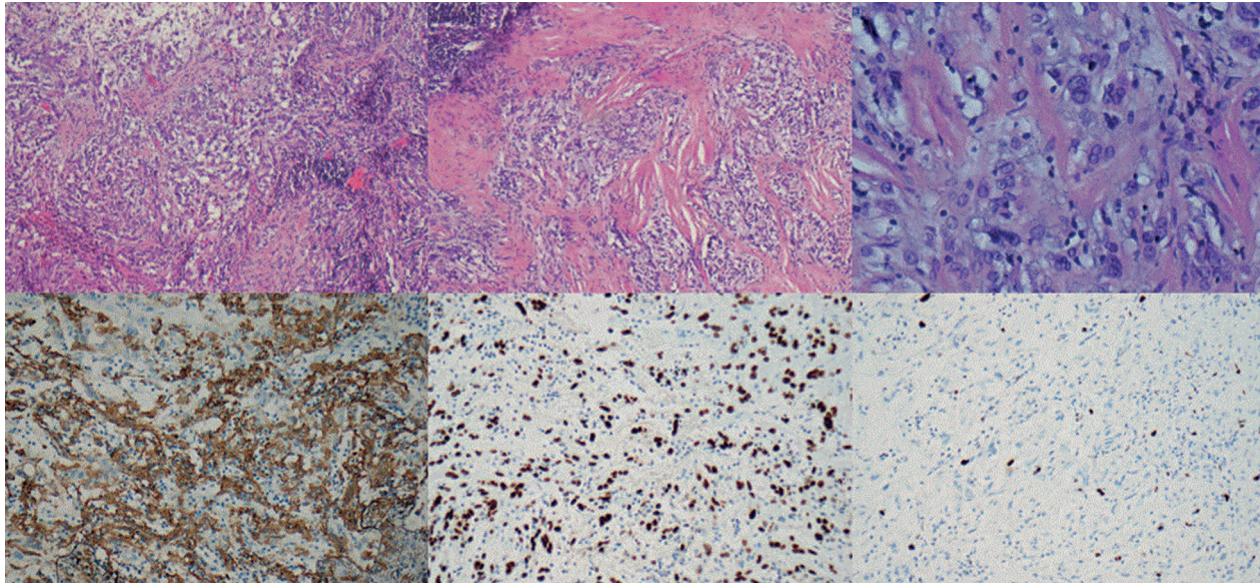


Sinapse®

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



ISSN: 1645-281X - E-ISSN: 2184-4240



Editorial

Das Doenças Humanas por Priões à COVID-19: 20 Anos de Sinapse

Artigo de Perspetiva/Perspective Article

José Pereira Monteiro, o Presidente

Artigos Originais/Original Articles

Headache in the Emergency Department: Which “Red Flags” Predict Head CT Scan Abnormal Findings?

Coffee Intake and Multiple Sclerosis Disability

Acidente Vascular Cerebral: Qual o Impacto nos Cuidadores Informais?

Pediatric Multiple Sclerosis Before the PARADIGMS Study: Nine Years of Experience in a Portuguese Tertiary Center

Influence of Sociodemographic Characteristics on Non-Clinical Depressive Symptomatology among Portuguese Population

Casos Clínicos/Case Reports

Leptomeningeal Carcinomatosis in a Patient with Lung Adenocarcinoma Treated with Whole Brain Radiation Therapy and Intrathecal Chemotherapy

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível: Dois Casos Ilustrativos da Heterogeneidade

Incidental Third Ventricular Chordoid Glioma: Case Report

Lepra em Portugal: Erradicada, mas Não Esquecida.

Vasculite Primária do Sistema Nervoso Central: Um Desafio Clínico e Imagiológico

Sumário/Table of Contents

3 Agradecimento aos Revisores da Sinapse/Thanking Sinapse Peer Reviewers

Editorial

- 4 Das Doenças Humanas por Priões à COVID-19: 20 Anos de Sinapse
From Human Diseases due to Prions to COVID-19: 20 Years of Sinapse
José Barros

Artigo de Perspetiva/Perspective Article

- 8 José Pereira Monteiro, o Presidente
José Pereira Monteiro, the President
José Barros

Artigos Originais/Original Articles

- 11 Headache in the Emergency Department: Which “Red Flags” Predict Head CT Scan Abnormal Findings?
Cefaleia no Serviço de Urgência: Que “Sinais de Alarme” Predizem Alterações na TC-CE?
Joana Ramos Lopes, Mafalda Mendes Pinto, Daniela Vieira, Joana Jesus Ribeiro, Isabel Luzeiro
- 19 Coffee Intake and Multiple Sclerosis Disability
Consumo de Café e Incapacidade na Esclerose Múltipla
Sara Duarte, Denis Gabriel, Inês Moreira, Daniela Boleixa, Raquel Samões, Ana Paula Sousa, Andreia Bettencourt, Ana Martins da Silva, Ernestina Santos
- 23 Acidente Vascular Cerebral: Qual o Impacto nos Cuidadores Informais?
Stroke: What is the Impact on Informal Caregivers?
José Vítor Gonçalves, Margarida Pereira, João Capelo, Joana Santos, Filipa Vilabril, Jorge Jacinto
- 33 Pediatric Multiple Sclerosis Before the PARADIGMS Study: Nine Years of Experience in a Portuguese Tertiary Center
Esclerose Múltipla Pediátrica Antes do Estudo PARADIGMS: Nove Anos de Experiência num Centro Terciário Português
Catarina Fernandes, João Durães, Filipa Rodrigues, Joana Afonso Ribeiro, Inês Correia, Maria do Carmo Macário, Carla Cecília Nunes, Sónia Batista, Carmen Costa, Cristina Pereira, Conceição Robalo, Isabel Fineza, Lúvia Sousa, Mónica Vasconcelos, Filipe Palavra
- 40 Influence of Sociodemographic Characteristics on Non-Clinical Depressive Symptomatology among Portuguese Population
A Influência das Características Sociodemográficas na Sintomatologia Depressiva Não-Clinica na População Portuguesa Cognitivamente Saudável
Sandra Freitas, Joana Nogueira, Paula Pinto, Bianca Gerardo, Lara Alves, Isabel Santana, Mário R Simões

Casos Clínicos/Case Reports

- 50 Leptomeningeal Carcinomatosis in a Patient with Lung Adenocarcinoma Treated with Whole Brain Radiation Therapy and Intrathecal Chemotherapy
Carcinomatose Leptomeningea num Doente com Adenocarcinoma do Pulmão Tratada com Radioterapia Holocraniana e Quimioterapia Intratecal
Urmik Mohanlal, Duarte Salgado
- 54 Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível: Dois Casos Ilustrativos da Heterogeneidade Clínica
Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Two Illustrative Cases of the Clinical Heterogeneity
Gonçalo V Bonifácio, Rodrigo Palhas Vieira, André Militão, Rita Miguel, Rui Matos
- 59 Incidental Third Ventricular Chordoid Glioma: Case Report
Glioma Cordóide do Terceiro Ventriculo Incidental: Relato de Caso Clínico Raro
Lúcia Nunes Dias, João Pedro Oliveira, João Paulo Andrade, Sérgio Figueiredo
- 62 Lepra em Portugal: Erradicada, mas Não Esquecida.
Leprosy in Portugal: Eradicated but Not Forgotten.
Ana Carolina Roque, Bruno Silva, Ana Ventura Silva, Ana Paula Cordeiro, Isabel Luzeiro
- 67 Vasculite Primária do Sistema Nervoso Central: Um Desafio Clínico e Imagiológico
Primary Vasculitis of Central Nervous System: A Clinical and Imaging Challenge
Daniela Vieira, Isabel Rovisco Monteiro, Olinda Rebelo, Argemiro Geraldo

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

Órgão oficial / Affiliations:

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

Director / Director:

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

Editor-Chefe / Editor-in-Chief:

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

Editores Associados / Associate Editors:

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

Miguel Rodrigues, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

José Vale, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conselho Editorial / Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Consultora de Estatística / Statistical Consultant:

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

Editor Técnico / Technical Editor:

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

Assistente Editorial / Editorial Assistant:

Ana Catarina Lopes

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

Sociedade Portuguesa de Neurologia

Open Access:

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

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

CC BY-NC

Periodicidade / Periodicity:

Trimestral

Versão electrónica / Electronic version:

www.sinapse.pt

Indexação / Indexing-Abstracting:

EMBASE – Elsevier

SCOPUS – Elsevier

IndexRMP

Contactos / Editorial Contacts:

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

Tm.: +351 933 205 202

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

Design / Publishing:

Next Color, Porto

Imagem de capa: Imagens retiradas do artigo “Incidental Third Ventricular Chordoid Glioma: Case Report”

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)

Agradecimento aos Revisores da Sinapse / Thanking Sinapse Peer Reviewers

A revista Sinapse é o órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN) e de múltiplas outras sociedades científicas ou grupos de estudo que com ela se relacionam e que têm nas neurociências o foco do seu trabalho. Esta dimensão eclética e abrangente da revista é, naturalmente, uma mais-valia, mas também constitui uma enorme responsabilidade, pois exige uma colaboração profícua, assídua e dedicada dos seus revisores, que dispõem do seu tempo e do seu trabalho para manter elevada a qualidade científica dos artigos publicados. Depois de um ano como o de 2020, em que a revista conseguiu aumentar substancialmente a pendência das submissões e em que foram publicados os 4 números com a periodicidade programada, a equipa editorial vem, por este meio, apresentar publicamente o seu sentido reconhecimento pelo trabalho desenvolvido pelos revisores da Sinapse. É um trabalho moroso, pautado por um imenso altruísmo e muito meritório – acima de tudo, pela disponibilidade em exercer uma cidadania científica que se deseja manter e incentivar.

Por isso, a todos e a cada um de vós, a SPN e a equipa editorial da revista Sinapse agradecem o esforço colocado na revisão por pares (*peer-review*), ao longo do ano de 2020:

Alexandre de Mendonça
Alexandre Mendes
Anabela Matos
António Freire Gonçalves
António Martins da Silva
Ariana de Barros
Carla Ferreira
Carlos Andrade
Carlos Capela
Cristina Januário
Diana Aguiar de Sousa
Diogo Carneiro
Dulce Neutel
Elsa Parreira
Fernando Pita
Fernando Silveira
Filipa Rodrigues
Filipe Palavra
Gustavo Cordeiro
Inês Carrilho
Isabel Luzeiro
Isabel Pavão Martins
Isabel Santana
Joana Afonso Ribeiro
Joana Damásio
Joana Guimarães
João Carmona Lopes
João Cerqueira

João Martins
João Massano
Jorge Oliveira
José Pereira Monteiro
José Pimentel
José Ferro
Lara Isabel Caeiro
Lívia Sousa
Luís Negrão
Mamede de Carvalho
Manuel Correia
Manuela Santos
Marcos Barbosa
Miguel Rodrigues
Mónica Vasconcelos
Patrícia Canhão
Pedro Abreu
Pedro Alberto Silva
Pedro Morgado
Ricardo Taipa
Rui Manilha
Rui Pedrosa
Sofia Reimão
Sónia Batista
Susana Abrantes Pereira
Susana Pinto
Tiago Proença dos Santos

EDITORIAL

Das Doenças Humanas por Priões à COVID-19: 20 Anos de Sinapse

From Human Diseases due to Prions to COVID-19: 20 Years of Sinapse

 José Barros ^{1,2}

1-Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

2-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/210020>

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt

Editorial, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, January-March 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

José Barros
Departamento de Neurociências
Hospital de Santo António
Centro Hospitalar Universitário do Porto
Largo do Prof. Abel Salazar
4099-001 Porto, Portugal
jb.neuro@chporto.min-saude.pt

Recebido / Received: 2021-04-10

Aceite / Accepted: 2021-04-10

Publicado / Published: 2021-04-16

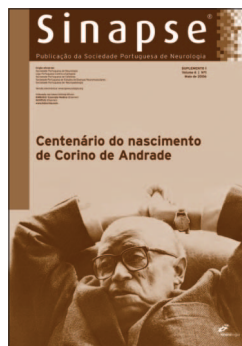
A Sinapse é o nosso património mais robusto, documentando o desenvolvimento da Neurologia portuguesa no século XXI, bem como a sua integração com outros saberes. Os 20 volumes, com uma numeração coincidente curiosamente com os anos civis, são compostos por 44 números e 16 suplementos. Este acervo permite-nos ver os adventos de doenças, tecnologias, terapêuticas, conceitos, doutrinas, esperanças e modas, seguidos de consolidação ou de desvanecimento. Em 20 anos testemunhamos as últimas contribuições públicas de personalidades da nossa história comum, o aparecimento de muitos jovens, a maturação de tanta gente. A Sinapse está livremente disponível nas nossas estantes, mas também na Internet, permitindo investigar, tirar teimas, desenhar fitas de tempo.



