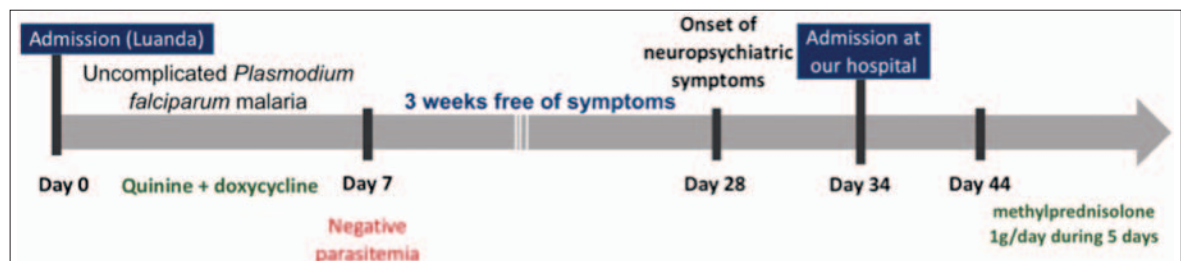


Figure 1. Clinical case timeline.

mg/dL, and a glucose level of 53 mg/dL. Empiric treatment with acyclovir (750 mg IV 8/8 hours) was started and maintained over 6 days, until CSF polymerase chain reaction (PCR) testing for herpes virus was reported negative. No evidence of central nervous system infection was found, with negative CSF cultures and CSF PCR testing for common neurotropic viruses (Herpes simplex viruses, human herpesviruses, varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, enterovirus and parvovirus). Blood cultures and serologic tests for Hepatitis B and C, human immunodeficiency virus type 1 and 2, VDRL, Huddleson test and *Borrelia burgdorferi* antibodies were negative.

Computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain was unremarkable. Electroencephalography showed diffuse slowing of the background activity with frontal intermittent rhythmic delta activity consistent with a diffuse encephalopathy.

After the exclusion of an infectious cause, PMNS was presumed and methylprednisolone (1 g/day during five days) was initiated on the 10th day of hospitalization with complete recovery during the following 5 days.

Discussion

In this case, the onset of neuropsychiatric symptoms 3 weeks after a complete recovery from *Plasmodium falciparum* malaria is consistent with the PMNS diagnosis. Cerebral malaria was excluded by negative peripheral blood smears and thick blood film examination.

We found no laboratory evidence of other infectious diseases, namely viral or bacterial causes of meningoencephalitis. However, tests for other viruses described in Angola, notably arboviruses, were not performed. Arboviruses are responsible for causing a wide spectrum of clinical syndromes, ranging from mild to severe febrile illness to neuroinvasive disease. The neuroinvasive disease is usually characterized by an acute onset of fever with headache, myalgia, neck stiffness, altered mental status, seizures, and limb weakness.²³ In our case, the 3-week symptom-free interval between acute febrile illness and the emergence of neuropsychiatric symptoms is not suggestive of neuroinvasive arbovirus infection. The neuropsychiatric clinical picture that motivated hospitalization in Portugal with its long course and absence of other arboviral disease symptoms, such as myalgia, rash, arthralgia, vomiting, paresis or stiff neck, also makes this hypothesis less likely.

Also no metabolic abnormalities were found that could cause confusion or neurological dysfunction.

It is unlikely that the patient's symptoms were due to the toxic effect of antimalarial treatment. Quinine intoxication results in hypokalaemia, hypoglycaemia, cardiotoxicity, visual symptoms and neurological features such as convulsions, coma and ataxia that develop during or shortly after the usage of quinine.²⁴ Except for the neurological symptoms our patient did not have any of the symptoms mentioned above neither was still in treatment with quinine.

The patient was also treated with doxycycline, and some authors have previously reported an association between tetracycline use and "benign intracranial hypertension".²⁵ Symptoms usually begin during treatment and include headache, blurred vision, diplopia and vision loss. With the exception of the initial headache, there were no other signs or symptoms suggestive of intracranial hypertension associated with doxycycline use in this case.

MRI of the brain and spinal cord in PMNS may be normal or may show widespread white matter lesions.^{3,5,11,12} In the present case the results of CT scan and MRI were normal.

As in this case, the examination of CSF lumbar puncture often demonstrates a lymphocytic pleocytosis and elevated protein concentration.^{1,12}

Ten days after the onset of the encephalopathy the patient showed no signs of spontaneous recovery. Corticosteroid therapy was then instituted and rapid improvement was observed from the first day of treatment, with complete recovery during the following 5 days.

The development of neurological symptoms 3 weeks after recovery of *Plasmodium falciparum* infection, the mild mononuclear pleocytosis and increased concentration of proteins detected in CSF and the favourable clinical response to corticosteroid therapy in our patient are suggestive of an underlying immune mechanism.

This is a case of PMNS following an uncomplicated *Plasmodium falciparum* infection whose presentation was an encephalopathy that responded to steroid treatment. This is a rare case to add to the three cases described in the literature of PMNS following uncomplicated malaria. ■

Responsabilidades Éticas

Conflito de Interesses: Os autores declaram não ter 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 do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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

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

References

1. Nguyen TH, Day NP, Ly VC, Waller D, Mai NT, Bethell DB, et al. Post-malaria neurological syndrome. *Lancet*. 1996;348:917-21.
2. Schnorf H, Diserens K, Schnyder H, Chofflon M, Loutan L, Chaves V, et al. Corticosteroid-responsive postmalaria encephalopathy characterized by motor aphasia, myoclonus, and postural tremor. *Arch Neurol*. 1998;55:417-20.
3. Mohsen AH, McKendrick MW, Schmid ML, Green ST, Hadjivassiliou M, Romanowski C. Postmalaria neurological syndrome: a case of acute disseminated encephalomyelitis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:388-9.
4. Lawn SD, Flanagan KL, Wright SG, Doherty TF, Godfrey-Faussett P. Postmalaria neurological syndrome: two cases from the Gambia. *Clin Infect Dis*. 2003;36:e29-31.
5. Falchook GS, Malone CM, Upton S, Shandera WX. Postmalaria neurological syndrome after treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e22-4.
6. Palmieri F, Petrosillo N, Paglia MG, Conte A, Goletti D, Pucillo LP, et al. Genetic confirmation of quinine-resistant *Plasmodium falciparum* malaria followed by postmalaria neurological syndrome in a traveler from Mozambique. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5424-6. doi: 10.1128/JCM.42.11.5424-5426.2004.
7. Zambito Marsala S, Ferracci F, Cecotti L, Gentile M, Conte F, Candeago RM, et al. Post-malaria neurological syndrome: clinical and laboratory findings in one patient. *Neurol Sci*. 2006;27:442-4. doi: 10.1007/s10072-006-0728-2.
8. van der Wal G, Verhagen WI, Dofferhoff AS. Neurological complications following *Plasmodium falciparum* infection. *Neth J Med*. 2005;63:180-3.
9. Mizuno Y, Kato Y, Kanagawa S, Kudo K, Hashimoto M, Kunitomo M, et al. A case of postmalaria neurological syndrome in Japan. *J Infect Chemother*. 2006;12:399-401. doi: 10.1007/s10156-006-0489-0.
10. Prendki V, Elziere C, Durand R, Hamdi A, Cohen Y, Onnen I, et al. Post-malaria neurological syndrome--two cases in patients of African origin. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:699-701.
11. Matias G, Canas N, Antunes I, Vale J. Post-malaria neurological syndrome. *Acta Med Port*. 2008;21:387-90.
12. Markley JD, Edmond MB. Post-malaria neurological syndrome: a case report and review of the literature. *J Travel Med*. 2009;16:424-30. doi: 10.1111/j.1708-8305.2009.00349.x.
13. Odawara T, Matsumura T, Maeda T, Washizaki K, Iwamoto A, Fujii T. A case of post-malarial neurological syndrome (PMNS) after treatment of falciparum malaria with artesunate and mefloquine. *Trop Med Health*. 2009;37:125-8.
14. Forestier E, Labe A, Raffenet D, Lecomte C, Rogeaux O. Post-malaria neurological syndrome complicating a relapse of *Plasmodium falciparum* malaria after atovaquone-proguanil treatment. *Med Mal Infect*. 2011;41:41-3. doi: 10.1016/j.medmal.2010.07.007.
15. Motta LP, Costa MA, Gouvea MB, Tibúrcio AS, João Filho EC, Specterow M, et al. Postmalaria neurological syndrome: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44:787-8.
16. Rakotoarivelo RA, Razafimahefa SH, Andrianasolo R, Fandresena FH, Razanamparany MM, Randria MJ, et al. Post-malaria neurological syndrome complicating a *Plasmodium falciparum* malaria in Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot*. 2012;105:199-201. doi: 10.1007/s13149-012-0208-7.
17. Gómez Viera N, Olivera Leal IR, Ruiz García D, Santana Chill L, Río Bazán D, León Castellón R. Postmalaria neurological syndrome. *Rev Cubana Med*. 2014;53:354-8.
18. Mittal S, Misri ZK, Rakshith KC, Mittal S. Post malarial neurological syndrome: an uncommon cause. *J Neuroinfect Dis*. 2015;S1:004.
19. Costa A, Silva-Pinto A, Alves J, Neves N, Martínez-Hernández E, Abreu P, et al. Postmalaria neurologic syndrome associated with neurexin-3alpha antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e392. doi: 10.1212/NXI.0000000000000392.
20. Chiabi A, Bogne JB, Nguéack S, Guillot H, Caumes E, Jauréguiberry S. Post malaria neurological syndrome in a Cameroonian child after a *Plasmodium falciparum* malaria infection. *J Public Health Emerg*. 2017;1:6.
21. Siriez JY, Prendki V, Dauger S, Michel JF, Blondé R, Faye A, et al. Post-malaria neurologic syndrome: a rare pediatric case report. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:1217-9. doi: 10.1097/INF.0000000000001661.
22. de Silva HJ, Hoang P, Dalton H, de Silva NR, Jewell DP, Peiris JB. Immune activation during cerebellar dysfunction following *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1992;86:129-31.
23. Lyons JL. Viral Meningitis and Encephalitis. *Continuum*. 2018;24:1284-97. doi: 10.1212/CON.0000000000000650.
24. Liles NW, Page EE, Liles AL, Vesely SK, Raskob GE, George JN. Diversity and severity of adverse reactions to quinine: A systematic review. *Am J Hematol*. 2016;91:461-6. doi: 10.1002/ajh.24314.
25. Digre KB. Not so benign intracranial hypertension. *BMJ*. 2003;326:613-4. doi: 10.1136/bmj.326.7390.613.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Hepatocellular Carcinoma Presenting as Subacute Paraplegia

Paraplegia Subaguda como Primeira Manifestação de um Carcinoma Hepatocelular

Ivânia Alves^{1*}, Teresa Dias Moreira², Lúgia Rodrigues dos Santos², Alice Castro², Ricardo Meireles²

1-Neurology Department, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

2-Internal Medicine Department, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal.

Resumo

Introdução: O carcinoma hepatocelular é uma neoplasia maligna primária do fígado que surge maioritariamente em doentes cirróticos. Atualmente é a terceira causa de morte por cancro em todo o mundo. A medula espinal não é um local frequente de metastização; é frequentemente comprimida por metástases epidurais, mas as lesões intramedulares são muito raras.

Caso Clínico: Aqui apresentamos o caso de um homem de 76 anos, com um quadro de 2 meses de evolução de paraparésia e declínio cognitivo. A ressonância magnética medular revelou uma lesão extensa entre T7 e L1, com captação de gadolínio. A investigação complementar para excluir causas sistémicas de lesões medulares revelou um carcinoma hepatocelular.

Conclusão: Este caso ilustra uma apresentação muito rara de um carcinoma hepatocelular.

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma is a primary malignancy of the liver that arises mainly in patients with liver cirrhosis. Nowadays, it is the third leading cause of cancer deaths worldwide. The spinal cord is an uncommon location for metastasis. Usually, spinal cord is compressed by epidural metastasis but intramedullary lesions are very rare.

Case Report: We present a 76 year-old-man with a 2-month history of paraparesis and cognitive decline. Spine magnetic resonance imaging revealed an extensive lesion extending from T7 to L1, with gadolinium enhancement. Further investigation to exclude systemic causes of medullary lesions revealed a hepatocellular carcinoma.

Conclusion: This case illustrates a very rare presentation of hepatocellular carcinoma.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, January-March · April-June 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Carcinoma Hepatocelular/
complicações;
Invasão da Medula Espinal/
etiologia;
Neoplasias da Coluna Vertebral/
secundário;
Neoplasias do Fígado/
complicações;
Paraplegia/etiologia.

Keywords:

Hepatocellular Carcinoma/
complications;
Liver Neoplasms/complications
Paraplegia/etiology;
Spinal Cord Invasion/etiology;
Spinal Neoplasms/secondary.

*Autor Correspondente /
Corresponding Author:

Ivânia Alves
Serviço de Neurologia
Avenida do Hospital
Padre Américo 210,
4564-007 Guilhufe
73133@chts.min-saude.pt

Recebido / Received: 2019-01-23

Aceite / Accepted: 2019-04-27

Introduction

The majority of hepatocellular carcinomas arise in patients with liver cirrhosis,¹ mostly in East-Asia and Sub-Saharan African countries. The commonest locations of hepatocellular carcinomas metastasis are lung, adrenal glands, lymph nodes and bones (thoracic spine being the commonest site^{2,3}). Spinal cord is frequently compressed by epidural metastasis but intramedullary lesions are very rare. Some authors advocate that hepatocellular carcinoma spreads through haematogenous route and Batson's venous plexus.^{2,4} However, spinal metastasis of hepatocellular carcinomas are exceptional. The involvement of the spinal cord usually predicts a bad prognosis.³ In a recent retrospective review, intramedullary spinal cord metastasis were the presenting feature in 20% of patients.⁵

Case Report

A 76-year-old man, previously autonomous in his daily life, presented with a two-month history of progressive cognitive decline, paraparesis and urinary incontinence. He denied trauma, febrile illnesses, weight loss or other systemic complaints. There was no contact with animals and no recent travels.