V1N1



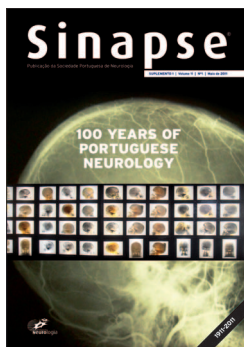
V5N1



V6N1SPL1



V10N2



V11N1SPL1



V12N1



V19N3-4



V20N2

2001 a 2007: fundação, legalização, indexação e história

A Sinapse foi uma criação de José Pereira Monteiro, pensada como pedra angular de uma nova era de empatia e comunicação na Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN).

A submissão de resumos por correio eletrónico provocou alguma estupefação inicial, mas as

remessas teimosas de disquetes e papéis impressos acabaram por cessar. O número zero foi publicado em março de 2001, composto pelos resumos da Reunião da Primavera, estruturados e revistos entre pares. As expressões “indexação”, “edição bilingue”, “comunidade de língua portuguesa” e “internacionalização” surgiram logo, tornando-se recorrentes em 20 anos de editoriais, ombreado como os apelos dos diretores à submissão de artigos originais e ao empenho de todos nós. O número zero incorporou os princípios gerais, normas de candidatura, regras de elaboração e processos de avaliação e edição, que viriam a ter uma notável longevidade.

O número 1 traduziu uma preocupação científica e política da época: a alegada associação da nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob e a *bovine spongiform encephalopathy* – BSE (doença das vacas loucas). José Pimentel tratou dos critérios de diagnóstico das doenças humanas por priões e apelou à notificação; Manuela Grazina apresentou a proteína 14.3.3. Paula Coutinho converteu em artigo uma palestra sobre Corino de Andrade (1906-2005), uma prática mantida em números seguintes, na sequência de homenagens a João Alfredo Lobo Antunes (1915-2004), José Keating (1930-2016), João Resende (1913-2004), João Palmeiro, Orlando Leitão (1931-2014), Maria de Lourdes Sales Luís e José Castro Lopes, em palestras e artigos de Alexandre Castro Caldas, João Palmeiro, Luís de Carvalho (1933-2016), José Grilo Gonçalves, Pedro Cabral, Mamede de Carvalho e José Pereira Monteiro.

O registo da marca, as obtenções de *International Standard Serial Number* (ISSN) e de número de depósito legal na Biblioteca Nacional datam de 2002, bem como a admissão no *Índex das Revistas Médias Portuguesas*. Foram publicados os primeiros artigos, sujeitos a um processo de avaliação, revisão e aperfeiçoamento, entre pares, com duplo anonimato. A afinação dos regulamentos gerou diversos artigos, escritos a partir das apresentações candidatas aos prémios da SPN. As candidaturas diretas, em português ou em inglês, apareceram em 2003. A Sinapse passou a ser órgão oficial da Liga Portuguesa Contra a Epilepsia e da Sociedade Portuguesa de Cefaleias no ano seguinte.

António Freire Gonçalves, presidente da SPN em 2005, separou poderes e concedeu independência ao coordenador editorial. Em editorial desse ano, alertou-se para a fragmentação da Neurologia, dispersa em 15 organizações, com iniciativas efémeras, sem legado, mas que a Sinapse começava a congregar. A Sociedade Portuguesa de Estudos de Doenças Neuromusculares e a Sociedade Portuguesa de Neuropatologia aderiram à revista, que publicou também os resumos do 1º Congresso Português do AVC e do Grupo de Estudos de Esclerose Múltipla. Ainda nesse ano, discutiram-se as patologias das autorias de artigos e alertou-se para a figura de “White Bull”, o abusador sofisticado.

Em 2006, a Sinapse foi indexada nas bases da Elsevier™ (*EMBASE/Excerpta Medica Database, EMBASE.com e SCOPUS*). A candidatura à *Medline*™ foi aceite para avaliação, mas não conseguiu a pontuação necessária.

A pretexto do centenário do nascimento de Corino de Andrade e o cinquentenário da morte de Egas Moniz (1874-1955), um editorial dedicou-se aos encontros e desencontros das suas vidas. Nesse ano, publicamos um suplemento atípico sobre o centenário de Corino de Andrade, que editamos com Mamede de Carvalho e Luís Negrão, incluindo uma fotobiografia e uma coletânea de 24 artigos originais sobre a polineuropatia amiloidótica familiar. No número seguinte, convidamos Alexandre de Mendonça, um dos mais generosos colaboradores da revista, a escrever o editorial, que versou a doença de Alzheimer.

No balanço de 7 anos, defendemos um novo ciclo editorial, científico e estético. Esta fase fechou com a coletânea “Momento da História”, uma republicação de 23 artigos, que coordenamos com Francisco Pinto e António Freire Gonçalves.

2008 a 2010: melhoria continuada

Alexandre de Mendonça foi nomeado para novo diretor, na sequência da eleição de Isabel Pavão Martins para presidente. Analisou o septénio, concluiu que a Sinapse adquirira uma razão, vocacionada para artigos de relevância nacional. Surgiu uma secção sobre “Neurologia e Literatura”. No número seguinte destacou-se a importância da criação de centros de investigação clínica na pesquisa biomédica e nos cuidados de saúde. Ilustrando a reunião das sociedades de Neurologia e Neurocirurgia, em 2009, a Sinapse publicou sobre a história destas áreas do conhecimento, com destaque para um artigo extraordinário de Francisco Pinto. A revista passou a integrar neurocirurgias no Conselho Editorial. Foi publicado “Management of Stroke”, a partir da conferência de José Ferro à “European Neurological Society”, a que presidiu. Em maio de 2010, mereceram destaque editorial a história da trombose venosa cerebral e um conto de Irving Wallace associado à leucotomia pré-frontal. No último editorial, Alexandre de Mendonça destacou as novas secções criadas e deu conta de uma nova recusa da *Medline*™, apontando uma razão: os neurologistas com investigação de alto nível não publicavam na Sinapse. Concluiu que “a Sinapse será o que todos houvermos por melhor”.

Segunda década: diversidade, coerência, modernização e profissionalização

Vítor Oliveira, eleito em 2010, convidou para diretora Catarina Resende de Oliveira, uma personalidade de prestígio e de grandes responsabilidades. Aliás, o convite seria repetido por Manuel Correia e Isabel Luzeiro. A década começou com a adesão de mais associações, que atualmente já são treze.

Vítor Oliveira organizou em 2011 a coletânea “100 Years of Portuguese Neurology”, em inglês, dividida entre o passado e presente (figuras), e o presente com olhares ao futuro (instituições).

Os editoriais de Catarina Resende de Oliveira deram ênfase a descobertas recentes em neurociências, às suas repercussões na assistência, na prática clínica e na ética médica. No primeiro texto priorizou o diálogo entre a investigação fundamental e a neurologia clínica, apelando à escolha da Sinapse para publicar. Em 2012 escreveu sobre o advento da medicina de precisão, a caminho da melhor qualidade dos cuidados, mesmo com riscos eventuais para a arte clássica da profissão; partindo da fisiologia do riso, questionou-nos sobre a capacidade de rir ou sorrir perante os abalos ao sistema de saúde. Em 2013, escreveu-nos sobre epigenética, farmacogenómica e terapêutica personalizada. A propósito do Nobel para descobertas no tráfego de vesículas transportadoras de neurotransmissores e hormonas, e da precisão da sua libertação extracelular, anteviu a melhor compreensão do funcionamento neuronal e a capacidade de reestabelecer o equilíbrio na doença. No volume de 2014 debateu o papel do sono nas memórias, na homeostasia e plasticidade sinápticas e anteviu os mecanismos subjacentes à orientação no espaço, a partir da descrição do circuito entre o córtex endorrinal e o hipocampo do rato, com implicações na doença de Alzheimer. Apresentou com entusiasmo a resolução do Conselho de Ministros de 2015 sobre a promoção integrada da investigação, visando a criação de uma geração de investigadores médicos, defendendo a dotação de tempo e a valorização curricular. Em 2015, a partir do conceito de conectoma cerebral, confrontou-nos como o fascínio da tecnologia e a apreensão sobre a ética na utilização de dados humanos sensíveis; a preocupação foi retomada em 2016, a propósito da construção do atlas semântico de Berkeley e na construção de interfaces entre o córtex motor e níveis distais a uma lesão medular, evocando a dimensão ética de João Lobo Antunes (1944-2016), recentemente falecido.

Manuel Correia, em 2017, num número sem artigos, escreveu sobre as dificuldades em manter a revista atrativa e inovadora, assumindo o momento para uma mudança dependente da vontade, passando a escrever-se exclusivamente a inglês, o que não viria a acontecer. A estrutura e a nomenclatura editoriais foram revistas. O tema da indexação foi retomado por Catarina Resende de Oliveira, sendo abordada a dicotomia entre o papel pedagógico da escrita e a divulgação que leva os artigos a serem citados. Defendeu a criação de uma cultura de revisão e edição proactiva e rigorosa. Previu-se um novo ciclo. Os editoriais do volume 18 foram de autoria conjunta. Foi criada uma plataforma de submissão, revisão e edição; os resumos passaram a edição eletrónica; foi criada a mesa-redonda “Sinapse Neurociências” e o “Prémio Sinapse SPN”; apelou-se à criatividade. No número 2, o editorial dedicou-se à inteligência artificial, à longevidade e à personalização dos cuidados, desejando-se os benefícios da prática virtual em dimensão humana reforçada.

Em 2019, António Martins da Silva escreveu sobre Fernando Lopes da Silva (1935-2019), com ênfase no seu trabalho em modelos de investigação inovadores, na organização científica e na intervenção social. Manuel Correia e João Massano escreveram que revista que soube “modernizar-se, transformar-se, repensar-se e reorganizar-se”, passando a incluir uma componente profissional, com a incorporação de uma editora técnica e de uma assistente editorial. Foi lembrada a necessidade de alargar a indexação de 2006.