His past medical history included hypertension, type 2 diabetes, anticoagulation for atrial fibrillation and excessive alcohol intake.

Neurologic examination showed a difficulty in concentration, disorientation in time and place, disinhibition, manipulation of the environment, no major language deficits. There were no cranial nerve deficits. He was paraplegic with a sensory level by T9; osteotendinous reflexes were absent and cutaneous plantar response was indifferent.

Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed an extensive leukoencephalopathy and global brain atrophy.

Spine MRI evidenced a lesion extending from T7 to L1, with conus medullaris expansion and nodular enhancement with gadolinium (Figs. 1A and 1B), suggesting a neoplastic lesion; no vascular voids, microbleeds or calcification were found.

A lumbar puncture was performed, showing: pleocytosis of 77 cells/ μ L (40% being polymorphonuclears), no glucose consumption, proteinorrhaquia (90 mg/dL). Cultural exam of cerebrospinal fluid (CSF) was negative for bacteria, herpetic family virus, *Borrelia* species and mycobacteria. Oligoclonal bands were negative. CSF immunophenotypic and anatomopathological exams were negative.



Figure 1A. Spine MRI:T2 sequence.

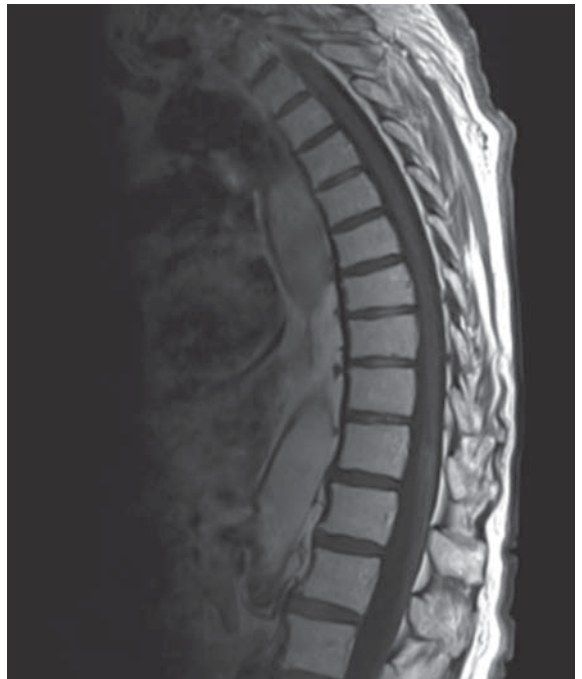


Figure 1B. Spine MRI: T1 Gadolinium sequence.

Patient analysis showed a normocytic normochromic anaemia, a mild hepatocellular dysfunction, a B12 vitamin deficit and an elevated sedimentation rate and reactive C protein. Anti-aquaporin 4 antibodies were negative. Anti-neuronal antibodies were positive for anti-titin, negative for other antibodies.

The patient went through abdominal computed to-

mography (CT), which evidenced a hepatic nodule. MRI showed a hypointense lesion on T1 and T2, with approximately 3x2.8 cm, with intense contrast enhancement in arterial phase and hypointense in venous phase, suggesting a neof ormation due to the fast washout (Figs. 2A and 2B).

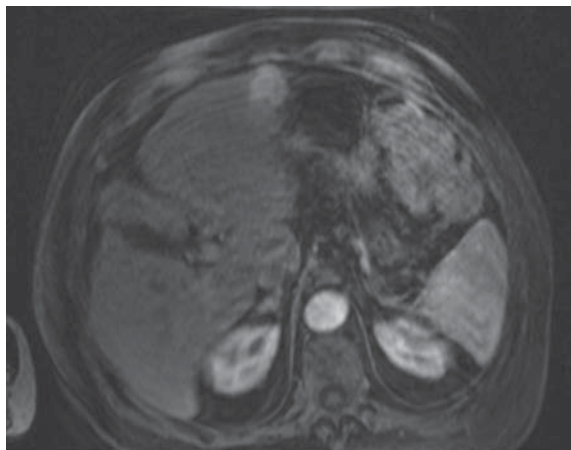


Figure 2A. Abdominal MRI: T1 sequence - arterial phase.



Figure 2B. Abdominal MRI: T1 sequence - venous phase.

A biopsy of the lesion revealed a moderately differentiated hepatocellular carcinoma.

Concerning the hypothesis that the medullary lesion could be paraneoplastic in its nature, he went through 5 days course of methylprednisolone, subsequently converted to oral corticotherapy. There were no signs of clinical improvement, and his condition finally deteriorated, leading to death sixty days after admission.

Discussion

This case illustrates a very rare presentation of hepatocellular carcinoma. Usually, neurological involvement is secondary to compressive lesions affecting the vertebrae. In this case, the lesion is primary intramedullary,

which is exceptional.

Lesion characteristics on abdominal MRI point to a neoplastic origin, but an inflammatory aetiology cannot be excluded, since a biopsy was not performed. Nevertheless, there was no response to high dose corticotherapy, which disfavours the inflammatory hypothesis. Although an anatomopathological analysis of the medullary lesion is missing, the probability that the lesion is related to the hepatocellular carcinoma is high.

This case is also remarkable for the positivity for anti-titin antibodies. As far as we know, these antibodies are present in patients with myasthenia-associated thymomas but its presence was also referred to be associated with paraneoplastic syndromes.⁶ ■

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.

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.

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

References

1. Tamaki K, Shimizu I, Urata M, Kohno N, Fukuno H, Ito S, et al. A patient with spinal metastasis from hepatocellular carcinoma discovered from neurological findings World J Gastroenterol. 2007;13:2758-60.
2. Hsiao SY, Chen SF, Chang CC, Lin CH, Chang WN, Lu CH, et al. Central nervous system involvement in hepatocellular carcinoma: Clinical characteristics and comparison of intracranial and spinal metastatic groups. J Clin Neurosci. 2011;18:364-8. doi: 10.1016/j.jocn.2010.04.037.
3. Somerset H, Witt JP, Kleinschmidt-DeMasters BK. Hepatocellular carcinoma metastases to the epidural space. Arch Pathol Lab Med. 2009;133:1975-80. doi: 10.1043/1543-2165-133.12.1975.
4. He S, Wei H, Ma Y, Zhao J, Xu W, Xiao J. Outcomes of metastatic spinal cord compression secondary to primary hepatocellular carcinoma with multidisciplinary treatments. Oncotarget. 2017;8: 43439-49. doi: 10.18632/oncotarget.15708.
5. Rykken JB, Diehn FE, Hunt CH, Schwartz KM, Eckel LJ, Wood CP, et al. Intramedullary spinal cord metastases: MRI and relevant clinical features from a 13-year institutional case series. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34:2043-49. doi: 10.3174/ajnr.A3526.
6. Berger B, Stich O, Labeit S, Rauer S. Screening for anti-titin antibodies in patients with various paraneoplastic neurological syndromes. J Neuroimmunol. 2016;295-296:18-20. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.04.004.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Spontaneous Cervical Epidural Hematoma

Hematoma Epidural Cervical Espontâneo

Sara Pinto^{1*}, Paulo Almeida¹, Dulcília Sá¹, Joana Neves¹

1-Internal Medicine Department; Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Case Report, published in Sinapse, Volume 19, Número 1-2, january-march · april-june 2019. Electronic version in www.sinapse.pt
© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

Palavras-chave:

Hematoma Epidural Espinal/
diagnóstico por imagem;
Hematoma Epidural Espinal/
tratamento;
Ressonância Magnética.

Keywords:

Hematoma, Epidural, Spinal/
diagnostic imaging;
Hematoma, Epidural, Spinal/
therapy;
Magnetic Resonance Imaging.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Sara Pinto
Centro Hospitalar do Baixo
Vouga
Avenida Doutor Artur Ravara
3810-193 Aveiro
pintosara88@gmail.com

Recebido / Received: 2018-12-08

Aceite / Accepted: 2019-04-27

Resumo

Introdução: O hematoma epidural espontâneo é uma entidade rara que pode levar a complicações graves se não for prontamente identificado. A realização de ressonância magnética é o melhor método de imagem para o seu diagnóstico.

Caso Clínico: Os autores reportam o caso de uma doente hipocoagulada, sem história prévia de traumatismo, que recorreu ao serviço de urgência por cervicálgia de início súbito, associada a parestesias de ambos os membros superiores, com evolução em algumas horas para tetraplegia e diminuição dos reflexos tendinosos profundos. A tomografia craniocéfálica e cervical não mostrou alterações, tendo sido diagnosticado um hematoma epidural cervical por ressonância magnética. A doente apresentou evolução clínica favorável com tratamento conservador.

Conclusão: Este caso pretende demonstrar a complexidade diagnóstica dos hematomas epidurais e a possibilidade de sucesso terapêutico com uma abordagem conservadora, numa entidade em que o tratamento cirúrgico se mantém como o *gold standard*.

Abstract

Introduction: Spontaneous spinal epidural hematoma is a rare condition that leads to severe consequences if not promptly recognized. Magnetic resonance imaging is useful for a correct diagnosis.

Case Report: We report the case of a woman on anticoagulant therapy and no previous trauma that presented to the emergency department with sudden cervical pain and numbness of upper limbs which has evolved to quadriplegia with absent deep tendon reflex in a few hours. Head and cervical computed tomography were normal, but magnetic resonance imaging showed a cervical epidural hematoma. She had a good improvement with conservative treatment.

Conclusion: This case illustrates the complexity of the diagnosis of this entity and the possibility of successful treatment with a conservative approach, in a condition that surgery remains the gold standard treatment.

Introduction

Spontaneous spinal epidural hematoma (SSEH) is a rare condition, which can course with a prompt and progressive neurological deficit, requiring a timely diagnosis for a better outcome. Often described as a hematoma occurring in the absence of trauma or iatrogenic procedure,¹ spontaneous hematoma does not exclude causes such as coagulopathy, vascular malformations, cavernous angioma, and tumour.² Usually, it presents as a sudden neck pain, evolving to paraparesis or quadriparesis, depending on the level of the lesion.³ The diagnostic method of choice is magnetic resonance imaging (MRI), and the gold standard treatment is surgery. Earlier interventions are associated with better outcomes.

Case Report

A 65-year-old female came to the emergency department (ED) due to a sudden cervicgia associated to a slight limitation in the cervical movements and numbness of upper limbs, in the previous three hours. There was no known precipitating cause or relieve factors, including paracetamol.

In her medical history, she had paroxysmal atrial fibrillation (AF), arterial hypertension, dyslipidemia, depressive disorder, and a right ovarian cyst with surgical indication due to size. She was usually medicated with dabigatran 110 mg twice daily (bid.), bisoprolol 2.5 mg once daily (od), enalapril plus lercanipine 10/10 mg od, atorvastatin 20 mg od, and fluoxetine 20 mg od. Two days before the beginning of symptoms, dabigatran was changed to enoxaparin for short-time ovarian surgery. Although prescribed the adjusted dose for her weight (100 mg od), the patients started, by lapse, treatment with twice the prescribed dose (200 mg od) of subcutaneous enoxaparin. She had no history of trauma or drinking.

On initial evaluation, the patient presented with a Glasgow coma scale score of 15, pain (level 7-8 on visual analogue scale for pain) and hypertension (blood pressure 164/73 mmHg). There were no abnormal findings on neurological exam. She was medicated with 8 mg of intravenous lornoxicam and 5 mg of oral diazepam. The complete blood count showed normal hemoglobin (13.6 g/dL) and mild thrombocytopenia ($118 \times 10^9/L$) and no alterations on the coagulation screen and biochemistry. The cervical radiography excluded fractures and showed suggestive changes of arthroses and the cranial computed tomography (CT) was normal.

During the stay in the ED, the patient developed decreased muscle strength in all limbs and global hypoesthesia, whereby it was requested a cranial CT.

The patient became drowsy with a sustained neurological decline which culminates in quadriplegia, hypoaesthesia below D5 level and absent deep tendon reflex. She was medicated with a bolus of 200 mg of hydrocortisone. Cervical CT described posterior interapophyseal arthrosis between C3-C4 conditioning stenosis with no other alterations, and lumbar puncture was unremarkable.

The patient presented a clinical improvement in mental status (after the administration of hydrocortisone) with recovery of muscular strength with a grade 4/5 in Medical Research Council scale in the upper limbs and a grade 3/5 in the lower limbs, although not sustained, with some fluctuations during the stay in the ED. Despite the improvement of the clinical status, she developed spontaneous muscular myoclonus mainly on the left hemibody and urinary retention.

A MRI of the cervical and thoracic spine was then performed and revealed the presence of a hyperintense collection on T1 and T2 weight images from C2 to D3 level, suggestive of acute epidural hematoma and with signs of mass effect (Fig. 1). Given the diagnosis, the patient was immediately transferred to a neurosurgery centre.



Figure 1. Sagittal short tau inversion recovery magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord showing an acute cervical epidural hematoma.

During the following seven days, the patient remained with conservative treatment and under surveillance in the neurosurgery ward. She presented a progressive clinical improvement being able to walk with assistance and

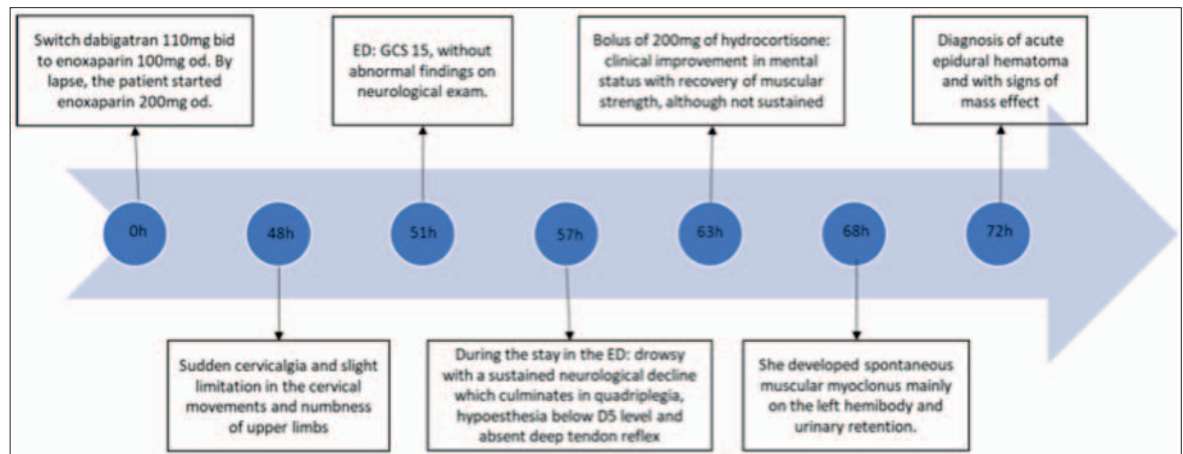


Figure 2. Temporal development of the symptomatology due to acute epidural hematoma.

Bid: twice daily; od: once daily; ED: Emergency Department; GCS: Glasgow Coma Scale.

showing a regression size of the epidural hematoma on the control MRI.

The patient complied with an intensive functional rehabilitation plan, maintaining progressive improvement. She was discharged four weeks after admission without neurological deficits.

Before restarting anticoagulation treatment, she performed a MRI which showed the complete absorption of the haematoma, an echocardiogram which revealed mild dilatation of the left atrium and normal left ventricular global systolic function and a 24-hour Holter monitoring which recorded continuous atrial fibrillation rhythm. With a CHADs2VASc score of 3 (arterial hypertension, age and female gender) and a HAS-BLED score of 1 (prior bleeding), the patient restarted anticoagulation treatment with dabigatran 110 mg bid and propafenone 150 mg bid, as a rhythm control strategy. After one year of follow up, the patient is in sinus rhythm and without haemorrhagic complications.

Discussion

A spine epidural hematoma is a rare (1 per million estimate incidence⁴) and significant neurological disorder. The association with anticoagulant therapy is extremely rare.⁵ Even though the aetiology remains unclear, there are some hypothesis to explain it. According to Bruyn and Bosma⁶ increased intrathoracic and intra-abdominal pressure (like straining, bending, coitus, coughing or sneezing) leads to an increase in intravenous pressure in valveless and thin-walled epidural veins leading to rupture. However, in the cervical region, the rapidity of development of epidural hematoma points to artery origin. According to

Beatty and Winston,⁷ free anastomatic arteries which run in the epidural space and connect with radicular arteries are responsible for arterial bleeding in cervical epidural hematomas. SSEH could occur in any level of the spinal cord, although it seems to appear more often in the posterior cervicothoracic (C5-T2) and thoracolumbar (T10-12) levels, due to the presence of Hoffmann ligaments connecting the ventral dura to the posterior longitudinal ligament.⁸

There are some factors which have been associated to spontaneous hematoma, as anticoagulant therapy for prosthetic cardiac valves, therapeutic thrombolysis for acute infarction, long-term aspirin use, haemophilia B, factor XI deficiency and vascular malformations.³ In our case, the patient was on anticoagulant therapy, and she had recently changed from a direct-acting oral anticoagulant to a low molecular weight heparin and in supratherapeutic dose by fault. This may have contributed to this event.

SSEH symptoms will depend on the site and severity of spinal cord compression, ranging from simple back pain to acute quadriplegia. Initially, what appeared to be a simple cervicalgia, presented an unusual evolution, with a floating clinic. The risk of unusual manifestations is that they can delay or lead to a misdiagnosis. It is described that SSEH can mimic situations such as acutely ruptured cervical disc, epidural neoplasia, transverse myelitis, dissecting aortic aneurysm, congenital cysts, spondylitis, or epidural abscess.⁹ As mentioned above, MRI is the best method to establish the diagnosis. CT was performed before the MRI since it was the only imaging method available at the time of admission, which was useless to the diagnosis, highlighting the role of MRI for evaluation

of spinal cord diseases. This delay in diagnosis was the reason why protamine sulphate was not given since the half-life of enoxaparin is 12 hours.

Usually, in the first twenty-four hours, an epidural hematoma appears as an hyperintense area on T2-weighted images in combination with focal areas of hypointensity and isointensity on T1-weighted images. After a few days, the hematoma appears as an hyperintensity area on T1-weighted images and as hypointensity area on T2-weighted images because of the presence of intracellular methemoglobin.¹⁰ This evolution over time, could explain why the MRI performed to our patient, revealed a hyperintense collection on T1 and T2-weight images, once it was performed several hours after patient admission.

After a long period time that routine use of steroids was abandoned due to a higher incidence of complications and no evidence of efficacy,¹¹ recently cross-sectional study¹² and a Cochrane Database of Systemic Reviews article,¹³ described significant neurological improvement when the patients were treated with high doses of methylprednisolone within eight hours of injury. In our case we have seen a clinical improvement after the steroid bolus, not being able to conclude whether there was a causal relationship (perhaps reducing oedema) or whether it was a mere co-occurrence.

Surgical procedures as decompressive laminectomy and hematoma evacuation are the standard treatment for SSEH (Table 1). Incomplete deficits and an earlier intervention are associated with better outcomes.² Even so, there is an increasing number of cases reports which were managed conservatively.¹⁴ Rapid improvement of neurological deficits, coagulopathy, and the refusal of surgery are some scenarios which may support the conservative treatment.¹⁵ In our case, the rapid recovery and the time between the onset of symptoms and the arrival to the neurosurgical centre could explain the choice of treatment.

Table 1. Clinical cases described on literature.

Paper	Sex	Age	Location	Medication	Treatment
Akpınar A, Celik B, Canbek I, Karavelioglu E ¹⁶	Male	80	T1 – T12	-	Surgery
Sarwal G, Dandurand C, Lee A, et al ¹⁷	Male	81	T1 – T12	Rivaroxaban plus Aspirin	Surgery
Mathais Q, Esnault P, Cruc M, et al ¹⁸	Male	78	C4 – T5	Dabigatran	Surgery
Girithari G, Coelho dos Santos, I, Alves T, Claro E, Kirzner M, Massano A ¹⁹	Woman	57	T4 – T8	Warfarin	Surgery

The possibility to re-initiate anticoagulant therapy (and the time frame to do it) in patients with central nervous system haemorrhage is often a dilemma. We waited for the complete resolution of the hematoma, and chose dabigatran as the anticoagulant drug, since it is the only direct-acting oral anticoagulant with an available antidote.

Conclusion

This case describes a cervical epidural hematoma associated with high anti-coagulant doses in a patient with no other signs of haemorrhagic complications. Prompt suspicion of spinal cord injury is mandatory in patients with a rapid clinical condition of typical symptoms. MRI is of unquestionable added value and necessary for the diagnosis. Prompt evaluation in order to consider surgical management is of high importance. ■

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.

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.

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

References

- Thiele RH, Hage ZA, Surdell DL, Ondra SL, Batjer HH, Bendok BR. Spontaneous spinal epidural hematoma of unknown etiology: case report and literature review. *Neurocrit Care.* 2008;9: 242-6. doi: 10.1007/s12028-008-9083-x.
- Gopalkrishnan CV, Dhakoji A, Suresh N. Spontaneous cervical epidural hematoma of idiopathic etiology: Case report and review of literature. *J Spinal Cord Med.* 2012;35:113-7. doi:

- 10.1179/2045772312Y.0000000001.
3. Baek BS, Hur JW, Kwon KY, Lee HK. Spontaneous Spinal Epidural Hematoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008; 44: 40-2.
 4. Raiz G, Cohen JE, Harnof S, Knoller N, Goren O, Shoshan Y, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma: the importance of preoperative neurological status and rapid intervention. *J Clin Neurosci.* 2015;22:123-8. doi: 10.1016/j.jocn.2014.07.003
 5. Cha YH, Chi JH, Barbaro NM. Spontaneous spinal subdural hematoma associated with low-molecular-weight heparin. Case report. *J Neurosurg Spine.* 2005;2:612-3.
 6. Bruyn GW, Bosma NJ, Handbook of clinical neurology. Amsterdam: North Holland Publishing; 1976.
 7. Beatty RM, Winston KR. Spontaneous cervical epidural hematoma. *J Neurosurg.* 1984;61:143-8.
 8. Avrahami E, Tadmor R, Ram Z, Feibel M, Itzhak Y. MR demonstration of spontaneous acute epidural hematoma of the thoracic spine. *Neuroradiology.* 1989; 31: 89-92.
 9. Pear BL. Spinal epidural hematoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1972; 115:155-64.
 10. Lee SC, Lui TN, Lee ST. Spontaneous cervical spinal epidural hematoma: a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2003; 12: 34-7.
 11. Walters BC, Hadley MN, Hurlbert RJ, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. *Neurosurgery.* 2013;60(suppl 1):82-91. doi: 10.1227/01.neu.0000430319.32247.7f.
 12. Falavigna A, Quadros FW, Teles A, Wong CC, Barbagallo G, Brodke D, et al. Worldwide steroid prescription for acute spinal cord injury. *Global Spine J.* 2018;8:303-10. doi: 10.1177/2192568217735804.
 13. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD001046. doi: 10.1002/14651858.CD001046.pub2.
 14. Duffil J, Sparrow OC, Millar J, Berker CS. Can spontaneous spinal epidural haematoma be managed safely without operation? A report of four cases. *J Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69: 816-9.
 15. Kim T, Lee CH, Hyung SJ, Yoon SH, Kim KJ, Kim HJ. Clinical outcomes of spontaneous spinal epidural hematoma: a comparative study between conservative and surgical treatment. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012;52:523-7. doi: 10.3340/jkns.2012.52.6.523.
 16. Akpınar A, Celik B, Canbek I, Karavelio lu E. acute paraplegia due to thoracic hematomyelia. *Case Rep Neurol Med.* 2016;2016:3138917. doi: 10.1155/2016/3138917.
 17. Sarwal G, Dandurand C, Lee A, Viet HV. Could dual anticoagulation with Rivaroxaban have precipitated a spinal epidural hematoma: from independent mobility to paraplegia. *UBC Med J.* 2016: 8:34-7.
 18. Mathais Q, Esnault P, Cruc M, Verhamme P, Thijs V, Van Loon J, Theys T. Spontaneous cervical spinal epidural hematoma associated with dabigatran. *World Neurosurg.* 2015;83:257-8. doi: 10.1016/j.wneu.2014.10.012.
 19. Girithari G, Dos Santos IC, Alves T, Claro E, Kirzner M, Massano AL. Spontaneous spinal intradural haematoma in an anticoagulated woman. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5:000951. doi: 10.12890/2018_000951.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Avaliação da Comunicação Após Traumatismo Crânio-Encefálico: Uma Revisão**Assessment of Communication After Traumatic Brain Injury: A Review**Nicole Agrela^{1*}, Maria Emília Santos² e Sandra Guerreiro³

1-Estudante de doutoramento em Ciências da Cognição e da Linguagem, Universidade Católica Portuguesa, Instituto de Ciências da Saúde, Lisboa, Portugal.

2-Universidade Católica Portuguesa, Center for Interdisciplinary Research in Health (CIIS), Instituto de Ciências da Saúde, Lisboa, Portugal.

3-Centro de Reabilitação Profissional de Gaia (CRPG), Gaia, Portugal.

Resumo

O traumatismo crânio-encefálico (TCE) é uma das principais causas de morte nos países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento. Os sobreviventes, a longo prazo, apresentam perturbações emocionais, cognitivas e, especialmente perturbações ao nível da comunicação que dificultam a sua reintegração social. Estas frequentemente são subestimadas devido à escassez de instrumentos de avaliação destinados a avaliar a competência comunicativa, ou seja, a adequação da comunicação interpessoal. A presente revisão tem como objetivo principal identificar as provas que avaliam a competência comunicativa em sujeitos que sofreram um TCE. Foram incluídos estudos publicados entre 2006 e 2016 nas bases de dados PubMed e ScienceDirect que incluíram as palavras-chave "TBI" e "communication" e/ou "language" e/ou "assessment" e/ou "pragmatics". Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: (i) publicados em revistas científicas revistas por pares (ii) realizados com adultos que tivessem sofrido um TCE (iii) destinados à avaliação da competência comunicativa e (iv) escritos em inglês, espanhol, francês ou português. Seis estudos preencheram esses critérios. No total, foram avaliados 434 sujeitos que tinham sofrido um TCE. Cinco estudos utilizaram provas que avaliavam a comunicação verbal e não verbal e um estudo utilizou apenas a comunicação verbal. Estas seis provas são bastante diferentes entre si, sendo umas mais completas que outras e variando o tempo de aplicação entre 10 e 90 minutos. Assim, a escolha do instrumento poderá variar em função do objetivo da avaliação e da situação clínica.

Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is one of the leading causes of death in developed and developing countries. In the long run, survivors present emotional, cognitive, and communication disorders that prevent social reintegration. These changes are often underestimated, since communicative competence, namely interpersonal communication adequacy after TBI, is hardly assessed due to the scarcity of assessment scales. This review aims to identify appropriate assessment tools for communicative competence in subjects who have undergone a TBI. PubMed and ScienceDirect databases were consulted using the terms "TBI" and "communication" and/or "language" and/or "assessment" and/or "pragmatics", for articles published between 2006 and 2016. The studies were selected according to the following criteria: (i) published in peer-reviewed journals, (ii) carried out with adults who had undergone

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Review Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, january-march · april-june 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Comunicação;
Perturbações da Comunicação;
Traumatismo Crânio-Encefálico;
Avaliação.