Em 2020, os editoriais foram redigidos por convidados: misto de reportagem e de artigo de revisão sobre doenças do movimento autoimunes em crianças; ficção sobre a pandemia; discussão sobre a iminência da molecularização da medicina transformar doenças clássicas em meras síndromes. Publicaram-se quatro números, apesar da pandemia COVID-19. O número de submissões aumentou e consolidaram-se as condições *sine qua non* para alavancar a Sinapse a uma nova órbita: CrossRef, identificações por DOI (*digital object identifier*) e ORCID (*Open Research and Contributor ID*), publicação digital imediata dos artigos. Apostou-se agora mais nos revisores, nos editores e no processo de revisão. Provavelmente bem.

A forma

A capa original da Sinapse foi dominada por variações sobre o logotipo da SPN, a lilás e amarelo, com a sobreposição de títulos e autores. Os textos eram impressos a lilás. Entre 2005 e 2007, a capa passou incorporar uma fotografia de culto, a preto e branco, começando com “Retrato de mulher passeando pela mata da Serra do Buçaco” de Aurélio Paz dos Reis (1862-1931). Em 2008, os textos passaram a preto. A capa e diversos separadores foram dominados por fotografias contemporâneas da autoria Luís Pavão, com ênfase na natureza e no património edificado. No volume 10, os irmãos Isabel e Luís Pavão, escreveram “Imagens para cérebro”, sobre a sua cumplicidade na ilustração. De 2013 a 2017, a capa passou a incluir fotografias de Vítor Oliveira ou composições gráficas de Isabel Pereira Monteiro. A partir de 2018 as imagens de ressonância magnética ou histologias de artigos foram replicadas na capa. Isabel Pereira Monteiro assumiu a harmonização estética e gráfica da Sinapse, ao longo de 20 anos, tratando com criatividade e bom gosto os pedidos, e mesmo alguns caprichos, de presidentes, diretores, editores e autores.

Do passado ao futuro

A Sinapse tem sido uma “casa comum”, agregando o trabalho de dezenas de neurologistas, de outros especialistas e de centenas de internos. “Sinapse” é uma palavra muito prevalente nos relatórios e nos currículos de muitos de nós; a sua marca na formação é indelével. Temos cada vez mais neurologistas, mais bem preparados e com cultura científica; seria muito bom se a revista atraísse os seus trabalhos de alto nível. No entanto, se a continuar como um “ginásio de treinos”, mantendo-se a indexação na *Medline*[™] como a nossa mais estimável quimera, também não estará mal. Nos últimos 20 anos, os neurologistas e neurocientistas portugueses apresentaram mais e melhores trabalhos do que em todo o século XX, quaisquer que sejam os parâmetros e as métricas, mas provavelmente tudo isto será ultrapassado depressa, em quantidade, diversidade e notoriedade. Que bom. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Sinapse SPN-Sinapse:

2001-2004 | Presidente: J. Pereira Monteiro; Diretor: José Pereira Monteiro; Diretor-adjunto: José Barros

2005-2007 | Presidente: António Freire Gonçalves; Diretor: José Barros

2008-2010 | Presidente: Isabel Pavão Martins; Diretor: Alexandre de Mendonça

2011-2016 | Presidente: Vítor Oliveira; Diretor: Catarina Resende de Oliveira

2017-2019 | Presidente: Manuel Correia; Diretor/ Editor-chefe: Catarina Resende de Oliveira; Editor técnico: Helena Donato (2019)

2020-2021 | Presidente: Isabel Luzeiro; Editor-chefe: Catarina Resende de Oliveira; Editor técnico: Helena Donato

ARTIGO DE PERSPETIVA/PERSPECTIVE ARTICLE

José Pereira Monteiro, o Presidente

José Pereira Monteiro, the President

 José Barros ^{1,2}

1-Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

2-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/PE/210021/2021>

Informações/Informations:

Artigo de Perspetiva, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Perspective Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, January-March 2021. Electronic version in www.sinapse.pt

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

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

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

José Barros
 Departamento de Neurociências
 Hospital de Santo António
 Centro Hospitalar Universitário do Porto
 Largo do Prof. Abel Salazar
 4099-001 Porto, Portugal
jb.neuro@chporto.min-saude.pt

Recebido / Received: 2021-04-10

Aceite / Accepted: 2021-04-10

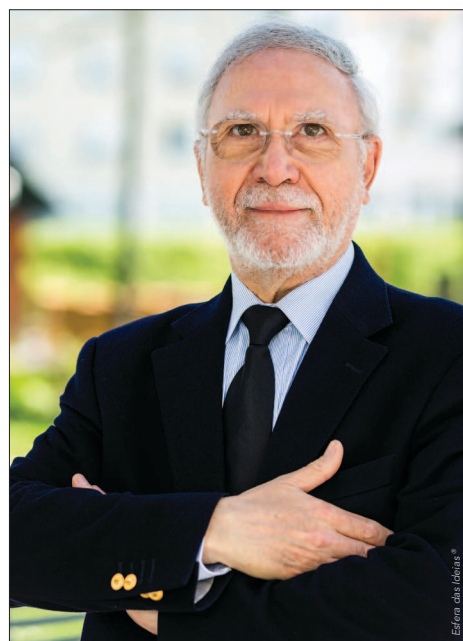
Publicado / Published: 2021-04-16

José Maria Pereira Monteiro (1945-2021) foi presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia, da Sociedade Portuguesa de Cefaleias e do Colégio da Especialidade de Neurologia, decorrendo do seu trabalho perserverante como neurologista, professor e investigador, da empatia com os seus pares, da inquietação e do entusiasmo, do orgulho pessoal e da ambição de melhorar a medicina e a sociedade.

José Pereira Monteiro nasceu a meses do armistício da Grande Guerra, no Porto, a cidade onde fez a sua vida familiar, escolar e profissional. O título e os graus académicos foram obtidos na Universidade do Porto: agregação (2006) e doutoramento (1995) no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS); licenciatura na Faculdade de Medicina (1971).

A formação profissional começou com o internato geral no Hospital Escolar de São João, em 1971. Foi admitido formalmente como interno de Neurologia no Hospital Geral de Santo António (HGSA), em 1972, mas já incorporado no Exército Português, onde serviu 3 anos e meio, incluindo as funções de alferes miliciano médico em Angola, antes e após o 25 de Abril. Começou o internato em meados de 1975, no Serviço de Neurologia do HGSA, nesse ano ainda dirigido por Corino de Andrade (1906-2005), tendo feito provas finais de avaliação em janeiro de 1979, perante um júri nacional composto por José Castro Lopes, António Bastos Lima, António Nunes Vicente (1920-1987), João Palmeiro e António Magalhães (1933-2003). A carreira como neurologista cumpriu-se no HGSA: especialista (1979-1982), assistente hospitalar (1982-1989), assistente hospitalar com grau de chefe de serviço (1989) e assistente graduado (1989-2015). No Serviço de Neurologia destacou-se pelo desenvolvimento da valência de cefaleias, tendo criado uma consulta formal em 1983, pela organização do ambulatório, do internato, da atividade científica e do arquivo. E, por tentar convencer toda a gente do primado dos seus internos, mesmo quando as evidências não eram lá muito robustas.

Foi docente convidado da disciplina de Neurologia e Neurocirurgia do ICBAS, durante mais de três décadas: assistente (1981-1990), professor auxiliar (1990-2013) e professor associado (2013-



José Pereira Monteiro

2015). Foi regente da Unidade Curricular de 2011 a 2014, tendo-a reestruturado.

Desempenhou diversas funções em organizações ligadas às cefaleias. Foi cofundador do Grupos de Estudos de Cefaleias, que ajudou a converter na Sociedade Portuguesa de Cefaleias, tendo sido presidente em 1989-1991, 1997-2000 e 2006-2009. Foi membro fundador da “European Headache Federation” (1989) e membro do conselho internacional da “International Headache Society” (1985-1993 e 1995-2003). Manteve grande interesse nas cefaleias genéticas, trigémino-autónomas, vasculares, cervicogénicas, crónicas diárias e associadas a abuso medicamentoso. Liderou a tradução para português de duas edições da classificação internacional de cefaleias e promoveu consensos para recomendações terapêuticas em cefaleias primárias; estes documentos foram publicados em suplementos da Sinapse. Foi coordenador da Unidade de Cefaleias do Hospital e Instituto CUF Porto.

De 2011 a 2021 foi líder de projeto e investigador honorário da “Unit for Genetic & Epidemiological Research on Neurological Disorders” do Instituto de Biologia Molecular e Celular do i3S da Universidade do Porto, dedicando-se particularmente à epidemiologia genética da enxaqueca e de outras cefaleias primárias, em projetos partilhados com Carolina Lemos, Jorge Sequeiros e os seus jovens investigadores.

A 30 junho de 2000 foi eleito presidente da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), à época uma secção da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa, por um voto de vantagem, acompanhado na Direção por João Ramalho Fontes, João de Sá, Isabel Fineza Cruz e Manuela Palmeira. Iniciaram um mandato curto vocacionado para dotar a SPN de independência, de personalidade jurídica e de registo fiscal, culminando na eleição dos órgãos sociais para o triénio 2002-2004. Foram eleitos os mesmos, em lista única, agora com Orlando Leitão (1931-2014) e Carlos Garcia (1936-2004) a presidirem à Mesa da Assembleia-Geral e ao Conselho Fiscal. José Pereira Monteiro e colegas abriram uma nova fase na organização da Neurologia portuguesa, destacando-se a consolidação administrativa, a criação de um logotipo e de uma identidade corporativa, a abertura de uma sede, a comunicação (sítio na Internet, Sinapse, NeuroAlmanaque 2002, Directório 2003), as reuniões nacionais regulares e com preparação atempada, os cursos PROFIN e o incremento patrimonial.



José Pereira Monteiro e Luiz Alberto Bacheschi, presidente da Academia Brasileira de Neurologia, em Lisboa, no IV Encontro Luso-Brasileiro de Neurologia integrado no Congresso de Neurologia 2003.

Promoveu a agregação e a afabilidade entre todos nós, destacando-se as homenagens a personalidades, o envolvimento de colegas que se tinham afastado ou de quem nos tínhamos esquecido, a mobilização dos jovens neurologistas, dos internos, bem como dos clínicos e investigadores de áreas afins, em ambiente familiar. Aliás, o “Jogo do Luso” partiu da sua vontade em animar os serões do Grande Hotel, por cujos acolhimento e restaurante tinha notável predileção. Manteve o apoio ao boletim NeuroNotícias, editado por Carlos Garcia e Francisco Pinto, tendo inclusive preservado os números antigos em DVD. Promoveu a edição digital, registo oficial e divulgação do filme “O Exame Neurológico”, de Carlos Garcia, a partir da película original de 1972, oferecida à SPN por Maria Helena Coelho (1937-2015).

José Pereira Monteiro integrou o Conselho Diretivo do Colégio da Especialidade de Neurologia da Ordem dos Médicos durante 3 mandatos, com as funções de delegado à “European Union of Medical Specialists” (2003-2012) e presidente (2009-2012); o trabalho está publicado em alguns números da Sinapse.