Keywords:

Brain Injuries, Traumatic;
Communication;
Communication Disorders;
Assessment.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Nicole Agrela
Rua de São Bento,
apartamentos Coobrava,
n.º 14, bloco B, 5.º B
9350-223 Ribeira Brava,
Madeira, Portugal

Recebido / Received: 2018-12-20

Aceite / Accepted: 2019-03-08

a TBI, (iii) aimed to the assessment of communicative competence, and (iv) written in English, Spanish, French or Portuguese. Six studies met these criteria. In total, 434 subjects who had undergone a TBI were evaluated. Five studies used verbal and non-verbal communication assessment tools and one study used only verbal communication. These six tools are quite different from each other, being some more complete than others and varying the application time between 10 and 90 minutes. Thus, the choice of the instrument may depend on the purpose of the evaluation and of the clinical situation.

Introdução

De acordo com vários estudos, constata-se que, apesar da incidência dos traumatismos crânio-encefálicos (TCE) ter diminuído ao longo das últimas décadas,¹⁻³ existe ainda um número elevado de casos, que apresentam, a longo prazo, sequelas orgânicas e funcionais condicionantes da sua qualidade de vida.⁴⁻⁸

Uma comunicação funcional exige proficiência na adaptação da linguagem nos diferentes contextos do dia-a-dia, ou seja, exige competência comunicativa.⁹ Esta competência implica uma capacidade que vai para além dos aspetos linguísticos (fonologia, semântica ou morfossintaxe), implica operações metalinguísticas e metacognitivas. Na fase crónica após TCE as alterações ao nível da comunicação são uma das consequências mais importantes,¹⁰⁻¹³ tornando-se a comunicação pouco funcional, desadequada e, por vezes ineficaz, tendo em conta que os doentes apresentam dificuldades na coerência e coesão do discurso, na adequação do vocabulário nos diferentes contextos do dia-a-dia, em manter o contacto ocular, em compreender situações que envolvam a ironia e o humor, em iniciar, manter ou alterar de forma adequada o tópico da conversa, em respeitar os turnos de comunicação, em reconhecer e produzir os aspetos prosódicos do discurso e em compreender e produzir as expressões faciais e os gestos.^{6,14-24}

As dificuldades supracitadas têm uma relação direta com os défices cognitivos, nomeadamente com alterações da atenção, da organização do pensamento, da memória, da perceção, do raciocínio, da orientação e da resolução de problemas. A maioria das pessoas que sofreram TCE apresenta estas alterações devido à localização das lesões, que frequentemente atingem os lobos frontais.²⁵ Assim, as alterações cognitivas, especialmente das funções executivas, condicionam a funcionalidade comunicativa destes sujeitos.²⁶⁻²⁸ E levam, por exemplo, a dificuldades na organização sequencial

dos acontecimentos de uma história e na efetividade e clareza da mensagem transmitida.²² A alteração da atenção terá como consequência diminuição da velocidade do processamento da informação e dificuldades em lidar com situações mais complexas, como a manutenção do tópico durante a conversação e a compreensão e expressão de linguagem figurativa.²⁹ Há autores que referem que dificuldades ao nível da memória de trabalho pressupõem que quanto mais extenso for o discurso produzido, maior será a tendência para o sujeito se afastar do tópico inicial, dependendo da memória verbal para manter a coesão.³⁰

O interesse pela avaliação da competência comunicativa surge apenas em finais do século XX, em resultado de se ter constatado que as alterações dos aspetos linguísticos, (fonologia, semântica e morfossintaxe), normalmente pouco afetados nos TCE, não justificavam as dificuldades de comunicação no dia-a-dia destes sujeitos.^{22,31,32} Depois de um TCE as pessoas falam melhor do que comunicam,³² ao contrário das pessoas com afasia resultante de acidente vascular cerebral que, normalmente, comunicam melhor do que falam.³³ Ao longo dos anos foram surgindo provas de natureza formal e informal (funcional) para avaliar a capacidade comunicativa, consequente de lesão cerebral independentemente da causa. No entanto, embora a avaliação informal seja importante para compreender as dificuldades de comunicação no dia-a-dia, é necessariamente incompleta para o estabelecimento de um programa de reabilitação. Assim, deve ter-se em consideração a necessidade de efetuar uma avaliação através de instrumentos aferidos, sensíveis às perturbações da competência comunicativa, o que não sendo fácil, é imprescindível para delinear o programa de reabilitação e facilitar a reintegração destas pessoas na sociedade.³⁴ Contudo, dadas as dificuldades envolvidas nesta avaliação, tanto mais que está relacionada com outras funções cognitivas, normalmente não é

realizada nos serviços de reabilitação. Esta prática tem consequências negativas, pois a incapacidade de comunicação pode limitar mais a qualidade de vida do que outras incapacidades mais visíveis, como as motoras ou a fala, propriamente dita.

Com o presente trabalho pretende-se chamar a atenção para esta problemática e identificar e analisar os instrumentos de avaliação existentes, a nível internacional, destinados a avaliar a competência comunicativa de pessoas que sofreram TCE.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, utilizando as palavras-chave “TBI” e “communication” e/ou “language”, “assessment”, “pragmatics”. Os estudos selecionados foram publicados num intervalo temporal de 11 anos, entre 2006 e 2016. Foi realizado um levantamento dos estudos existentes, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (i) publicados em revistas científicas revistas por pares (ii) realizados com adultos que tivessem sofrido um TCE (iii) que utilizassem provas/tarefas aferidas para avaliação da competência comunicativa e (iv) escritos em inglês, espanhol, francês ou português.

Resultados

Através da pesquisa nas duas bases de dados foram encontrados 2980 artigos. Após serem eliminados os artigos duplicados ficaram 1450. Destes, através do título e do resumo, foram identificados 30, mas só 15 artigos foram incluídos para a leitura do texto integral. No final foram selecionados seis estudos que cumpriram a totalidade dos critérios previamente estabelecidos. A causa mais frequente que levou à exclusão de estudos foi a não utilização de provas aferidas que avaliassem especificamente a comunicação após TCE.

Os seis estudos incluídos na revisão descrevem outras tantas provas de avaliação formal, bem como a respetiva aplicação e foram realizados na Austrália,³⁵ França,^{6,19,23} Itália¹⁴ e Canadá.³⁶ No total, avaliaram 434 sujeitos que tinham sofrido um TCE e que apresentavam alterações da comunicação. Em cinco dos estudos foram utilizados sujeitos de controlo, emparelhados por algumas variáveis, sem antecedentes de doenças psiquiátricas, neurológicas ou outras que pudessem interferir com os processos de comunicação. No estudo restante, os resultados foram comparados com os da-

dos normativos do próprio teste aplicado. As principais características e resultados de cada um dos estudos são apresentadas na Tabela I.

Apesar destes estudos pretenderem contribuir para avaliação das capacidades comunicativas das pessoas que sofreram TCE, os seus objetivos específicos eram diferentes, bem como o conteúdo das provas utilizadas:

- a) O estudo de Angeleri e colegas¹⁴ tinha como objetivo principal avaliar a compreensão e a produção de aspetos linguísticos, paralinguísticos, extralinguísticos, de contexto e de conversação através da *Assessment Battery of Communication (ABaCo)*.¹⁴ Esta prova possui duas formas equivalentes, Forma A e Forma B, sendo muitos dos itens baseados em vídeos (20-25 segundos cada). Esta bateria foi validada para a população italiana e mostrou ter bons resultados de fiabilidade e de concordância entre os avaliadores. A prova demora cerca de 90 minutos a ser aplicada e a cotação é feita quantitativamente. Os autores constataram dificuldades na compreensão e na produção de expressões faciais, na prosódia, nos gestos, nas situações que envolvem a ironia e o humor, na adequação do vocabulário de acordo com determinado contexto, na compreensão de enunciados ambíguos e na manutenção do tópico.¹⁴
- b) O estudo de Rousseaux e colaboradores²³ teve como finalidade analisar a conversação, no sentido de identificarem as principais dificuldades a nível verbal e não-verbal. Assim, foi utilizado *The Lille Communication Test (LCT)*,³⁷ prova inicialmente criada para avaliar pessoas que sofreram acidente vascular cerebral, sendo constituída por três partes, a primeira avalia a capacidade de cumprir, a atenção ao interlocutor e o envolvimento na interação. A segunda e terceira parte avaliam a comunicação verbal e não-verbal. Esta prova foi validada para a população francesa e mostrou ter boas qualidades métricas no respeitante à concordância entre os avaliadores. A prova demora cerca de 60 minutos e a cotação é feita quantitativamente. Os sujeitos que sofreram TCE apresentaram dificuldades em responder a questões mais complexas, na manutenção do tópico, na introdução de novos tópicos, na coerência e coesão do discurso oral, na adaptação da prosódia e na compreensão de gestos.²³

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão.

Prova utilizada	Objetivo da prova	Participantes	Idade	Tempo de evolução	Gravidade do TCE (escala de Glasgow)	Resultados/Conclusões
<i>Assessment Battery of Communication</i> (14)	Avaliar a compreensão e a produção de aspetos linguísticos, paralinguísticos, extralinguísticos, de contexto e de conversação	Dois grupos: G1: 21 TCE G2: 33 controlos	20 a 68 anos	Entre 2 meses a 20 anos após o TCE	Grave e moderado	Os sujeitos que tinham sofrido um TCE tiveram um pior desempenho do que os de controlo em todas as escalas do ABAco, exceto na escala de conversação em que não foram verificadas alterações significativas nos dois grupos
<i>Lille Communication Test</i> (LCT) (44)	Avaliar a capacidade de cumprimentar, atenção, envolvimento na interação e a comunicação verbal e não-verbal	Quatro Grupos: G1: 16 TCE na fase de reabilitação; G2:16 controlos O G3: 18 TCE na fase crónica; G4:18 controlos	18 a 56 anos	G1: 2 meses a 1 ano após TCE G3: 2 anos após TCE	Grave	Os sujeitos que sofreram um TCE grave demonstraram ter dificuldades na atenção e na motivação para a comunicação e na comunicação verbal/ não verbal, sendo estas alterações mais graves na fase de reabilitação do que na fase crónica
<i>Conjunto de tarefas de Dardier et al.</i> (19)	Avaliar a produção (entrevista), a compreensão (de pedidos) e a metapragmática	Dois grupos: G1: 11 TCE G2:11 controlos	18 a 49 anos	Entre 2 a 16 anos após o TCE	Grave	Os sujeitos que sofreram um TCE tiveram pior desempenho que os controlos na produção (manutenção do tópico) e na metapragmática. A compreensão estava mantida para os dois grupos
<i>Protocole Montréal d'évaluation de la communication</i> (45)	Avaliar a comunicação verbal e não verbal durante a conversação	195 TCE	≥ 16 anos	Não referido	Leve, moderado e grave	Verificaram que os sujeitos com TCE grave apresentam uma comunicação menos eficaz do que os sujeitos com TCE leve e moderado
<i>Grelha de análise linguística (GALI)</i> (6)	Avaliar a comunicação verbal e não-verbal durante a conversação	Dois grupos: G1: 17 TCE G2: 34 controlos (emparelhado com 2 sujeitos do grupo de controlo)	20 a 59 anos	Entre 3 a 42 meses após o TCE	Grave	Os sujeitos com TCE apresentam dificuldades na comunicação verbal e na comunicação não-verbal comparativamente ao grupo de controlo
<i>La Trobe Communic. Quest. – LCQ</i> (48)	Avaliar a com. verbal e não verbal com 2 questionários: um dirigido ao TCE e outro ao seu cuidador	44 TCE divididos em três grupos: G1: 14 TCE intervenção feita com o seu cuidador; G2: 15 TCE; G3:15 controlos	≥18 anos	≥ 9 meses após lesão cerebral	Grave e moderado	Melhoria na comunicação verbal e não verbal nos sujeitos em que a intervenção era realizada juntamente com os seus cuidadores

c) As tarefas utilizadas no estudo de Dardier e colaboradores¹⁹ têm como objetivo principal avaliar a produção, a compreensão e a metapragmática, durante a conversação e têm uma duração média de 30 minutos. A cotação das tarefas é realizada qualitativamente, no entanto, revelou uma boa concordância entre os avaliadores. Os autores verificaram dificuldades na manutenção do tópico e na capacidade de refletir e justificar as suas respostas de acordo com o que era solicitado (metapragmática).¹⁹

d) O estudo de Leblanc e colaboradores,³⁶ utilizou o *Protocole Montréal d'évaluation de la communication*.³⁸ Esta prova é uma ferramenta que tem como objetivo principal identificar, de uma forma

breve, quais são as principais dificuldades ao nível da comunicação verbal e não-verbal durante a conversação. Esta prova é aplicada durante 10 minutos, sendo a cotação feita qualitativa e quantitativamente. Relativamente às suas qualidades métricas não foi possível tirar uma conclusão precisa, pois os dados na literatura são inconclusivos, uma vez que num estudo³⁹ mostrou ter baixa concordância entre avaliadores e noutra apresentou boas qualidades métricas.⁴⁰ Nesta prova os sujeitos apresentaram dificuldades em iniciar um tópico conversacional, em adequar o vocabulário aos diferentes contextos e ainda que o conteúdo transmitido durante a conversação não é o mais adequado (expressão imprecisa das ideias, comen-

tários impróprios/inesperados e repetição).³⁶

e) A Grelha de Análise Linguística (GALI)⁶ é uma ferramenta que foi validada para a população francesa e foi testada por Sainson e colaboradores⁶ com o objetivo principal de avaliar a comunicação verbal e não-verbal durante uma conversa entre o avaliador e o sujeito que sofreu um TCE. Esta prova demora também cerca de 10 minutos a ser aplicada e a sua análise é realizada quantitativa e qualitativamente, tendo demonstrado ter uma boa concordância entre os avaliadores. Com a GALI os autores verificaram que os sujeitos apresentavam alterações ao nível da competência comunicativa, como por exemplo, na prosódia, nas expressões faciais, nos gestos, na coerência e coesão do discurso oral, no contacto ocular, nos turnos comunicativos, em questionar o interlocutor e em contribuir de forma adequada para a realização de uma conversa.⁶

f) Para verificar a eficácia de um programa de reabilitação em pessoas que sofreram TCE, Togher e colegas³⁵ utilizaram o *La Trobe Communication Ques-*

tionnaire (LCQ).⁴¹ É um questionário, tipo escala de Likert, com 30 itens que fornece uma perceção subjetiva da comunicação verbal e não-verbal dos sujeitos que sofreram uma lesão cerebral e dos seus cuidadores. Apresenta duas formas, ambas idênticas no conteúdo, ou seja, um formulário é preenchido pelos sujeitos que sofreram um TCE e o outro é preenchido pelos seus cuidadores. Os questionários demoram cerca de 10/15 minutos a ser preenchidos e a cotação é feita qualitativa e quantitativamente. O LCQ demonstrou ter uma boa consistência interna para ambas as formas.

Discussão

Esta revisão da literatura contém seis estudos que cumpriam os critérios de inclusão inicialmente definidos, com o objetivo de compilar e analisar os estudos que avaliassem a competência comunicativa em sujeitos que tivessem sofrido TCE. Verificou-se que as provas de avaliação já existentes são suficientes e abrangem todos os aspetos importantes da competência comunicativa, verbais e não-verbais. Apenas num dos estudos esta

Tabela 2. Parâmetros avaliados nos seis conjuntos de provas

Parâmetros avaliados	<i>Assessment Battery of Communication (ABaCO)</i>	<i>The Lille Communication Test (LCT)</i>	<i>Conjunto de tarefas de Dardier e colaboradores</i>	<i>Protocole Montréal d'évaluation de la communication</i>	<i>Grelha de análise linguística (GALI)</i>	<i>La Trobe Communication Questionnaire (LCQ)</i>
<i>Manutenção do tópico</i>	x	x	x	x	x	x
<i>Introdução de novos tópicos</i>	x	x	x	x	x	x
<i>Turnos comunicativos</i>	x	x	x	x	x	
<i>Respeitar a estrutura da conversa</i>	x	x	x	x	x	x
<i>Organização do discurso</i>	x	x	x		x	x
<i>Adequação do vocabulário</i>	x	x	x	x	x	x
<i>Compreensão de enunciados ambíguos</i>	x	x	x	x	x	x
<i>Compreender e produzir a ironia</i>	x					
<i>Compreender e produzir o humor</i>	x			x		
<i>Contradição paralinguística</i>	x					
<i>Compreender e produzir pistas paralinguísticas (entoação, ritmo, velocidade, fluência)</i>	x	x		x	x	x
<i>Contacto ocular</i>		x		x	x	x
<i>Produzir gestos</i>	x	x			x	
<i>Compreender os gestos</i>	x	x			x	
<i>Compreender as expressões faciais</i>	x	x		x	x	
<i>Metapragmática</i>			x			

avaliação é feita somente com tarefas verbais,¹⁹ sendo por isso insuficiente, pois os aspetos não-verbais são essenciais na comunicação interpessoal. De salientar que a aplicação destas provas em países diferentes daqueles onde foram originalmente criadas, obriga a que seja feita validação noutras populações, tanto das componentes verbais, como não-verbais.

Nos estudos selecionados para esta revisão^{6,14,19,23,35,36} alguns dos parâmetros avaliados são comuns nas seis provas: a manutenção do tópico, a introdução de novos tópicos e o respeitar a estrutura da conversa; a adequação do vocabulário; a compreensão de enunciados ambíguos.^{6,14,19,37,38,41} A capacidade de organização do discurso é avaliada em cinco das provas^{6,14,19,37,41} bem como o respeito pelos turnos comunicativos,^{6,14,19,37,38} a compreensão e produção de pistas paralinguísticas - entoação, ritmo, velocidade, fluência^{6,14,37,38,41} e o contacto ocular.^{6,19,37,38,41} A compreensão e produção de expressões faciais são avaliadas em quatro provas^{6,14,37,38} a produção e a compreensão de gestos em três das provas^{6,14,37} e a capacidade de compreender e produzir situações que envolvam o humor apenas em duas provas.^{14,38}

Do mesmo modo, foi possível verificar que muitas das alterações constatadas nas pessoas que sofreram TCE são comuns nesses mesmos estudos, como por exemplo, na introdução de novos tópicos,^{23,36} na manutenção do tópico,^{14,19,23} na coerência e coesão do discurso oral,^{6,23,36} na adequação do vocabulário de acordo com determinado contexto,^{14,36} na adaptação da prosódia e na produção e compreensão de gestos^{6,14,23} e nas expressões faciais.^{6,14}

O *Protocole Montréal d'évaluation de la communication*^{36,38} e a GALL,⁶ são provas em que os parâmetros a serem avaliados são preenchidos unicamente através de uma conversa entre um avaliador e um sujeito que sofreu TCE. O facto destas avaliações serem baseadas na conversação pode trazer algumas vantagens, como por exemplo, a espontaneidade do discurso, a facilidade e a brevidade com que a prova é aplicada. Contudo, tem a desvantagem de poder mascarar algumas das dificuldades nos sujeitos com TCE, pois numa conversação de 10 minutos dificilmente se podem avaliar todos os aspetos significativos de interesse para um correto diagnóstico. De modo mais abrangente, a bateria *ABaCo*,¹⁴ para além de avaliar a conversação, tem em conta outros fatores, como a compreensão e a produção de aspetos extralinguísticos e paralinguísticos (gestos, prosódia e expressões faciais) que são avaliados maioritariamente

pela visualização de vídeos com representação de ações, fazendo assim uma avaliação mais completa.

No geral, as provas mencionadas nos diferentes estudos, apresentam boas qualidades métricas,^{6,14,19,37,41} apenas relativamente ao *Protocole Montréal d'évaluation de la communication*³⁸ existem dúvidas, pois foram verificadas discrepâncias nos vários estudos que avaliaram a concordância entre os avaliadores.^{39,40}

O preenchimento de quase todas as provas citadas é realizado por um avaliador independente, apenas o LCQ⁴¹ é de autopreenchimento, duas formas equivalentes de um questionário, sendo uma preenchida pelo sujeito que sofreu TCE e a outra por um familiar/cuidador. Apesar de o LCQ ter demonstrado boas qualidades métricas e de ser fácil de aplicar e de cotar, é uma prova mais subjetiva. A opinião dos doentes sobre as suas limitações nem sempre coincide com a opinião dos seus familiares,⁷ podendo, assim, não serem evidenciados alguns problemas existentes e, do mesmo modo, não serem incluídos nos programas de reabilitação.

De entre os restantes instrumentos de avaliação, a *ABaCo*¹⁴ parece ser o mais adequado, pois avalia a pragmática de modo bastante completo e tem a vantagem de possuir duas formas equivalentes (Forma A e Forma B), o que não acontece nas outras provas. Estas duas formas são úteis para efetuar a avaliação e a reavaliação, evitando o possível efeito de aprendizagem e fornecendo informações cruciais para a implementação de programas de reabilitação individualizados. A única desvantagem da *ABaCo* é o tempo de aplicação, bastante extenso, em média 90 minutos.

Conclusão

Esta revisão pretendeu compilar os instrumentos existentes, aferidos para avaliar a competência comunicativa após TCE, bem como o tipo de tarefas utilizadas. As investigações feitas até agora têm sido realizadas em populações de língua inglesa (Austrália), italiana e francesa (França e Canadá-Quebeque), e referem-se mais às incapacidades do que à recuperação dos doentes, após reabilitação.

Para a população portuguesa ainda não existem provas validadas para avaliar esta dimensão, que muito frequentemente não é diagnosticada nem intervencionada. Assim, seria importante a criação de um novo instrumento ou a validação de um ou mais já existentes, uma vez que consoante a situação clínica do doente, incluindo o tempo de evolução e os objetivos da própria avaliação,

se pode escolher um instrumento genérico e rápido ou um mais completo e, forçosamente, mais demorado. ■

Responsabilidades Éticas

Conflito de Interesses: Os autores declaram não ter conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

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

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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

Referências

- Dias C, Rocha J, Pereira E, Cerejo A. Traumatic brain injury in Portugal: trends in hospital admissions from 2000 to 2010. *Acta Med Port.* 2014;27:349-56.
- Flanagan SR, Hibbard MR, Gordon WA. The impact of age on traumatic brain injury. *Phys Med Rehabil Clin.* 2005;16:163-77.
- Steuclid WL, Cortbus F, Schwertfeger K. Epidemiology and prevention of fatal head injuries in Germany: trends and the impact of the reunification. *Acta Neurochir.* 2005;147:231-42.
- Bruns J, Hauser W. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia.* 2003;44:2-10.
- Drummond SS, Boss MR. Functional communication screening in individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2004;18:41-56.
- Sainson C, Barat M, Aguert M. Communication disorders and executive function impairment after severe traumatic brain injury: An exploratory study using the GALI (a grid for linguistic analysis of free conversational interchange). *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57:664-83. doi: 10.1016/j.rehab.2014.08.011.
- Santos ME, Castro-Caldas A, Sousa L. Spontaneous complaints of long-term traumatic brain injured subjects and their close relatives. *Brain Injury.* 1998;12: 759-67.
- Sohlberg MM, Mateer CA. *Cognitive Rehabilitation: An Integrative Neuropsychological Approach.* New York: The Guilford Press; 2001.
- Gabbatore I, Sacco K, Angeleri R, Zettin M, Bara B, Bosco F. Cognitive pragmatic treatment: a rehabilitative program for traumatic brain injury individuals. *J Head Trauma Rehabil.* 2014;30:14-28. doi: 10.1097/HTR.0000000000000087.
- Adams C. Practitioner review: The assessment of language pragmatics. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002;43:973-87.
- Galski T, Tompkins C, Johnston MV. Competence in discourse as a measure of social integration and quality of life in persons with traumatic brain injury. *Brain Injury.* 1998;12:769-82.
- Levinson FC. *Pragmatics.* Cambridge: Cambridge University Press; 1983.
- Penn C. Pragmatic assessment and therapy for persons with brain damage. *Brain Lang.* 1999;68:535-52.
- Angeleri R, Bosco FM, Zettin M, Sacco K, Colle L, Bara BG. Communicative impairment in traumatic brain injury: A complete pragmatic assessment. *Brain Lang.* 2008;107:229-45.
- Angeleri R, Bosco FM, Gabbatore I, Bara BG, Sacco K. Assessment battery for communication (ABaCo): normative data. *Behav Res Methods.* 2012;44:845-61. doi: 10.3758/s13428-011-0174-9.
- Bosco FM, Angeleri R, Sacco K, Bara BG. Explaining pragmatic performance in traumatic brain injury: a process perspective on communicative errors. *Int J Lang Commun Disord.* 2015;50:63-83. doi: 10.1111/1460-6984.12114.
- Coelho CA, Youse KM, Le KN. Conversational discourse in closed-head-injured and non-brain-injured adults. *Aphasiology* 2010;16:659-72.
- Cummings L. *Pragmatic Disorders.* New York: Springer; 2014.
- Dardier V, Bernicot J, Delanoë A, Vanberten M, Fayada C, Chevignard M, et al. Severe traumatic brain injury, frontal lesions, and social aspects of language use: a study of French-speaking adults. *J Commun Disord.* 2011;44:359-78. doi: 10.1016/j.jcomdis.2011.02.001.
- Drummond B. Functional communication screening in individuals with traumatic brain injury. *Brain Injury.* 2004; 18:41-56.
- Green RE, Turner GR, Thompson WF. Deficit in facial emotion perception in adults with recent traumatic brain injury. *Neuropsychologia.* 2004;42:133-41.
- McDonald S. Viewing the brain sideways? Right hemisphere versus anterior models of non-aphasic language disorders. *Aphasiology.* 1993;7:535-49.
- Rousseaux M, Vérigneaux C, Kozłowski O. An analysis of communication in conversation after severe traumatic brain injury. *Eur J Neurol.* 2010;17:922-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02945.x.
- Sacco K, Angeleri R, Bosco FM, Colle L, Mate D, Bara BG. Assessment Battery for Communication—ABaCo: A new instrument for the evaluation of pragmatic abilities. *J Cogn Sci.* 2008;9:111-57.
- Douglas JM. Relation of executive functioning to pragmatic outcome following severe traumatic brain injury. *J Speech Lang Hear Res.* 2010;53:365-82. doi: 10.1044/1092-4388
- Barman A, Chatterjee A, Bhide R. Cognitive impairment and rehabilitation strategies after traumatic brain injury. *Indian J Psychol Med.* 2016;38:172-81.
- Martin I, McDonald S. Weak coherence, no theory of mind, or executive dysfunction? Solving the puzzle of pragmatic language disorders. *Brain Lang.* 2003; 85: 451-66.
- Perkins MR. The scope of pragmatic disability: A cognitive approach. In: Muller n, editor. *Pragmatics and clinical applications.* Amsterdam: John Benjamins; 2000.p.7-28.
- Stemmer B, Giroux F, Joannette Y. Production and evolution of request by right hemisphere brain-damage individuals. *Brain Lang.* 1994;7:1-31.
- Smith R, Heuerman M, Wilson BM, Proctor A. Analysis of normal discourse patterns. *Brain Cogn.* 2003;53:368-71.
- Prutting CA. Pragmatics as social competence. *J Speech Hear Disord.* 1982;47:123-34.
- Milton S, Prutting C, Binder G. Appraisal of communication competence in head injury. *Clin Aphasiol.* 1984;14:114-23.
- Holland A. Observing functional communication of aphasic adults. *J. Speech Hear. Disord.* 1982;47:50-6.
- Steiner VA, Mansur LL. Contribuições da Análise Conversacional ao estudo do traumatismo crânio-encefálico: relato de um caso. *Rev Soc Bras Fonoaudiol.* 2008;13:82-8.
- Togher L, McDonald S, Tate R, Rietdijk R, Power E. The effectiveness of social communication partner training for adults with severe chronic TBI and their families using a measure of perceived communication ability. *NeuroRehabilitation.* 2016;38:243-55. doi: 10.3233/NRE-151316.
- LeBlanc J, de Guise E, Champoux MC, Couturier C, Lamoureux J, Marcoux J, et al. Acute evaluation of conversational discourse skills in traumatic brain injury. *Int J Speech Lang Pathol.* 2014;16:582-93. doi: 10.3109/17549507.2013.871335..
- Rousseaux M, Delacourt A, Wyrzykowski N, Lefeuvre M. TLC: Test Lillois de Communication. Isbergue: Ortho Edition; 2001.
- Joanette Y, Ska B, Côté H. *Protocole Montréal d'Évaluation de la Communication.* Isbergues: Ortho Édition ; 2004.
- Côté H, Moix V, Giroux F. Évaluation des troubles de la communication des cérébrólésés droits. *Rééduc Orthophonique.* 2004 ;219 :107-122.
- Fonseca RP, Joanette Y, Côté H, Ska B, Giroux F, Fachel JM, et al. Brazilian version of the Protocole Montréal d'Évaluation de la Communication (Protocole MEC): Normative and reliability data. *Span J Psychol.* 2008;11:678-88.
- Douglas JM, O'Flaherty CA, Snow PC. Measuring perception of communicative ability: The development and evaluation of the La Trobe Communication Questionnaire. *Aphasiology.* 2000;14: 251-68.