José Pereira Monteiro tinha como figuras de referência José Castro Lopes, seu Diretor de Serviço, e Ottar Sjaastad, com quem estagiou na Universidade de Trondheim, admirando muito outras personalidades, e evocando com frequência João Resende (1913-2004), que conhecia desde a infância, e o neurocirurgião Luís de Carvalho (1933-2016). Casou aos 26 anos com Lúcia Pereira Monteiro (1945-2017), endocrinologista brilhante do Hospital de São João, que participou ativamente em muitas das nossas reuniões, indiferente às limitações

físicas de uma doença intrigante. As filhas conviveram com muitos de nós: Mariana Pereira Monteiro, professora associada de Anatomia do ICBAS, endocrinologista, *Honorary Senior Clinical Lecturer* do “University College of London”, e principalmente Isabel Pereira Monteiro, especialista em *marketing* e criativa gráfica, responsável pela imagem da SPN desde há 20 anos. Os netos são cinco, ainda crianças, um rapaz e quatro meninas.

Deparei-me pela primeira vez com José Pereira Monteiro, como assistente de Neurologia; tínhamos 23 e 39 anos. Partilhamos períodos de colaboração intensa e de cumplicidade, com intermitências ao longo da vida, alheios a percepções diversas que tínhamos da política, do futebol e de outras coisas do mundo. Telefonava-me frequentemente ao domingo à noite. Eu nem imaginava as três ideias que tivera durante o fim de semana! Enumerava duas; falávamos de uma. Depois, concretizava-se ou nem por isso.

José Pereira Monteiro ficava genuinamente feliz com o sucesso dos outros, com o progresso das instituições e com a evolução dos comportamentos. Poderíamos ter feito muitas coisas; tivesse eu acompanhado mais vezes o entusiasmo e o otimismo do conservador mais moderno que conheci. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Ethical Disclosures

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

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

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

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Headache in the Emergency Department: Which “Red Flags” Predict Head CT Scan Abnormal Findings?

Cefaleia no Serviço de Urgência: Que “Sinais de Alarme” Predizem Alterações na TC-CE?

Joana Ramos Lopes ^{1,#}, Mafalda Mendes Pinto ^{2,#}, Daniela Vieira ¹, Joana Jesus Ribeiro ^{1,3}, Isabel Luzeiro ¹

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

2-Área Funcional de Neurorradiologia, Serviço de Imagem Médica / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200056/2021>

Co-first authors / Co-primeiros autores

Abstract

Introduction: Headache accounts for 4% of all Emergency Department (ED) visits and head-computer tomography scan (H-CT) is usually the first method to approach a suspected secondary headache. Screening tools using “red flags” for the appropriate identification of these patients in the ED are of major importance. We aim to identify the differences between headache patients with normal and abnormal H-CT; to describe the final diagnosis and abnormal H-CT findings; and to recognize which “red flags” could be clinical predictors of abnormal H-CT.

Methods: Retrospective study including adult patients who performed H-CT due to “headache” complaint in the ED. All H-CT were reviewed by two blinded independent neuroradiologists and inter-rater agreement level was determined by Cohen’s Kappa coefficient (κ). Binary logistic regression was performed.

Results: A total of 547 patients were included. Age, female gender and previous history of headache were significantly different between patients with normal versus abnormal H-CT. The presence of any “red flag”, thunderclap headache, papilledema and history of malignancy were independent predictors of abnormal H-CT. The most frequent final diagnosis was migraine. Only 15.5% of H-CT revealed an abnormality that explain a secondary cause of headache. There was a good level of interobserver agreement in the evaluation of H-CT ($\kappa=0.96$, CI95%=0.99–0.92, $p<0.001$).

Conclusion: The presence of any “red flag”, thunderclap headache, papilledema and history of malignancy help to select the appropriate patients with headache for neuroimaging in the ED, avoiding unnecessary exams and optimizing resources in a restricted health care system.

Resumo

Introdução: A cefaleia é o sintoma responsável por cerca de 4% das admissões hospitalares no Serviço de Urgência (SU) e a tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) é normalmente o primeiro meio complementar de diagnóstico utilizado na suspeita de uma cefaleia secundária. Testes de *screening* recorrendo à presença de “sinais de alarme” para adequadamente identificar estes doentes são de importância fulcral. O nosso objetivo é identificar as diferenças entre doentes com cefaleia com e sem alterações na TC-CE; descrever os diagnósticos finais possíveis dos doentes com cefaleia e os quais os achados em TC-CE; reconhecer que

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Emergency Service, Hospital; Headache/diagnostic imaging; Cefaleias/etiologia; Tomography, X-Ray Computed.

Palavras-chave:

Cefaleias/diagnóstico por imagem; Cefaleias/etiologia; Serviço de Urgência Hospitalar, Tomografia Computorizada.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Joana Ramos Lopes
Praceta Professor Mota Pinto,
3000-075 Coimbra, Portugal
joanaflopes6@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-29

Aceite / Accepted: 2020-12-19

Publicado / Published: 2021-04-16

“sinais de alarme” podem ser preditores clínicos da presença de TC-CE anormal.

Métodos: Estudo retrospectivo, incluindo doentes adultos a quem foi realizada uma TC-CE por “cefaleia” no SU. Todos os estudos de imagem foram revistos por dois neurorradiologistas independentes cegos e o nível de concordância inter-observador foi determinado pelo coeficiente Kappa de Cohen (κ). Foi realizada regressão logística binária.

Resultados: Foram incluídos 547 doentes. Idade, género feminino e história prévia de cefaleia foram significativamente diferentes entre doentes com TC-CE norma versus anormal. A presença de qualquer “sinal de alarme”, cefaleia tipo “thunderclap”, papiledema e antecedentes de neoplasia foram preditores independentes de achados anormais na TC-CE. O diagnóstico final mais frequente foi enxaqueca. Apenas 15,5% das TC-CE revelaram alterações que pudessem explicar uma causa secundária de cefaleia. Houve um bom nível inter-observador na avaliação das TC-CE ($\kappa=0,96$, CI95%=0,99–0,92, $p<0,01$).

Conclusão: A presença de qualquer “sinal de alarme”, cefaleia tipo “thunderclap”, papiledema e antecedentes de neoplasia auxiliam na seleção apropriada de doentes com cefaleia a realizar neuroimagem em contexto de urgência, evitando meios complementares desnecessários e permitindo otimizar recursos num sistema de saúde limitado.

Introduction

On a global scale, 66% of the adult population experience a life-long headache disorder¹ and it accounts for approximately 4% of all Emergency Department (ED) visits, making it one of the most frequent neurological complaints.²⁻⁷ Headache disorders are divided into two subgroups - primary and secondary - according to the Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS).⁸ Secondary headaches can be due to neurological (e.g. tumours, aneurysms, subarachnoid haemorrhage (SAH), cerebral venous thrombosis (CVT), subdural hematomas, infections, stroke, hydrocephalus) or non-neurological (e.g. systemic infection and acute hypertension) diseases.^{5,9} Although relatively common, an headache can be the main symptom of a life-threatening intracranial pathology, emphasizing the need to distinguish the small number of patients with secondary headaches from the overwhelming majority with benign conditions, especially in the ED. Neuroimaging may have an essential role in this process and should be performed in all the suspected patients.^{1-4,7,10-12} Magnetic resonance imaging (MRI) is preferred and usually yields more specific information, but head-computer tomography scan (H-CT) due to its diagnostic performance, availability, non-invasive nature and efficiency is the method

of choice to the first approach in the ED.¹³ Although published data included various types of headache, the prevalence of detecting a clinically significant abnormality on neuroimaging is usually below 10%, being higher in acute than non-acute headache patients.^{2,11,14} The paradigmatic diagnosis is the SAH, in which H-CT presents a sensitivity of 92.9% and specificity of 100%.¹⁵

The current management of headache patients focuses on the identification of evidence-based “red flags” - signs or symptoms which suggest a significant risk of a secondary etiology and the need for additional workup.^{1,16-19} These “red flags” have been established by clinical experience and large case series, with substantial practice variability among physicians and without clear consensus, with the exception of thunderclap headache.^{1,11,18,20} Other clinical features independently associated with high prevalence of H-CT abnormalities were an acute onset headache, associated symptoms, older age and focal neurologic deficits.^{13,21,22} An expert panel on Neurologic Imaging from American College of Radiology²³ proposed recently an evidence-based guideline to manage neuroimaging in headache patients at specific clinical conditions. H-CT is considered appropriate for initial imaging in patients with sudden, severe headache or worst headache of their life; patients with new headache and papilledema

and those with new or progressively worsening headache with one or more of the following warning signs - subacute head trauma, related activity or event, neurological deficit, known or suspected malignancy, immunosuppressed or immunocompromised state, age of 50 years or older. However, their applicability should be adapted to the routine clinical practice of the ED since it is estimated that up to 35% of patients were imaged contrary to what is formally indicated.^{18,24} A commonly used screening tool for secondary headaches based on “red flags” is *SNOOP4* (systemic symptoms/signs and disease, neurologic symptoms or signs, sudden onset or older age at onset, papilledema, postural, precipitated by Valsalva maneuver, and progressive headache or substantial pattern change), which was published in 2003²⁵⁻²⁷ and updated recently to *SNNOOP10* with more items.²⁰

Accordingly, our aims were: to identify the differences between headache patients with and without abnormal H-CT performed in the ED; to describe the final diagnosis and the abnormal H-CT findings in these patients; and to recognize which “red flags” could be clinical predictors of the abnormal findings on neuroimaging.

Methods

1. Participants

Retrospective transversal study, including consecutive adult patients who performed H-CT due to “headache” complaint in the ED, in a 6-month period (from July to December 2019). All the requests for H-CT were included without regarding the medical specialty where the patient was observed. Patient demographics, clinical data related to headache and medical history were collected. We considered the headache as acute if it lasted up to 3 days, subacute for 4-7 days or chronic for 8 days or more. The “red flags” were collected from clinical history and/or physical examination. The “red flags” considered were: thunderclap headache, altered consciousness status, syncope, fever, change in pattern of headache, night awakening, worsening to Valsalva/decubitus, headache not responding to routine therapy, onset in patients >50 years, history of immunosuppression, malignancy, anticoagulation or recent head trauma (last week) and presence of neurological signs (meningism, papilledema and focal signs). The list of “red flags” used in this study was adapted from Do *et al*, 2019.²⁰

2. Head CT scan

All H-CT were obtained using a 64-slice CT scanner

(LightSpeed VCT, GE, CT, USA), with the patient in the supine position, with or without contrast according to clinical information. All H-CT were reviewed and interpreted by two experienced independent neuroradiologists with the initial clinical information, blinded for the final diagnosis. Neuroimaging were classified as normal or abnormal based on-site visual assessment, and the respective pathology was identified.

3. Final diagnosis

The final diagnosis was made using 10th edition of the International Classification of Disease (ICD10) and according to The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD3), based on retrospective chart review performed by a neurologist. If a headache did not clearly meet criteria for a primary headache and there was no secondary cause, it was classified as headache not otherwise specified (NOS). The secondary causes of headache were considered as extra or intracranial pathologies.

4. Statistical Analysis

Demographic and clinical characteristics are presented as frequency and percentage for dichotomous variables and mean \pm standard deviation (SD) for quantitative variables. Comparisons between groups were performed with the Chi-square test (differences between categorical variables), Student's t-test (continuous variables when normally distributed), and Mann-Whitney U test (non-normally distributed continuous variables) when appropriate. Inter-rater agreement level between the two neuroradiologists was determined by Cohen's Kappa coefficient (κ).

Univariate correlations between the altered H-CT and the “red flags” and appropriate clinical parameters were determined with Spearman correlation. All variables showing a correlation with abnormal findings at CT scan with $p < 0.05$ were included in the multivariable analysis. Binary logistic regression was used to identify variables independently associated with the presence of altered H-CT, showed by odds ratio and its 95% confidence interval.