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Protocolo de Estudo Genético das Leucoencefalopatias Hereditárias de Início no Adulto: Proposta de Avaliação Sistemática do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

Investigation of Genetic Aetiology in Hereditary Leukoencephalopathies: Systematic Approach Proposal from the Group of Neurogenetics of Centro Hospitalar de São João

Mafalda Seabra^{1,2*}, Luísa Sampaio³, Elsa Azevedo^{1,2}, Miguel Leão⁴, Joana Guimarães^{1,2}, em nome do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

2-Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

3-Serviço de Neurorradiologia do Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal.

4-Serviço de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 19, Número 1-2, janeiro-março · abril-junho 2019. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Review Article, published in Sinapse, Volume 19, Number 1-2, january-march · april-june 2019. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Leucoencefalopatias/diagnóstico; Leucoencefalopatias/genética.

Keywords:

Leukoencephalopathies/diagnóstico; Leukoencephalopathies/genetics.

*Autor Correspondente/

Corresponding Author:

Mafalda Seabra
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
mafseabra@hotmail.com

Recebido / Received: 2018-15-07

Aceite / Accepted: 2019-03-08

Resumo

As leucoencefalopatias hereditárias são doenças raras, mais frequentemente diagnosticadas na infância, mas com uma importância crescente na idade adulta devido ao uso crescente da ressonância magnética cerebral. O seu diagnóstico exige a exclusão de causas adquiridas e a consideração sequencial de dados clínicos e paraclínicos. O Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar de São João, grupo multidisciplinar de Neurologistas e Geneticistas, delineou uma proposta de avaliação sistematizada para a investigação etiológica genética das leucoencefalopatias hereditárias, tendo por base documentos de consenso internacionais e a evidência científica entretanto publicada.

Abstract

Genetic leukoencephalopathies are rare diseases, usually diagnosed in childhood, but growingly recognised in adults, in part due to the growing use of magnetic resonance imaging. To make this diagnosis acquired causes must be excluded and clinical and paraclinical data must be considered. The Centro Hospitalar São João Neurogenetics Group, a multidisciplinary team of Neurologists and Geneticists, devised a systematic approach proposal for the investigation of the genetic etiology of the Genetic leukoencephalopathies based on international consensus documents and recent published scientific evidence.

Introdução

As alterações de densidade (em tomografia computadorizada, TC) ou de sinal (em ressonância magnética, RM) da substância branca são observadas frequentemente na prática clínica, estando maioritariamente associadas a doenças adquiridas, incluindo inflamatórias, vasculares, infecciosas, neoplásicas ou tóxicas. Por outro lado, as leucoencefalopatias de causa genética são encontradas mais raramente (a sua prevalência e incidência não estão bem estabelecidas devido às dificuldades de diagnósti-

co). Entende-se por leucoencefalopatia hereditária a doença com envolvimento primário vascular ou neuronal, que é sistémico, e no qual as alterações da substância branca são secundárias. Já as leucodistrofias são doenças hereditárias que afectam a substância branca do sistema nervoso central (SNC), por envolvimento primário das células gliais, com ou sem envolvimento da mielina do sistema nervoso periférico. Em conjunto afectam 1/7500 indivíduos. Ambas as entidades são mais frequentemente diagnosticadas na infância (estando estas

entidades mais bem definidas), mas existem casos de início no adulto. Em algumas instâncias, o seu início pode ser na infância, com progressão lenta e apenas reconhecida em idade adulta.

Este documento pretende apresentar um protocolo de estudo genético nas leucoencefalopatas hereditárias nos adultos para utilização padronizada e sistemática na prática clínica.

Metodologia

O Grupo de Neurogenética (GNgen) do Centro Hospitalar de São João (CHSJ), criado em 2011, reúne periodicamente para promover a partilha de conhecimentos e a discussão clínica e científica no âmbito das doenças neurogenéticas. É constituído por um conjunto definido de profissionais provenientes de diferentes áreas técnico-científicas. As reuniões são abertas a todos os médicos do CHSJ.

A elaboração do protocolo de estudo genético das leucoencefalopatas hereditárias em idade adulta, à semelhança dos restantes protocolos elaborados pelo GNgen,^{1,2} foi entregue a um núcleo de autores que estabeleceram a metodologia de trabalho, pesquisaram e analisaram a literatura existente na PubMed (até 12/12/2018), assim como de dados do GeneReviews, reunindo os dados disponíveis e elaboraram uma primeira versão do protocolo, que foi enviada a todos os membros por correio electrónico. As diversas opiniões foram incorporadas na versão definitiva, que foi debatida e aprovada em reunião do GNgen.

Este protocolo será revisto sempre que seja entendido necessário e oportuno.

Estudo genético das leucoencefalopatas hereditárias

As leucoencefalopatas hereditárias podem ser separadas em 3 categorias:

- Leucoencefalopatas caracterizadas clínica, radiológica e patologicamente, mas sem gene identificado;
- Leucoencefalopatas causadas por gene que codifica enzimas não directamente relacionadas com vias metabólicas (diagnóstico por análise genética);
- Leucoencefalopatas causadas por genes que codificam enzimas e proteínas envolvidas no metabolismo celular (erros inatos do metabolismo), que podem ser diagnosticadas por análise bioquímica do sangue ou urina.

A abordagem geral ao diagnóstico das leucoencefalopatas hereditárias envolve, numa primeira fase, a

exclusão de possíveis causas adquiridas. São dados que podem sugerir uma doença adquirida: início rápido, responsividade a corticoterapia, sinais sistémicos, RM cerebral com realce com gadolínio, envolvimento da medula espinhal cervical. Posteriormente, perfila-se a consideração sequencial de aspectos clínicos, imagiológicos e exames adicionais (bioquímicos e genéticos), que culmina na confirmação o diagnóstico (Fig. 1).

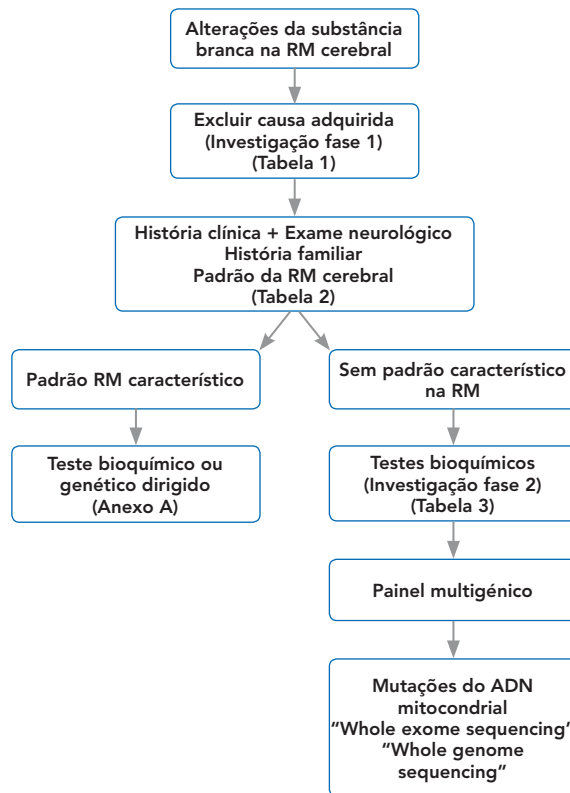


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico das leucoencefalopatas hereditárias – baseado em^{3,16}

Tabela 1. Exclusão de causas adquiridas, baseado em³

Investigação fase 1	
Sangue	Hemograma, VS, vitamina B12, folato, homocisteína total, ácido metilmalónico, electrólitos, função hepática, função tiroideia, lipidograma, glicose, HbA1c Serologias da sífilis, HIV, hepatite B e C, tuberculose ANA, ENA, ANCA, anticoagulante lúpico, anti-DsDNA, anticorpo anti-cardiolipina, imunoglobulinas – electroforese, ECA, anticorpos anti-neuronais Anti-Beta 2 microglobulina Pesquisa de drogas no sangue e na urina Uso de fármacos (ex: imunossuppressores)
Líquido céfalo-raquidiano	Contagem celular, proteínas, glicose, bandas oligoclonais, PCR de vírus JC
Outras investigações	Estudos de condução nervosa Potenciais evocados visuais Ecocardiograma transtorácico, ecoDoppler dos vasos do pescoço e transcraniano

A Tabela I esquematiza alguns estudos relevantes no processo de exclusão de causas adquiridas e alguns estudos complementares que poderão ajudar a enquadrar o diagnóstico etiológico.

I. Clínica

Tratando-se de um grupo de patologias muito heterogêneo, os sintomas neurológicos poderão ser inespecíficos se isolados, incluindo: enxaqueca, depressão, alterações do comportamento, défice cognitivo do tipo subcortical, ataxia, neuropatia periférica, espasticidade, sintomas bulbares, disfunção autonómica, sintomas extrapiramidais. Na maioria dos casos, os sintomas motores dominam o quadro clínico, devido ao envolvimento dos feixes de substância branca, particularmente a via piramidal. O atingimento é habitualmente simétrico e pode afectar, numa fase inicial, e de forma preferencial, os membros inferiores. É de destacar a ausência de défices corticais, embora possa haver extensão da doença à substância cinzenta manifestando-se, por exemplo, por crises epiléticas.

Para além dos sintomas neurológicos, a presença de sinais e sintomas extra-neurológicos é comum e pode apontar para um diagnóstico específico, entre os quais são de destacar perturbações que afectam: órgãos dos sentidos (ou pelo menos olho e ouvido) sistema endócrino, sistema gastrointestinal, sistema músculo-esquelético, sistema génito-urinário, coração, pele, entre outros. Sugere-se a pesquisa sistemática da seguinte lista de sinais e sintomas:

- Calvície central, icterícia, xantomas, angioqueratomas
- Emagrecimento, anorexia, vómitos
- Diarreia crónica, organomegalia
- Défices hormonais (hormonas sexuais, hormonas produzidas pela glândula suprarrenal, hormona de crescimento)
- Cataratas, vítreo, degenerescência retiniana, nistagmo, oftalmoparésia, córnea verticilata, atrofia do nervo óptico, distrofia da mácula, cegueira cortical
- Surdez
- Cardiopatia
- Incontinência urinária, falência autonómica
- Sintomas psiquiátricos (ex. alucinações auditivas, delírio, depressão, alteração do comportamento, irritabilidade, ansiedade), psicose refractária, catatonia
- Défices cognitivos (nomeadamente de tipo frontal), episódios *stroke-like*, crises epiléticas, mani-

festações bulbares, mioclonias do palato, paraparésia espástica, acroparestesias, polineuropatia, miopatia, distonia

Tendencialmente verifica-se uma deterioração gradual da função do sistema nervoso central. As apresentações agudas podem ser precipitadas por várias intercorrências, como trauma, infecções ou tóxicos, o que dificulta o diagnóstico, mas em algumas entidades pode ocorrer acidente vascular cerebral (ex. CADASIL, Fabry) ou episódios *stroke-like* (ex. MELAS).

II. História familiar

A presença de história familiar auxilia o diagnóstico, podendo o padrão de hereditariedade ser autossómico recessivo (AR), autossómico dominante (AD), ligado ao X ou mitocondrial. Contudo, muitas vezes não é encontrada evidência de associação familiar, sugerindo a ocorrência de mutações de novo. Em particular deve ser tida em conta a presença de consanguinidade parental e das seguintes manifestações: hipotonia, macrocefalia, espasticidade, distonia, crises epiléticas, ataxia e/ou atraso do desenvolvimento.

III. Neuroimagem

A RM cerebral é um instrumento que pode ser muito útil na distinção de causas adquiridas e genéticas; por exemplo, lesões com distribuição assimétrica, multifocais, com realce após contraste e rapidamente progressivas apontam para uma causa adquirida, enquanto áreas de desmielinização bilaterais, simétricas, confluentes e persistentes em avaliações seriadas favorecem uma etiologia genética. Por esta razão é pertinente realizar RM cerebrais seriadas, habitualmente com intervalos mínimos de 6-12 meses até ser feito o diagnóstico definitivo.

Existem duas principais classificações para as lesões encontradas na RM cerebral:

1. Padrão vascular *versus* não vascular (cavitário e outros tipos)
2. Padrão desmielinizante *versus* hipomielinizante

Considera-se desmielinização a destruição ou dano da mielina que pode ser normal ou anormalmente formada (hipossinal em T1), e que normalmente se associa a inflamação (imagiologicamente com realce após contraste e eventualmente com restrição à difusão). Inversamente, a hipomielinização refere-se a um atraso da mielinização ou quantidade/qualidade deficiente da mielina (imagiologicamente traduz-se por iso/hipossinal da

substância branca em T1 e hipersinal em T2).

É importante frisar que o padrão de atingimento da substância branca só pode ser identificado até um certo estadio da patologia, uma vez que as fases avançadas expressam em geral atingimento difuso e confluyente da substância branca, associadas muitas vezes a perda de volume, sendo esta expressão de lesão da substância branca não específica das leucodistrofias (por exemplo, encontrada em fases avançadas de esclerose múltipla). Por outro lado, as fases muito iniciais também podem cursar com alterações pontuais e inespecíficas do sinal da substância branca.

No processo de investigação com RM de doentes com leucoencefalopatia de etiologia indeterminada considera-se adequado que sejam incluídas, pelo menos numa avaliação, imagens após contraste, um estudo de difusão, uma sequência de elevada susceptibilidade magnética (T2* ou SWI – *susceptibility weighted-imaging*) e uma espectroscopia (cujos achados são na maioria dos casos inespecíficos).

A RM medular, em casos seleccionados, poderá ter um papel diagnóstico adicional no estudo etiológico, por poder potencialmente mostrar alterações do sinal medular, nomeadamente na doença de Alexander, na leu-

Tabela 2. Achados na RM cerebral, baseado em ^{3,4}

Padrão de envolvimento da substância branca	
Envolvimento predominantemente frontal	Leucodistrofia metacromática, leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada, doença de Alexander
Envolvimento predominantemente parietal	Leucodistrofia AD de início no adulto
Envolvimento predominantemente periventricular	Doença com corpos de poliglucosano do adulto, leucodistrofia metacromática, doença de Krabbe
Envolvimento predominantemente parieto-occipital	Doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia ligada ao X
Envolvimento subcortical	Acidúria hidroxiglutarica-L-2
Alterações do lobo temporal anterior	CADASIL, doença com corpos de poliglucosano do adulto
Envolvimento do tronco cerebral	Doença de Alexander, Doença com corpos de poliglucosano do adulto, Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e aumento de lactato, Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada
Envolvimento do cerebelo	Xantomatose cerebrotendinosa, adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander, leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e aumento de lactato, leucodistrofia AD de início no adulto
Realce com contraste	Adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander, doenças mitocondriais
Fibras em U	
Poupança das fibras em U	Leucodistrofia metacromática, xantomatose cerebrotendinosa, doença com corpos de poliglucosano do adulto, doença de Krabbe
Envolvimento das fibras em U	Acidúria hidroxiglutarica-L-2, doença com corpos de poliglucosano do adulto
Atingimento do corpo caloso	
Adelgaçamento	Leucodistrofia AD de início no adulto, <i>vanishing white matter disease</i> , Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada
Hipersinal em T2	Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada, <i>vanishing white matter disease</i>
Outros achados	
Realce do feixe corticoespinal	Doença de Krabbe, adrenoleucodistrofia, xantomatose cerebrotendinosa, Leucodistrofia AD de início no adulto, doença de Alexander
Envolvimento dos gânglios da base	Xantomatose cerebrotendinosa, doença de Alexander, acidúria hidroxiglutarica-L-2, gangliosidose GM1 e GM2
Hipossinal em T2 do núcleo denteado	Xantomatose cerebrotendinosa, acidúria hidroxiglutarica-L-2
Atrofia da medula espinal	Doença com corpos de poliglucosano do adulto, adrenoleucodistrofia ligada ao X, doença de Alexander
Alterações quísticas	<i>Vanishing white matter disease</i> , doenças mitocondriais, doença de Alexander, doença com corpos de poliglucosano do adulto
Calcificações	Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada, doenças mitocondriais, vasculopatia retiniana com leucodistrofia cerebral, doença Nasu-Hakola
Padrão inicialmente multifocal que evolui para confluyente	Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e aumento de lactato, acidúria hidroxiglutarica-L-2, leucoencefalopatias associadas a vasculopatia

coencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinhal e aumento de lactato e na adrenoleucodistrofia ligada ao X.

A tomografia computadorizada tem um papel limitado na abordagem às Leucoencefalopatias, mas poderá fornecer informação adicional na documentação de calcificações no parênquima cerebral (típico de algumas doenças específicas), que possam ter sinal algo equívoco na RM.

Recomendações:

1. Avaliar a presença/ausência de hipomielinização
2. Se o padrão for de hipomielinização
 - a. Mielinização atrasada – melhoria em avaliações seriadas
 - b. Hipomielinização – permanente
 - c. Hipomielinização “falsa” – atrofia cerebral proeminente e mielinização lentamente progressiva
 - d. Atraso da mielinização/hipomielinização + lesões focais
3. Se o padrão for de desmielinização
 - a. Atingimento multifocal versus confluyente
 - i. Se confluyente: definir a localização predominante (Tabela 2)
 - ii. Em alguns casos, o atingimento multifocal pode evoluir para um padrão confluyente

As seguintes características ajudam também a discriminar os diferentes tipos de Leucoencefalopatias: presença de calcificações, de micro-hemorragias, captação de contraste, envolvimento da substância cinzenta e lesões quísticas (Tabela 2).

IV. Estudos genéticos e bioquímicos

Após a análise do padrão imagiológico, o próximo passo é a realização de testes genéticos e bioquímicos. Os avanços recentes nas técnicas de genética molecular permitem o diagnóstico dirigido num número crescente de casos. Ainda assim, em aproximadamente 50% dos casos a etiologia específica permanece por esclarecer.

Recomendações:

1. Se os achados na RM são consistentes com uma leucoencefalopatia ou leucodistrofia específica, devem ser feitos os testes bioquímicos ou genéticos dirigidos (Anexo A).
2. Os doentes sem um padrão característico na RM devem ser inicialmente submetidos a um rastreio metabólico (para excluir doenças hereditárias do metabolismo), que inclui no mínimo: ácidos gor-

dos de cadeia muito longa, enzimas lisossomais, uma reavaliação dos testes realizados no recém-nascido e sulfatídeos na urina (Tabela 3).

- a. Após um rastreio metabólico negativo, está recomendada a realização de painel multigénico (com *next generation sequencing*)
 - i. Se o painel for negativo, considerar pesquisa de mutações do ADN mitocondrial, *whole exome sequencing* ou *whole genome sequencing*

Tabela 3. Testes bioquímicos adicionais, baseado em³

<i>Investigação fase 2</i>
Sangue Aminoácidos plasmáticos (amino-organoacidúrias) Aminoácidos de cadeia muito longa (adrenoleucodistrofia ligada ao X) Actividade de enzimas leucocitárias (ex.: galactocerebrosidase (Doença de Krabbe), arilsulfatase A (leucodistrofia metacromática), β-hexosaminidase A (gangliosidose GM1 e GM2), α-manosidase, aspartoacilase) Perfil colestanol (xantomatose cerebrotendinosa)
Reavaliar resultados do rastreio neonatal
Urina Ácidos orgânicos (amino-organoacidúrias) Álcoois biliares (xantomatose cerebrotendinosa) Sulfatídeos na urina (leucodistrofia metacromática)
Biópsia Pele axilar Nervo sural Músculo Cerebral

V. Outros exames diagnósticos

Para os doentes sem diagnóstico etiológico, podem ser consideradas investigações suplementares como por exemplo biópsia cerebral, particularmente se:

- Houver a suspeita de uma doença potencialmente tratável (ex: doenças inflamatórias do SNC) e o doente apresentar deterioração que justifiquem o risco e a capacidade diagnóstica do procedimento
- Toda a investigação for negativa e se o diagnóstico ajudar no tratamento de outro membro da família em risco/afectado pela doença.

A realização de testes genéticos obedece às disposições legais em vigor, designadamente a Lei n.º 12/2005 de 26 de Janeiro e o Decreto-Lei n.º 131/2014, de 29 de Agosto.

Conclusão

As alterações da substância branca são frequentemente encontradas na população adulta. Após a exclusão de causas adquiridas, as leucoencefalopatias de causa genética devem ser consideradas, conjugando dados

do da história clínica, exame neurológico, história familiar e padrões característicos da RM cerebral. O estudo genético, sendo um meio de diagnóstico importante, embora complexo. Os avanços nas técnicas de sequenciação genética permitem actualmente o uso de painéis comerciais. Alerta-se, no entanto, para a necessidade de avaliação por profissionais diferenciados e com experiência nesta área. ■

Responsabilidades Éticas

Conflito de Interesses: Os autores declaram não ter conflitos de interesse na realização do presente trabalho

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

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

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

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

Referências

- Massano J, Leão M, Garrett C; Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. Investigação de Etiologia Genética nas Demências Neurodegenerativas: Recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. *Acta Med Port.* 2016;29: 675-9. doi: 10.20344/amp.7583.
- Monteiro A, Massano J, Leão M, Garrett C; Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. Estudo Genético nas Distonias Primárias: Recomendações do Grupo de Neurogenética do Centro Hospitalar São João. *Acta Med Port.* 2017;30: 340-6. doi: 10.20344/amp.8622.
- Ahmed RM, Murphy E, Davagnanam I, Parton M, Schott JM, Mummery CJ, et al. A practical approach to diagnosing adult onset leukodystrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85: 770-81. doi: 10.1136/jnnp-2013-305888.
- Schiffmann R, Van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology.* 2009;72: 750-9.
- Ayrignac X, Carra-Dalliere C, Menjot de Champfleury N, Denier C, Aubourg P, Bellesme C, et al. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain.* 2015;138: 284-92. doi: 10.1093/brain/awu353.
- Costello DJ, Eichler AF, Eichler FS. Leukodystrophies: classification, diagnosis, and treatment. *Neurologist.* 2009;15: 319-28.
- Di Donato I, Banchi S, Dotti FM. Adult-onset genetic leukoencephalopathies. Focus on the more recently defined forms. *Curr Mol Med.* 2014; 14:944-58. doi: 10.2174/1566524014666141010130545.
- Naidu S, Lin DD. Advances in the diagnosis of leukoencephalopathies. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 ;6:259-73. doi: 10.1517/17530059.2012.665869.
- Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, van der Knaap MS, van Hove J, Pizzino A, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab.* 2015;114:501-15. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.434.
- Pastore GM., Leukoencephalopathies and leukodystrophies. *Continuum.* 2010; 16: 102-19.
- Renaud D L. Adult-onset leukoencephalopathies. *Continuum.* 2016; 22: 559-78.
- Sedel F, Tourbah A, Fontaine B, Lubetzki C, Baumann N, Saudubray JM, et al. Leukoencephalopathies associated with inborn errors of metabolism in adults. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31:295-307. doi: 10.1007/s10545-008-0778-0.
- Vanderver A, Prust M, Tonduti D. Genetic Leukoencephalopathies in Adults. *Continuum.* 2016; 22: 916-42.
- Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcão A, Fonseca H, Bogas M, et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33 Suppl 3:S133-8. doi: 10.1007/s10545-010-9048-z.
- Labauge P, Carra-Dalliere C, Menjot de Champfleury N, Ayrignac X, Boespflug-Tanguy O. MRI pattern approach of adult-onset inherited leukoencephalopathies. *Neurol Clin Pract.* 2014;4:287-295. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000047.
- Kohler W, Curiel J, Vanderver A. Adulthood leukodystrophies. *Nat Rev Neurol.* 2018;14:94-105. doi: 10.1038/nrneurol.2017.175.
- Ayrignac X, Nicolas G, Carra-Dallière C, Hannequin D, Labauge P. Brain calcifications in adult-onset genetic leukoencephalopathies: a review. *JAMA Neurol.* 2017;74:1000-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1062.
- Kunii M, Doi H, Ishii Y, Ohba C, Tanaka K, Tada M, et al. Genetic analysis of adult leukoencephalopathy patients using a custom-designed gene panel. *Clin Genet.* 2018;94:232-8. doi: 10.1111/cge.13371.
- Gordon HB, Letsou A, Bonkowsky JL. The leukodystrophies. *Semin Neurol.* 2014;34:312-20. doi: 10.1055/s-0034-1386769.
- Helman G, Venkateswaran S, Vanderver A. The spectrum of adult-onset heritable white-matter disorders. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:669-92. doi: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00043-0.
- Lynch DS, Wade C, Paiva AR, John N, Kinsella JA, Merwick Á, et al. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 (in press). doi: 10.1136/jnnp-2018-319481.