Statistical significance was set for $p < 0.05$. All the statistical analyses were made in IBM SPSS Statistics software, version 25.

5. Ethics

The study was approved by the local ethics committee.

Results

During the study period, a total of 547 patients were included, 330 individuals were females (60.3%), with a mean age of 52.7 ± 20.2 years. The baseline characteristics are shown in **Table 1**. Age (51.4 vs 59.8, $p=0.001$), female gender (62.6% vs 48.2%, $p=0.013$) and previous history of headache (24.7% vs 10.6%, $p=0.004$) were significantly different between groups with normal vs. abnormal H-CT. On the contrary, there were no significant differences concerning sudden onset headache, accompanying clinical symptoms (phono-photophobia, nausea/vomiting), headache localization and progression. Most patients had a normal neurological examination regardless the H-CT result (82.9% vs 74.1%, $p=0.055$).

“Red flags” were observed in a total of 496 patients

(90.7%), most of them provided only from clinical history (N=373, 68.2%), 20.3% (N=111) showed in clinical history and physical examination and 2.2% (N=12) of the patients showed abnormal findings only at physical examination. The presence of at least one “red flag” was significantly different between patients without or with abnormal H-CT findings (89.6% vs 96.5%, $p=0.046$). No response to routine therapy was the most common “red flag” in both groups, followed by head trauma in last week and changes in pattern of headache. Thunderclap headache (0.6% vs 4.7%, $p=0.002$), history of malignancy (4.8% vs 21.2% $p<0.001$), the presence of papilledema (0.6% vs 3.5%, $p=0.019$) and focal signs (13.0% vs 21.2%, $p=0.047$) were statistically different between patients with normal vs. abnormal neuroimaging. We also verified that there were significant differ-

Table 1. Baseline characteristics of the studied patients.

	With normal H-CT (N=462)	With abnormal H-CT findings (N=85)	p-value
Age, y, mean (\pmSD)	51.4 (20.4)	59.8 (17.6)	0.001
Female gender, N (%)	289 (62.6)	41 (48.2)	0.013
Previous history of headache, N (%)	114 (24.7)	9 (10.6)	0.004
Sudden onset of headache, N (%)	180 (39.0)	30 (35.3)	0.523
Phono-photophobia, N (%)	122 (26.4)	16 (18.8)	0.139
Nausea/vomiting, N (%)	174 (37.7)	23 (27.1)	0.062
Localized headache, N (%)	212 (45.8)	39 (45.9)	0.869
<i>Headache progression, N (%)</i>			
acute	227 (49.1)	40 (47.1)	0.387
sub-acute	126 (27.3)	39 (45.9)	0.678
chronic	108 (23.4)	6 (7.1)	0.245
Normal neurological examination, N (%)	383 (82.9)	63 (74.1)	0.055
Presence of any “red flag”, N (%)	414 (89.6)	82 (96.5)	0.046
“Red flags”, N (%)			
Thunderclap headache	3 (0.6)	4 (4.7)	0.002
Altered consciousness status	12 (2.6)	5 (5.9)	0.109
Syncope	42 (9.1)	4 (4.7)	0.181
Fever	23 (5.0)	4 (4.7)	0.915
Change in pattern of headache	102 (22.1)	23 (27.1)	0.315
Night awakening	24 (5.2)	5 (5.9)	0.795
Worsening to Valsalva/decubitus	34 (7.4)	4 (4.7)	0.377
Headache not responding to routine therapy	122 (26.4)	27 (31.8)	0.308
Onset >50 years	63 (26.7)	10 (16.7)	0.108
History of immunosuppression	11 (2.4)	4 (4.7)	0.228
Recent head trauma (last week)	121 (26.2)	24 (28.2)	0.695
History of malignancy	22 (4.8)	18 (21.2)	<0.001
History of anticoagulation	29 (6.3)	8 (9.4)	0.291
Neurological signs			
meningism	2 (0.4)	0	--
papilledema	3 (0.6)	3 (3.5)	0.019
focal signs	60 (13.0)	18 (21.2)	0.047
Number of total “red flags”, N (%)			
0	48 (10.4)	3 (3.5)	0.046
1	174 (37.7)	23 (27.1)	0.062
2	125 (27.0)	22 (25.9)	0.854
3	59 (12.8)	24 (28.2)	<0.001
>3	56 (12.1)	13 (15.3)	0.419

ences between groups according to the number of total “red flags”: patients without “red flags” and normal H-CT versus abnormal H-CT findings (10.4% vs 3.5%, $p=0.046$) and patients with 3 “red flags” and normal H-CT versus abnormal H-CT findings (12.8% vs 28.2%, $p<0.001$).

Overall, the most frequent final diagnoses were migraine (N= 103, 18.8%), headache NOS (N=89, 16.3%) and acute headache attributed to mild head traumatic injury (N=77, 14.1%). Supplementary table). Only 15.5% (N=85) of H-CT revealed an abnormality that explain a secondary cause of headache. All the findings and respective frequency are showed in **Table 2**. Acute rhinosinusitis was responsible for 31.7% of the cases (N=27); space-

Table 2. Abnormal H-CT findings.

Abnormal H-CT findings (N=85)	
Acute rhinosinusitis	27 (31.7%)
Space-occupying lesion	17 (20.0%)
ASDH + traumatic SAH	15 (17.6%)
Subgaleal hematoma	10 (11.8%)
Facial structures fracture	3 (3.5%)
Acute hydrocephalus	3 (3.5%)
Non-traumatic intracerebral haemorrhage	3 (3.5%)
Non-traumatic SAH	3 (3.5%)
Pos-surgery suboccipital CSF collection	2 (2.4%)
Chiari malformation type 1	1 (1.2%)
CVT	1 (1.2%)

ASDH: acute subdural haemorrhage; SAH: subarachnoid haemorrhage; CSF: cerebrospinal fluid; CVT: cerebral venous thrombosis.

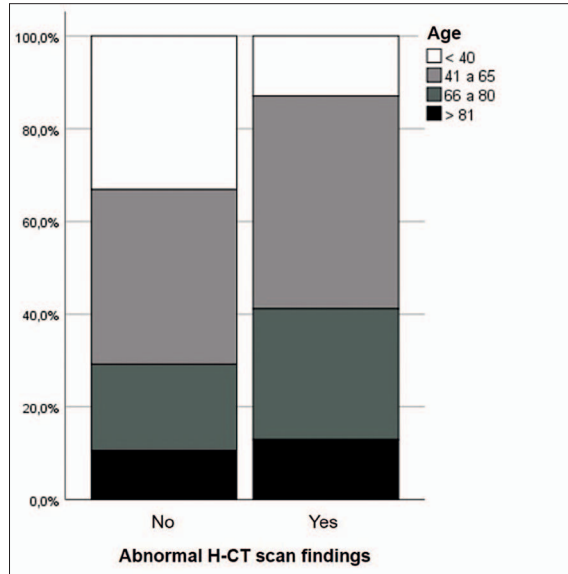


Figure 1. Age distribution of patients without and with abnormal H-CT findings.

occupying lesion was the second most frequent (N= 17, 20.0%). The pathological findings on H-CT were more frequent at older ages (**Fig. 1**). There was a good level of interobserver agreement in the evaluation of H-CT with $\kappa=0.96$ (CI95%=0.99–0.92, $p<0.001$).

Multivariable analysis (**Fig. 2**) showed thunderclap headache (OR: 7.78, CI95%= 1.709-35.427, $p=0.002$), papilledema (OR: 5.76, CI95%= 1.143-39.055, $p=0.017$) and history of malignancy (OR: 4.38, CI95%=2.212-8.666, $p<0.001$) as independent predictors of abnormal H-CT. Also, the presence of any “red flag” was a significant predictor for abnormal findings in H-CT (OR: 3.17, CI95%=0.964-10.419, $p=0.046$).

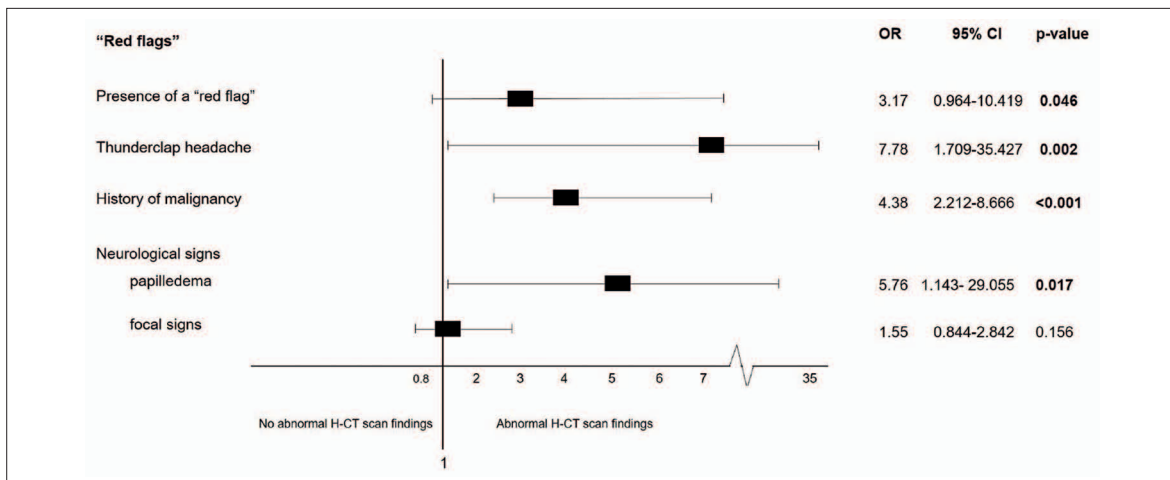


Figure 2. Multivariable analysis for predictors of abnormal H-CT findings.

Discussion

In our study, we identified the differences between headache patients with normal vs. abnormal H-CT, highlighting the respective “red flags” that can predict aberrant H-CT findings, to contribute to the improvement of the current management of these patients in the ED.

Patients with normal H-CT were younger, mainly female and presented a previous history of headache more frequently. According to previous published studies, primary headaches (migraine or tension-type headache) are the most frequent causes of headache in the ED, affects more women and younger population, and need recurrent episodes to fulfill ICHD3 diagnostic criteria.^{2,7,15,17} Although an abnormal neurological examination is more likely to be associated to the presence of a significant brain pathology detected by neuroimaging,^{10,15} in our study we did not find significant differences between patients with and without normal H-CT. It is important to emphasize that the neurological evaluation was not standardized, and the patients included in our study were evaluated by physicians with different clinical expertise and could have an incomplete examination. However, similar results have already been reported by other authors, showing that this is not a linear relationship. Goldstein *et al*, 2018¹² showed that a normal neurologic examination, even when performed by a neurologist, does not rule out a significant secondary cause for headache. Also, Munoz-Ceron *et al*, 2019⁷ referred that an abnormal neurological examination was not different between primary and non-primary headache etiologies.