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatas associadas a vasculopatia					
Arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL)	AD e esporádico	Enxaqueca com aura, atípica (média pelos 30 anos); eventos isquémicos (média pelos 50 anos), subcorticais; sintomas psiquiátricos (depressão), alterações cognitivas		Desmielinização Multifocal Hipersinal em T2/FLAIR nas cápsulas externas e pólos temporais; enfartes lacunares na transição entre a substância branca e cinzenta; micro-hemorragias	Teste genético: <i>NOTCH3</i> Biópsia cutânea
Arteriopatia cerebral autossômica recessiva com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL)	AR	Início na 3ª década; Leucoencefalopatia, enfartes lacunares, défice cognitivo, paralisia pseudobulbar, parkinsonismo, sinais de primeiro neurónio motor	Alopécia, espondilose, lombalgia	Desmielinização Multifocal Hipersinal T2 da substância branca justacortical (pólos temporais, cápsulas internas e externas, gânglios da base, tálamo e tronco cerebral); poupa as fibras em U e o corpo caloso	Teste genético: <i>HTRA1</i>
Arteriopatia relacionada com a catepsina A com enfartes e leucoencefalopatia (CARASIL)	AD	Acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos, alterações cognitivas	Hipertensão arterial fármaco-resistente	Semelhante a CADASIL	Teste genético: <i>CTSA</i>
Angiopatia hereditária com nefropatia, aneurismas e cáibras musculares (HANAC)	AD (de novo)	Acidentes vasculares cerebrais isquémicos e hemorrágicos recorrentes, défice cognitivo, aneurismas	Cataratas, glaucoma, disgenesia do segmento anterior do olho, nefropatia, fenómeno de Raynaud	Desmielinização Multifocal Alteração de sinal da substância branca; micro-hemorragias, enfartes lacunares; aneurismas cerebrais	Teste genético: <i>COL4A1</i>
Vasculopatia retiniana com leucodistrofia cerebral	AD	Início nas 4ª/5ª décadas; eventos isquémicos recorrentes, cefaleia (enxaqueca), alterações cognitivas, sintomas psiquiátricos	Retinopatia, fenómeno de Raynaud, quistos hepáticos e renais	Desmielinização Multifocal Alterações de sinal da substância branca multifocais; calcificações, atrofia cerebral	Teste genético: <i>TREX1</i>
Leucoencefalopatas associadas a doenças lisossomais					
Leucodistrofia metacromática	AR	Neuropatia periférica, sintomas psiquiátricos, demência em idade precoce, alterações da marcha, crises epiléticas, ataxia, atrofia óptica, distonia	Envolvimento da vesícula biliar (pólipos hiperplásicos, colecistite)	Desmielinização Confluenta Hipersinal T2 confluenta, simétrico e periventricular (poupa fibras em U), de predomínio frontal, com envolvimento precoce do corpo caloso Atrofia cerebral em estádios avançados	Teste genético: <i>ARSA</i> (mais frequente), <i>PSAP</i> Diminuição da arilsulfatase A nos leucócitos periféricos Sulfatídeos na urina elevados
Doença de Krabbe (Leucodistrofia de células globóides)	AR	Neuropatia periférica (60%), paraparesia espástica, ataxia, crises epiléticas, alterações do comportamento, défice cognitivo, cegueira cortical		Desmielinização Confluenta Envolvimento da substância branca bilateralmente (embora possam não existir alterações imagiológicas), de predomínio parieto-occipital; atingimento do feixe piramidal e esplénio do corpo caloso	Teste genético: <i>GALC</i> (o mais frequentemente afectado), <i>PSAP</i> Diminuição da actividade da galactocerebrosidase

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Gangliosidose GM1 tipo III	AR	Alterações da marcha e da linguagem (primeiros sinais), sinais extrapiramidais	Alterações esqueléticas, organomegalia, dismorfismo facial	Hipomielinização Hipersinal ligeiro da substância branca em T2 e atrofia difusa; hipersinal no núcleo caudado e putamen, hipossinal do globo pálido	Teste genético: <i>GLB1</i> Análise da actividade da β -galactosidase
Gangliosidose GM2	AR	Ataxia, fasciculações, espasticidade, atrofia muscular, distonia, psicose	Alopécia, espondilose, lombalgia	Hipomielinização Atrofia cerebelosa progressiva	Teste genético: <i>HEXA</i> Análise da actividade da hexosaminidase A
Mucopolidose tipo IV	AR	Quase exclusiva de judeus Ashkenazi; atraso mental, paraparesia espástica	Alterações oftalmológicas (retinas, corneanas, nervo óptico)	Hipomielinização Corpo caloso hipoplásico, alterações da substância branca periventricular, atrofia cerebelosa; Padrão hipomielinizante	Teste genético: <i>GALNS</i> Hipergastrinemia
Doença de Fabry	Ligada ao X	Neuropatia periférica, acroparestesias, enfartes da circulação posterior	Angioqueratoma, opacidades da córnea, nefropatia, sintomas gastrointestinais, hipohidrose, miocardiopatia	Desmielinização Multifocal Calcificações do pulvinar, globo pálido, junção cortico-subcortical; enfartes lacunares – padrão multifocal; dolicoectasia da circulação cerebral posterior.	Teste genético: <i>GLA</i> Deficiência da actividade da α -galactosidase
Leucoencefalopatas associadas a doenças do peroxissoma					
Adrenoleucodis-trofia ligada ao X	Ligada ao X	2 formas: - Forma cerebral (início mais precoce); alterações do comportamento; défice cognitivo, alterações da marcha, hipovisão, ataxia, crises epilépticas; de progressão rápida - Adrenomieloneuropatia – sinais de mielopatia (paraparesia espástica progressiva, com envolvimento de esfíncteres) e neuropatia	Insuficiência da supra-renal (90% dos homens, 2% mulheres)	Desmielinização Confluente Alteração de sinal a nível da substância branca parieto-occipital, esplénio do corpo caloso, vias auditivas e visuais; pode haver realce após contraste Na forma de adrenomieloneuropatia – atrofia medular; envolvimento do tracto corticoespinal	Teste genético: <i>ABCD1</i> Medição das cadeias de ácidos gordos muito longos no plasma
Leucoencefalopatas associadas a doenças mitocondriais					
Doenças da cadeia respiratória	Qualquer	Miopatia, hipoacusia, ataxia, oftalmoplegia, episódios <i>stroke-like</i> , epilepsia mioclónica	Envolvimento multissistémico	Envolvimento dos gânglios da base, calcificações	Teste genético: múltiplos genes do ADN nuclear e mitocondrial
Síndrome de encefalopatia neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE)	AR	Neuropatia periférica, oftalmoplegia externa	Pseudo-obstrução intestinal, vômitos, diarreia, disfagia, baixa estatura, perda de peso	Desmielinização Confluente Alterações da substância branca inespecíficas, periventriculares	Teste genético: <i>TYMP</i> Elevação da timidina e uridina no plasma
Neurohepatopatia de Navajo	AR	Neuropatia	Hepatopatia	Desmielinização Confluente Hipersinal da substância branca em T2	Teste genético: <i>MPV17</i>
Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula espinal e aumento de lactato	AR	Deterioração motora (com sinais de primeiro neurónio motor) e ataxia progressiva, défice cognitivo e neuropatia sensitiva		Desmielinização Multifocal Envolvimento multifocal; atinge tractos piramidais e sensitivos (cordões posteriores)	Teste genético: <i>DARS2</i>

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatas associadas a doenças do ciclo de remetilização					
Deficiência da redutase do metileno-tetrahidrofolato	AR	Sintomas psiquiátricos, défice cognitivo, paraparesia espástica, neuropatia periférica, acidentes vasculares cerebrais isquémicos recorrentes, crises epilépticas		Desmielinização Confluenta Atingimento periventricular (pode envolver fibras em U); hipersinal dos cordões posteriores	Teste genético: <i>MTHFR</i> Aumento do nível plasmático de homocisteína, homocistinúria, níveis baixos de metionina
Deficiência da cobalamina C	AR	Sintomas psiquiátricos, confusão, neuropatia periférica, eventos tromboembólicos	Retinopatia, nefrite glomerular	Desmielinização Confluenta Alteração da substância branca periventricular, hipersinal dos tractos piramidais e cordões posteriores	Teste genético: <i>MMACHC</i>
Leucoencefalopatas associadas a acidemias orgânicas					
Acidúria glutárica tipo 1	AR	Macrocefalia, cefaleia, défice cognitivo, alterações da oculomotricidade, sinais piramidais, tremor, crises epilépticas. <i>Frequência estimada em Portugal: 1:52.707</i>	Envolvimento da vesícula biliar (pólipos hiperplásicos, colecistite)	Desmielinização Confluenta Atingimento da substância branca periventricular, incluindo as fibras em U	Teste genético: <i>GCDH</i>
Acidúria hidroxiglutaríca-L-2	AR	Macrocefalia, risco de tumores cerebrais, ataxia, défice cognitivo, hipoacúsia		Desmielinização Multifocal Envolvimento da substância branca subcortical, inicialmente multifocal evoluindo para confluenta; hipersinal no globo pálido	Teste genético: <i>L2HGDH</i> Aumento do ácido L2-hidroxiglutaríco no plasma, urina e LCR.
Acidúria 3-metilglutárica tipo 1	AR	Défice cognitivo, sinais piramidais, alterações cerebelosas, incontinência urinária <i>Frequência estimada em Portugal: 1:316.243</i>		Desmielinização Confluenta Atingimento da substância branca periventricular, envolvendo as fibras em U	Teste genético: <i>AUH</i>
Leucoencefalopatas associadas a calcificações					
Doença Nasu-Hakola, Osteodisplasia lipomembranosa com Leucoencefalopatia esclerosante	AR	<i>Surge em adultos pré-senis; síndrome pré-frontal, demência progressiva</i>	Fracturas ósseas (espontâneas ou com traumatismo menor)	Desmielinização Confluenta Atingimento da substância branca periventricular; calcificações dos gânglios da base	Teste genético: <i>TREM2, TYROBP</i>
Leucoencefalopatas associadas a hipomielinização					
Doença de Pelizaeus-Merzbacher	Liga da ao X	<i>Sintomas predominantemente motores (paraparesia espástica); alterações cerebelosas; disfunção autonómica, nistagmo, défice cognitivo</i>	Hipogonadismo hipogonado-trófico, hipodontia	Hipomielinização Pode manifestar-se apenas por alterações dos tractos cortico-espinhais	Teste genético: <i>PLP1</i>

Anexo A. Leucoencefalopatias hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatias associadas a alterações do metabolismo dos lípidos					
Xantomatose cerebrotendinosa	AR	Início na 6ª década; neuropatia periférica, sinais piramidais (paraparesia espástica) e cerebelosos, crises epiléticas e mioclonias do palato; sintomas psiquiátricos; alterações cognitivas; distonia; polineuropatia	Xantomas (tendão de Aq-uiles), cataratas, aterosclerose prematura, diarreia crónica	Desmielinização Confluente Sinais mais precoces – envolvimento da substância branca cerebelosa; alteração de sinal da substância branca periventricular, núcleo denteado (hipossinal), substância nigra e globo pálido	Teste genético: <i>CYP27A1</i> Níveis elevados de colestanol sérico e derivado 5 alfa-dihidro do colesterol, concentrações normais/baixas de colesterol plasmático, diminuição do ácido queno-desoxicólico e aumento da concentração dos ácidos biliares
Leucodistrofias de início no adulto					
Leucodistrofia AD de início no adulto	AD	Início nas 4ª-6ª décadas; disfunção autonómica, distúrbios progressivos da marcha com espasticidade e ataxia, deterioração cognitiva		Desmielinização Confluente Alteração do sinal da substância branca fronto-parietal, simétrico, extenso (poupa substância branca periventricular e fibras subcorticais), com atingimento dos pedúnculos cerebelosos médios; adelgaçamento do corpo caloso e atrofia da medula espinhal	Teste genético: <i>LMNB1</i>
Doença com corpos de poliglucosano do adulto	AR	Início na 5ª-7ª décadas de vida; maioria dos doentes são judeus Ashkenazi; polineuropatia axonal sensitivo-motora, bexiga neurogénica (manifestação inicial), hipopalrestesia; dificuldades na marcha com envolvimento de 1º e 2º neurónio motor; sintomas extrapiramidais, défice cognitivo (estádios tardios); ataxia cerebelosa		Desmielinização Multifocal Hipersinal multifocal da substância branca periventricular em T2/FLAIR, região occipital, ramo posterior da cápsula interna, cápsula externa, tractos piramidais e lemnisco medial na protuberância e bolbo raquidiano; atrofia da medula espinhal e bolbo raquidiano; poupa fibras em U e corpo caloso	Teste genético: <i>GBE1</i> Medição da actividade da enzima da ramificação do glicogénio nos fibroblastos Biópsia de nervo: numerosos corpos de poliglucosano
Leucoencefalopatia de início no adulto com esferóides axonais e glia pigmentada	AD	Início da doença na 4ª-5ª década, com duração média de 10 anos; crises epiléticas, alterações comportamentais (tipo DFT), sinais piramidais e extrapiramidais (parkinsonismo que não responde à dopa), ataxia		Desmielinização Multifocal Alteração do sinal da substância branca bilateral, com predomínio frontal (envolvendo a substância branca periventricular e profunda); pode atingir o ramo posterior da cápsula interna e os tractos piramidais no tronco cerebral; atrofia cortical progressiva	Teste genético: <i>CSF1R</i> Biópsia cerebral: esferóides axonais

Anexo A. Leucoencefalopatas hereditárias de início no adulto (continuação)

Doença	Padrão de hereditariedade	Características clínicas	Sintomas extra-neurológicos	Padrão imagiológico	Testes diagnósticos dirigidos
Leucoencefalopatas associadas a alterações cromossómicas					
Síndrome de tremor e ataxia ligada ao X-frágil (FXTAS)	Liga-da ao X	Início após os 50 anos; ataxia, tremor de intenção, neuropatia, parkinsonismo, por vezes deterioração cognitiva	Filhas dos doentes afectados com menopausa precoce	Desmielinização Confluenta Alteração de sinal da substância branca que caracteristicamente afecta o esplénio do corpo caloso e pedúnculos cerebelosos médios; hipersinal da protuberância e núcleo denteado; atrofia do cerebelo e mesencéfalo	Teste genético: <i>FMR1</i>
Outros					
Doença de Alexander	AD (de novo)	Paralisia bulbar ou pseudobulbar, disfunção autonómica, paraplegia espástica, ataxia, mioclonias do palato, défice cognitivo		Desmielinização Confluenta Alteração de sinal da substância branca de predomínio frontal; hipossinal em T2 e hipersinal em T1 junto aos gânglios da base e tronco cerebral; captação de contraste de estruturas intracranianas; lesões ocupantes de espaço; hipersinal intramedular e atrofia da medula espinal cervical e tronco cerebral (tad-pole sign).	Teste genético – <i>GFAP</i> Biópsia: fibras de Rosenthal nos astrócitos
“Vanishing white matter disease”	AR	Início em médio pelos 30 anos; défice cognitivo, paralisia pseudobulbar e paraparésia espástica progressiva; sinais cerebelosos, crises epilépticas, sintomas psiquiátricos; início dos sintomas ou deterioração após TCE ou intercorrência febril, stresse	Falência ovárica	Desmielinização Confluenta Hipersinal difuso da substância branca em T2; rarefacção progressiva da substância branca e degeneração quística (poupa a substância branca cerebelosa); atrofia do corpo caloso e dos hemisférios cerebelosos	Teste genético – <i>EIF2B1-5</i>

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 seções: 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 seção 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 seção 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, sequências 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 sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

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 sequência 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. Excepto 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.indexmp.com