Globally, the most frequent final diagnoses were episodic migraine and headache NOS, like the majority of the published cohorts.^{2,7,11,24} Interestingly, only 15.5% of H-CT revealed a secondary cause that justified the headache complaint. Our study found a higher variability in the imagiological causes of secondary headache comparing to that documented by other authors, with acute rhinosinusitis being the most frequent.^{2,9,10,21}

Despite the low percentage of abnormal H-CT results, our results suggest that in the presence of a “red flag” neuroimaging should be performed to a patient with headache in the ED, since it was a significant predictor of abnormalities in H-CT. Among the “red flags”, thunderclap headache, papilledema and history of malignancy were independent predictors of abnormal H-CT findings. These data reinforce the paramount importance of the prompt identification of these red flags

in the clinical practice in the ED. Indeed, thunderclap headache is the most frequent described “red flag” in literature and is known for its link to SAH.^{10,11,18,20} Other important “red flags” described in previous studies, which complement our results, are focal neurologic deficits,^{9,13,19,21,22} headache with acute onset,^{13,21,22} associated symptoms (nausea and/or vomiting),^{13,21} derangements in coagulation profile,¹³ and new-onset in immunosuppressed patients.^{7,10} Locker *et al*, 2004²⁸ also described systolic blood pressure greater than 160 mmHg, abnormal respiratory examination, pain with a stabbing headache and pain in the orbit as clinical features that increase the probability of the presence of a secondary etiology. Although a headache with onset after 50 years old was not a predictor for abnormal H-CT findings, pathological findings on H-CT were more frequent at older ages, as it is widely referred in published data,^{1,2,7,10,11,13,21,22} which makes neuroimaging strongly recommended in these age groups. In fact, Starling *et al*, 2018²⁶ indicate a higher risk of secondary headaches in older adults, with a potentially life-threatening causes being increased 10-fold in those 65 years and older.

Validated screening tools based on “red flags” for a reliable identification of a secondary headache are essential in the ED. We hope that our findings will contribute to refine these screening tools, increasing their applicability in routine clinical practice. Future progress of clinical practice will build on the use of algorithms to predict which patients will benefit from H-CT. Bent *et al*, 2015²² proposed that only patients with focal neurologic deficit (major risk factor) or 2 or more of the five minor risk factors (altered mental status, nausea/vomiting, history of malignancy, coagulopathy and age) will benefit of H-CT, reducing its utilization by 34% with only a small decrease in sensitivity (98%). The selective use of H-CT in headache patients is relevant since it carry some risks, including false reassurance from an inadequate study, a potential reaction to contrast if it was necessary (allergic reaction and renal dysfunction), radiation exposure and a limited cost-efficacy.^{10,14,17}

There are some limitations to the present study. First, it is a retrospective and a single center study and did not include ED patients with headache complaint who did not undergo H-CT. Furthermore, patient assessment, the registration of the clinical data, including headache characteristics, and physical examinations were not standardized and were obtained by distinct providers

with different clinical expertise. The size of the study population was smaller comparing to other published cohorts.^{2,10,13,21} There was no follow-up of the included patients, so we cannot exclude a diagnosis of secondary headache posterior to the assessment moment. Among diseases that can be missed on H-CT, the most relevant are an arterial dissection, an arteriovenous malformation, a SAH (before 72 hours), a central nervous system vasculitis, a posterior fossa neoplasm, a meningeal carcinomatosis or idiopathic hypertrophic pachymeningitis.²⁷ This study was not designed to determine the positive predictive value of individual “red flags”.

In conclusion, it is fundamental the correct recognition of “red flags” in the clinical history and physical examination of patients with headache in the ED. Thunderclap headache, papilledema and history of malignancy are clinical predictors of secondary causes of headache, and may help to select the appropriate patients for neuroimaging, avoiding unnecessary exams and optimizing resources in a restricted health care system. ■

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.

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 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 / Referências

- Mackenzie MJ, Hiranandani R, Wang D, Fung T, Lang E. Determinants of Computed Tomography Head Scan Ordering for Patients with Low-Risk Headache in the Emergency Department. *Cureus*. 2017;9:e1760.
- Goldstein J, Jr CC, Pelletier A, Edlow J. Headache in United States Emergency Departments: Demographics, Work-Up and Frequency of Pathological Diagnoses. *Cephalalgia*. 2006;26:684–90.
- Kahkeshani K, Sheikh HU. Headache in the Emergency Room. *US Neurol*. 2017;13:94–8.
- Cutrer FM, li FJW, Edlow JA. Evaluation of the adult with nontraumatic headache in the emergency department. *UpToDate*. 2020. [accessed Jun 2020] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-nontraumatic-headache-in-the-emergency-department>
- Jamieson DG, Hargreaves R. The Role of Neuroimaging in Headache. *J Neuroimaging*. 2002;12:42–51.
- Heetderks-Fong E. Appropriateness Criteria for Neuroimaging of Adult Headache Patients in the Emergency Department: How Are We Doing? *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41:172–82. doi: 10.1097/TME.0000000000000240.
- Munoz-Ceron J, Marin-Careaga V, Pena L, Mutis J, Ortiz G. Headache at the Emergency Room: Etiologies, Diagnostic Usefulness of the ICHD 3 Criteria, Red and Green Flags. *PLoS One*. 2019;7: e0208728. doi: 10.1371/journal.pone.0208728.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1–211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Aygun D, Bildik F. Clinical Warning Criteria in Evaluation by Computed Tomography the Secondary Neurological Headaches in Adults. *Eur J Neurol*. 2003;10:437–42.
- Jordan YJ, Lightfoote JB, Jordan JE. Computed Tomography Imaging in the Management of Headache in the Emergency Department: Cost Efficacy and Policy Implications. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:331–5.
- Giamberardino M, Giannapia A, Raffaele C, Martina G, Martelletti P. Acute Headache Management in Emergency Department. *A Narrative Review. Intern Emerg Med*. 2020;15:109–17. doi: 10.1007/s11739-019-02266-2.
- Goldstein L, Laytman T, Steiner I. Is Head Computerized Tomography Indicated for the Workup of Headache in Patients With Intact Neurological Examination. *Eur Neurol*. 2018;80:341–4. doi: 10.1159/000496805.
- Wang X, You JJ. Head CT for Nontrauma Patients in the Emergency Department: Clinical Predictors of Abnormal Findings. *Radiology*. 2013;266:783–90.
- Jang YE, Cho EY, Choi HY, Kim SM, Park HY. Diagnostic Neuroimaging in Headache Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2019;16:407–18. doi: 10.30773/pi.2019.04.11.
- Holle D, Obermann M. The role of neuroimaging in the diagnosis of headache disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6:369–74.
- Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, Mccrory DC, Booth CM. Does This Patient With Headache Have a Migraine or Need Neuroimaging? *JAMA*. 2006;296:1274–83.
- Mieli A, Kingston W. An Approach to Identifying Headache Patients That Require Neuroimaging. *Front Public Heal*. 2019;7:1–6.
- Young NP, Elrashidi MY, Mckie PM, Ebbert JO. Neuroimaging Utilization and Findings in Headache Outpatients: Significance of Red and Yellow Flags. *Cephalalgia*. 2018;38:1841–8. doi: 10.1177/0333102418758282.
- Sobri M, AC Lamont, NA Alias, MN Win. Red Flags in Patients Presenting With Headache: Clinical Indications for Neuroimaging. *Br J Radiol*. 2003;76(908):532–5.
- Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and Orange Flags for Secondary Headaches in Clinical Practice: SNNOOP10 List. *Neurology*. 2019;92:134–44. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697.
- Ramirez-Lassepas M, Espinosa C, Cicero J, Johnston K, Cipolle R, Barber D. Predictors of Intracranial Pathologic Findings in Patients Who Seek Emergency Care Because of Headache. *Arch Neurol*. 1997;54:1506–9.
- Bent C, Lee PS, Shen PY, Bang H, Bobinski M. Clinical

- Scoring System May Improve Yield of Head CT of Non-Trauma Emergency Department Patients. *Emerg Radiol.* 2015;22:511–6.
23. Imaging, Expert Panel on Neurologic: Whitehead MT, Cardenas AM et al. ACR Appropriateness Criteria Headache. *J Am Coll Radiol.* 2019;16:S364–77. doi: 10.1016/j.jacr.2019.05.030.
 24. Callaghan BC, Kerber KA, Pace RJ, Skolarus L, Cooper W, Burke JF. Headache neuroimaging: routine testing when guidelines recommend against them. *Cephalalgia.* 2015;35:1144–52. doi: 10.1177/0333102415572918.
 25. Dodick DW. Pearls: Headache. *Semin Neurol.* 2010;30:74–81. doi: 10.1055/s-0029-1245000.
 26. Starling AJ. Diagnosis and management of headache in older adults. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:252–62. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.002.
 27. Ravishankar K. "WHICH Headache to Investigate, WHEN, and HOW?" *Headache.* 2016;56:1685–97. doi: 10.1111/head.12998.
 28. Locker T, Mason S, Rigby A. Headache Management - Are We Doing Enough? An Observational Study of Patients Presenting With Headache to the Emergency Department. *Emerg Med J.* 2004;21:327–32.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Coffee Intake and Multiple Sclerosis Disability

Consumo de Café e Incapacidade na Esclerose Múltipla

 Sara Duarte ¹,  Denis Gabriel ¹,  Inês Moreira ²,  Daniela Boleixa ³,  Raquel Samões ¹,  Ana Paula Sousa ¹,
 Andreia Bettencourt ³,  Ana Martins da Silva ¹,  Ernestina Santos ¹

1-Serviço de Neurologia / Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

2-Laboratório de Neurobiologia do Comportamento Humano / Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

3-Laboratório de Imunogenética / Universidade do Porto, ICBAS, Porto, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200066/2021>

Abstract

Introduction: Previous studies on caffeine and risk of multiple sclerosis (MS) yielded different results; one study suggests a positive effect on disease progression. Our aim was to examine associations between coffee consumption, demographic and clinic characteristics.

Material and Methods: Questionnaires were applied to 126 MS patients. Severity was evaluated by EDSS, 9-HPT, T25-FW and SDMT. High coffee intake was considered ≥ 4 cups/day; lifetime consumption was calculated multiplying espressos per day by years of consumption.

Results: Our cohort had an average age of 45.3 years and 60.3% were women. Mean age of MS onset was 29.7 years and mean duration of disease 15.6 years. Seventy-nine percent had relapsing-remitting MS; 50% had EDSS 0-3.5, 35.7% EDSS=3.5-6.0, and 14.3% EDSS ≥ 6.0 . A third were current/past smokers. Regular coffee intake was observed for 78.6% and high coffee intake was present in 17.2%. Men had more high coffee intake (29% vs 10.3%, $p=0.03$) but total consumption was not different between genders ($p=0.48$). High coffee intake and total coffee consumption was associated with higher smoking habits (3.85 vs 0 pack-years, $p=0.01$; $r=0.29$, $p<0.001$). No significant association was found between EDSS and high intake or total coffee consumption (3 vs 3.5, $p=0.79$; $r=0.06$, $p=0.48$). Also, we did not find any differences regarding coffee intake and performance in 9-HPT, T25-FW and SDMT.

Conclusion: In our cohort, coffee consumption does not seem to have a role in progression of disability. Further studies are required to access this association and to evaluate the mechanisms by which coffee may be acting in MS.

Resumo

Introdução: Estudos prévios sobre o consumo de cafeína e risco de esclerose múltipla (EM) forneceram resultados diferentes; um estudo sugeriu um efeito positivo na progressão da doença. Propusemo-nos analisar a associação entre o consumo de café e as características demográficas e clínicas.

Material e Métodos: Aplicação de questionários a 126 doentes com EM. A gravidade da doença foi avaliada através do EDSS, 9-HPT, T25-FW e SDMT. Consumo elevado de café foi considerado para ≥ 4 chávenas/dia; o consumo ao longo da vida foi calculado multiplicando o número de espressos por dia pelos anos de consumo.

Resultados: A nossa *cohort* tinha uma média de idades de 45,3 anos e 60,3 eram

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Caffeine/adverse effects;
Multiple Sclerosis/etiology.

Palavras-chave:

Cafeína/efeitos adversos;
Esclerose Múltipla/etiologia.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Sara Duarte
Largo do Prof. Abel Salazar,
4099-001 Porto, Portugal
sararibeiro.neurologia@chporto.min-saude.pt

Recebido / Received: 2020-12-01

Aceite / Accepted: 2021-01-24

Publicado / Published: 2021-04-16

do género feminino. A média de idade de início da EM foi de 29,7 anos e a duração média da doença de 15,6 anos. Setenta e nove por cento tinha a forma surto-remissão da EM; 50% apresentava um EDSS de 0-3,5, 35,7% EDSS=3,5-6,0 e 14,3% EDSS \geq 6,0. Um terço era fumador atual ou prévio. Registamos um consumo regular de café em 78,6% e consumo elevado em 17,2%. Os homens tinham maior percentagem de consumo elevado de café (29% vs 10,3%, $p=0,03$), mas o consumo total não foi diferente entre géneros ($p=0,48$). Consumo elevado e total de café associaram-se a maior consumo de tabaco (3,85 vs 0 maços/ano, $p=0,01$; $r=0,29$, $p<0,001$). Não encontramos uma associação significativa entre o EDSS e o consumo elevado ou total de café (3 vs 3,5, $p=0,79$; $r=0,06$, $p=0,48$). Também não encontramos diferenças em relação ao consumo de café e a performance no 9-HPT, T25-FW e SDMT.

Conclusão: Na nossa *cohort*, o consumo de café não parece ter um papel na progressão da incapacidade. São necessários estudos adicionais para explorar esta associação e para avaliar os mecanismos pelos quais o café poderá atuar na EM.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a multifocal inflammatory disease of the central nervous system, leading to demyelination and neuronal damage. Genetic predisposition only explains a fraction of the disease risk; lifestyle and environmental factors seem to be key contributors to the development of MS and some of them can be modified.¹

Previous studies on caffeine and risk of MS have yielded different results²⁻⁴ and one study suggests a positive effect on disease progression.²⁻⁵

Adenosine regulates a variety of physiological processes, including neuronal survival and suppression of inflammation.⁶ AI adenosine receptor (AIAR) expression and activity on macrophage/microglial cells may be diminished in MS patients compared with controls, with cytokine dysregulation.⁶ In animal models of MS, caffeine was found to have a neuroprotective effect, potentially through AIAR upregulation.⁶

Our aim was to examine associations between coffee consumption, demographic and clinic characteristics in MS patients, namely disease severity.

Material and Methods

Questionnaires were applied to 126 MS patients that attended Neuroimmunology outpatient clinic between January and November of 2017. Only consumption of espressos and drinks with espresso was considered, in order to uniformize the comparison in terms of caffeine content. High coffee intake was considered for 4 cups or more per day; a numerical value of lifetime coffee consumption was calculated multiplying the number of

cups of espresso per day by the duration of consumption in years. MS severity was evaluated by expanded disability status scale (EDSS), nine-hole peg test (9-HPT), timed 25-foot walk (T25-FW) and symbol digit modalities test (SDMT). To compare variables, Fisher exact test (categorical variables), Mann-Whitney test (categorical and continuous variables) and Pearson correlations (continuous variables) were used. Results were considered significant if $p<0.05$.

All participants provided informed verbal consent for participation in the study and publication. This form of consent was considered suitable given the preserved anonymity of all demographic and clinical data.

Results

Our cohort had an average age of 45.3 years (+/- 11.9) and 76 patients (60.3%) were women. Mean age of MS onset was 29.7 years (+/- 12.2) and mean duration of disease 15.6 years (+/- 9.4).

Seventy-nine percent had relapsing-remitting MS, 15.1% primary-progressive MS and 5.56% secondary-progressive MS. Fifty percent had an EDSS between 0 and 3.5, 35.7% between 3.5 and 6.0 and 14.3% greater than or equal to 6.0.

A third of the patients were current or past smokers. Regular coffee intake was observed for 78.6% of the patients, and high coffee intake (≥ 4 cups/day) was present in 17.2%. The average daily caffeine consumption was 131.9 mg (in Portugal, one espresso has a mean caffeine content of 75 mg).⁷

Men had more high coffee intake (29% vs 10.3%, $p=0.03$) but the total coffee consumption was not diffe-

rent between genders ($p=0.48$). High coffee intake and total coffee consumption was associated with higher smoking habits (3.85 vs 0 pack-years, $p=0.01$; correlation coefficient=0.29, $p<0.001$).

No significant association was found between EDSS and high coffee intake or total coffee consumption (3 vs 3.5, $p=0.79$; correlation coefficient=0.06, $p=0.48$). Also, we did not find any differences regarding coffee intake and performance in 9-HPT, T25-FW and SDMT. Gender and smoking, possible confounders in what concerns MS progression, were not associated with the results in these tests nor with EDSS.

Discussion

Our study addressed a possible association between coffee consumption and disease severity in individuals with MS. The results obtained do not support a relation between caffeine intake and progression of disability.

We faced some limitations in interpreting our findings. The most obvious was the small sample size. Since information on exposure was gathered retrospectively, recall bias may also be a concern. Once we only included espressos and drinks with espresso as caffeinated beverages, caffeine intake may have been underestimated in some patients. For example, many different types of sodas may have a significant quantity of caffeine. Besides that, the amount of coffee consumed was assumed to be stable over time, which may not necessarily be true for all patients. In our cohort, the majority of the patients drinks coffee (78.6%) but only 17% reported high coffee intake; we can conclude there is not a significant difference in habits between them.

Men and patients with greater smoking habits were associated with higher coffee intake. These are recognized adverse factors in multiple sclerosis; however, we were able to demonstrate that those variables alone do not seem have an effect in MS severity, evaluated by EDSS, 9-HPT, T25-FW and SDMT.

To the best of our knowledge there is only one published case-control study reporting the association of coffee consumption with a reduced progression of disability in relapsing onset MS.⁵ However, the possibility that the inverse relation between coffee consumption and progression of disability might be due to a reduced consumption in subjects with a higher disability cannot be completely excluded.

Caffeine seems to have an immunomodulatory action

and is postulated to induce an anti-inflammatory state.⁸ This knowledge not only provides a neurobiological basis for healthy usage of caffeine, but also opens up a possibility to develop methylxanthine-based treatments for MS.⁹

Conclusion

In our cohort, coffee consumption does not seem to have a role itself in the progression of disability. Further studies, namely prospective, are required to access this association and to evaluate the mechanisms by which coffee may be acting in MS. ■

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.

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 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 / Referências

1. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13:25-36. doi: 10.1038/nrneuro.2016.187
2. Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, Shao X, Schaefer CA, Shen L et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87:454-60. doi: 10.1136/jnnp-2015-312176
3. Massa J, O'Reilly EJ, Munger KL, Ascherio A. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19:53-8. doi: 10.1177/1352458512448108
4. Pekmezovic T, Drulovic J, Milenkovic M, Jarebinski M, Stojisavljevic N, Mesaros S, et al. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A case-control study in Belgrade. *Neuroepidemi-*

- ology. 2006; 27:212-6.
5. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, De Keyser J. Alcohol, coffee, fish, smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2012; 19:616-24. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03596.x
 6. Tsutsui S, Schnermann J, Noorbakhsh F, Henry S, Yong VW, Winston BW, et al. A1 adenosine receptor upregulation and activation attenuates neuroinflammation and demyelination in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2004; 11;24:1521-9.
 7. Casal S, Alves R, Mendes E, Oliveira B. Teor médio em cafeína do café expresso consumido em Portugal, in: *O café e a saúde.* Lisboa: Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;2008.
 8. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Shoenfeld H. Coffee and autoimmunity: More than a mere hot beverage! *Autoimmun Rev.* 2017; 16:712-21. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.007
 9. Chen JF, Chern Y. Impacts of methylxanthines and adenosine receptors on neurodegeneration: human and experimental studies. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 200:267-310. doi: 10.1007/978-3-642-13443-2_10

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Acidente Vascular Cerebral: Qual o Impacto nos Cuidadores Informais?

Stroke: What is the Impact on Informal Caregivers?

 José Vítor Gonçalves ^{1,2,*}, Margarida Pereira ³, João Capelo ⁴, Joana Santos ¹, Filipa Vilabril ⁵, Jorge Jacinto ⁶

1-Serviço de Medicina Física e de Reabilitação / Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, Portugal

2-Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

3-Centro de Reabilitação do Norte / Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, Portugal

4-Serviço de Reabilitação de Adultos 3 / Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Portugal

5-Serviço de Medicina Física e de Reabilitação / Centro Hospitalar De Trás-Os-Montes e Alto Douro, E.P.E., Portugal

6-Diretor de Serviço de Reabilitação de Adultos 3 / Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200046/2021>

Resumo

Introdução: Determinar o grau de sobrecarga dos cuidadores informais (CIs) de doentes internados por acidente vascular cerebral (AVC) em centro de reabilitação. Determinar quais as dimensões da vida dos CIs mais afetadas e determinar eventual relação entre: o grau de sobrecarga e a idade dos doentes, a idade dos CIs, Medida de Independência Funcional (MIF) à admissão e alta, tempo decorrido desde o AVC e o de prestação de cuidados.

Material e Métodos: Durante Outubro e Novembro de 2019 foi proposto aos doentes avaliados em primeira consulta após alta a integração neste estudo. Foram recolhidos os dados sociodemográficos do doente e CI, determinado o grau de sobrecarga do CI através do questionário de sobrecarga de Zarit (versão curta) e avaliadas eventuais relações entre variáveis através de análise estatística.

Resultados: Quarenta um doentes participaram e 22 tinham CI (53%). A maioria eram familiares em primeiro grau do doente e era a sua primeira vez como CI. A média e mediana de sobrecarga foi 17. Metade dos CI apresentava níveis de sobrecarga no quartil superior da escala utilizada. Apenas existiu relação estatisticamente significativa na análise por *clusters* no intervalo interquartil para a MIF aquando da alta e o tempo decorrido desde o AVC.

Conclusão: Os resultados obtidos comprovam o alto desgaste a que os CIs são sujeitos pela prestação de cuidados em doentes previamente internados por AVC em centro de reabilitação. A ausência de maior número de relações estatisticamente significativas poderá estar relacionada com o baixo número da amostra.

Abstract

Introduction: Evaluate the burden of informal caregivers (ICs) of patients with stroke following discharge from rehabilitation center. Evaluate which dimensions of ICs's life are more affected and to determine an eventual relationship between the burden and the patients age, the ICs age, functional independence measure (FIM) at time of admission and discharge, time since stroke and time duration of care by the ICs.

Material and Methods: During October and November 2019 was proposed to all patients in the first appointment following discharge from rehabilitation center the participation in this study. Sociodemographic data from the patients and ICs were ob-

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Acidente Vascular Cerebral; Cuidadores.

Keywords:

Caregivers; Stroke.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:
José Vítor Gonçalves
R. Conceição Fernandes S/N,
4434-502 Vila Nova de Gaia,
Portugal
josevitorrlg@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-02

Aceite / Accepted: 2021-01-23

Publicado / Published: 2021-04-16

tained, the burden was determined by using the Zarit Overload Questionnaire (short version) and evaluated any relationships between variables by statistic analysis.

Results: Forty one patients agreed to participate and 22 had an IC (53%). Most ICs were first-degree family members and it was their first time as IC. Average and median of the burden was 17. Half of the ICs presented a burden score in the higher quartile group of the used scale. There was a statistical significance relationship between the burden and the FIM at discharge and time since stroke in the interquartile statistic analysis.

Conclusion: The results obtained in this study verify the high burden in ICs of patients with stroke following discharge from rehabilitation center. The lack of more statistical significance relationships could be related to the low number of the sample.

Introdução

Em Portugal o acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de morte e incapacidade.¹ A nível global e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) o AVC vitimou 6 milhões de pessoas em 2016 sendo a segunda causa de morte em todo o mundo.² A literatura é unânime em demonstrar que os sobreviventes apresentam inúmeras sequelas crónicas levando a uma diminuição na autonomia destes doentes e obrigando à presença de um cuidador para auxílio nas atividades de vida diária e na gestão das rotinas da vida após um AVC.³ A solução mais frequente no apoio a estes doentes passa pela presença de um cuidador informal (CI) no domicílio que não tem formação no que diz respeito às sequelas de AVC ou dos cuidados necessários/adequados para estes doentes.⁴ O CI é a pessoa da rede social do doente, não remunerada, com relação significativa (familiar, parceiro (a), amigo(a) e/ou vizinho(a)), que se assume como o principal responsável pela organização, assistência e/ou prestação de cuidados.⁵ Se é verdade que estes cuidados são prestados por um membro da família na maior parte dos casos,⁶ não é menos verdade que o contínuo e necessário suporte prestado pelos cuidadores origina uma panóplia de consequências psicológicas, físicas, financeiras e sociais nos mesmos, colocando, por vezes, a assistência aos doentes em causa.⁷ Relativamente ao impacto e complicações sentidas pelos CIs começou a surgir na literatura o termo “sobrecarga” numa tradução de *burden* da literatura anglo saxónica. Este termo está relacionado com o conjunto de complicações a nível físico, psicológico e socioeconómico que surgem no decorrer do ato de cuidar ao longo do tempo.⁸ Neste contexto, o conceito de *burnout* apresenta-se como manifestação extrema desta sobrecarga / exaustão emocional e fisi-

ca. Este conceito envolve uma síndrome tridimensional como resposta a um evento crónico e com elevado grau de sobrecarga associado.⁹ Inicialmente utilizado no ambiente laboral, foi denotado que também poderia ser aplicado em contexto da prestação de cuidados informais.¹⁰ Desta forma, e com o desenvolvimento de estudos posteriores passou a aplicar-se o conceito de *burnout* em muitos outros contextos como na relação parental¹¹. O objetivo deste trabalho foi determinar qual o impacto e o grau de sobrecarga dos CIs de doentes previamente internados por AVC em centro de reabilitação através do preenchimento do Questionário de Sobrecarga Familiar de Zarit (QSFZ) – versão curta. Procedeu-se também à caracterização da população de doentes e dos respetivos CIs através da colheita dos dados sociodemográficos e procurou-se estudar a eventual presença de relações entre o grau de sobrecarga e as seguintes variáveis: a idade do doente, a idade do CI, o valor da medida de independência funcional (MIF) à admissão e data de alta, o tempo de prestação de cuidados do CI (em meses) e o tempo decorrido (em meses) desde o evento vascular até à presente avaliação.

Material e Métodos

A população alvo deste estudo transversal consistiu em todos os doentes adultos observados pela primeira vez em consulta externa de reavaliação após alta de internamento por AVC em centro de reabilitação. Durante os meses de Outubro e Novembro de 2019 a todos os doentes observados que cumpriam estes requisitos foi proposto a participação neste estudo bem como ao respetivo CI se presente. A ambos era solicitado e anexado no devido processo clínico a sua autorização através do consentimento informado para participação

e análise dos dados recolhidos para este estudo estando garantido o seu anonimato em todas as fases do estudo. Este estudo foi também autorizado pela Comissão de Ética da instituição. A todos os doentes e CIs foram recolhidas as variáveis sociodemográficas, preenchido o QSFZ – versão curta e consultado o respetivo processo clínico relativo ao episódio de internamento. O questionário em papel criado especificamente para este estudo foi posteriormente submetido na plataforma Google® Forms e foi depois exportado para o programa Microsoft® Excel 2016 sendo que a análise de dados para estudo de possíveis associações entre as variáveis foi realizada recorrendo ao programa SPSS®, versão 26.0, Chicago, Illinois, USA. Na avaliação desta sobrecarga do CI podem ser utilizados diversos instrumentos sendo o mais utilizado o QSFZ (*Burden Interview Scale*)¹² que é constituído por 22 questões. Existe também uma versão mais curta desta escala (QSFZ – versão curta)¹³ constituída por 12 questões em que cada questão pode pontuar entre 0 e 4 (0 – nunca, 1 – raramente, 2 – por vezes, 3 – muito frequente, 4 – quase sempre) e o resultado do questionário pode variar entre 0 e 48 sendo que valores mais elevados estão associados a maiores níveis de sobrecarga. Para esta escala existe uma distribuição do nível de sobrecarga segundo quartis com um primeiro quartil (Q1) para valores totais de 3, segundo quartil (Q2) para valores totais de 9 e terceiro quartil (Q3) para um valor total de 17.¹³ Através do cálculo do coeficiente de correlação de Spearman utilizando o SPSS® 26.0 foi avaliada a eventual relação entre os níveis de sobrecarga e a idade do doente, a idade do CI, a MIF na admissão e na data de alta, o tempo de prestação de cuidados do CI e o tempo decorrido desde o AVC. Esta análise estatística foi realizada inicialmente com toda a amostra e depois individualizada por *clusters* de sobrecarga. Tendo em conta que só existiu um doente com um grau de sobrecarga abaixo de Q1 esta segmentação foi apenas realizada para os outros dois grupos restantes.

Resultados

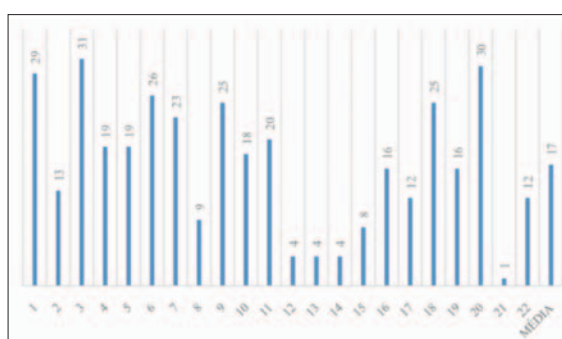
Durante os dois meses em que decorreu este estudo aceitaram participar 41 doentes (n=41) que cumpriam os critérios de inclusão com uma idade média de 62 anos. A etiologia em 28 doentes (70%) foi AVC isquémico e em 12 doentes (30%) AVC hemorrágico. A distribuição por sexos foi: 23 doentes (56%) eram do sexo masculino e 18 doentes (43%) eram do sexo feminino.

Relativamente à localização do AVC a circulação anterior do hemisfério esquerdo era a mais frequente em 28 doentes (70%). À admissão o valor médio da MIF era de 72/126 e à data de alta 86/126 sendo que, em média, os internamentos tiveram uma duração média de 60 dias. Relativamente a fatores de risco cardiovasculares à data do AVC: 29 doentes (71%) realizavam terapêutica para hipertensão essencial, 15 doentes apresentavam diabetes *mellitus* sendo que apenas 3 eram insulino dependentes e os restantes realizavam terapêutica hipoglicemiante e 33 doentes (80%) realizavam terapêutica para dislipidemia. Catorze doentes (34%) eram fumadores ativos e 2 doentes (5%) já tinham tido consumo de tabaco anteriormente ao evento vascular sem consumos ativos aquando do evento. Aquando da alta 29 doentes (70%) estavam dependentes de apoio de terceira pessoa sendo que: 22 possuíam CI, 5 possuíam cuidadores remunerados, 2 estavam integrados na RNCCI (rede nacional de cuidados continuados integrados) e 1 estava integrado numa unidade residencial privada. Relativamente a estes 22 doentes com CI: 5 doentes (23%) integraram este estudo entre 3 a 6 meses após o AVC, 8 doentes (36%) entre 6 a 12 meses, 3 doentes (14%) entre 12 a 24 meses e 6 doentes (27%) mais de 24 meses após data do AVC. Os dados relativos aos doentes com CI encontram-se resumidos na **Tabela 1** em anexo. Todos os doentes com CI após internamento por AVC tiveram alta para o domicílio com o apoio do atual CI como pode ser observado pela análise das **Tabelas 1 e 2**. Após a alta do internamento em centro de reabilitação a primeira consulta de reavaliação pós alta foi realizada em média 57 dias depois com os extremos de 40 dias e 68 dias como mínimo e máximo respetivamente. Relativamente aos 22 CIs a idade média era de 51 anos sendo que 12 CIs (55%) eram do sexo feminino e 10 CI (45%) eram do sexo masculino. Metade dos CIs eram CIs há menos de um ano. Quanto à escolaridade 8 CIs apresentavam como grau de escolaridade o ensino básico, 9 CIs o ensino secundário e 5 CIs o ensino superior. Relativamente à situação profissional 9 CIs estavam reformados, 7 CIs mantinham a sua atividade profissional e 6 CIs estavam desempregados sendo que 4 destes abandonaram a sua atividade laboral para exercer o papel de CI. Dos 22 CIs, 12 eram cônjuges dos doentes, 9 eram pais ou filhos e em 1 dos casos o CI era uma sobrinha. Os dados relativos aos CIs encontram-se resumidos na **Tabela 2** em anexo. Nas respostas ao questionário de

Tabela 1. Caracterização dos doentes que possuem cuidador informal.

Categorias de Dados	Variáveis	Frequência	
		Absoluta (n)	Relativa (%)
Género	Feminino	12	55
	Masculino	10	45
Tempo decorrido desde o AVC	3 a 6 meses	5	23
	6 a 12 meses	8	36
	12 a 24 meses	3	14
	Mais de 24 meses	6	27
Tipo de AVC	Hemorrágico	6	27
	Isquémico	16	73
Localização AVC	Hemisfério esquerdo (anterior)	15	68
	Hemisfério direito (anterior)	7	32
Alteração da Linguagem	Não	17	77
	Afasia global	3	13
	Afasia transcortical motora	1	5
	Afasia de broca	1	5
Alteração da Fala	Sim	5	23
	Não	17	77
Quadro Neuromotor	Hemiparésia	21	95
	Tetraparésia	1	5
Disfagia	Sim	7	32
	Não	15	68

QSFZ – versão curta a média dos resultados dos 22 CIs foi de 17 e a mediana foi de igualmente 17 a que corresponde ao valor do Q3. Nos extremos dos resultados encontra-se um valor máximo de 30 e um valor mínimo de 1. Os dados relativos aos resultados de todos os CI encontram-se na **Fig. 1**. Os resultados médios mais altos eram relativos a questões de dependência com um valor médio de 1,82 e 1,86 respetivamente. Já os valores médios mais baixos eram relativos a questões de receio / angústia com um valor médio de 0,82, 0,91 e 1,18 respetivamente. O valor médio de todas as questões foi de 1,38. Os quatro itens mais pontuados nos diferentes questionários foram: “Sente que, por causa do tempo que dedica ao seu familiar, não tem tempo suficiente para si próprio/a?”; “Sente-se stressado/a por ter de tomar conta do seu familiar e de tentar cumprir outras responsabilidades familiares ou profissionais?”; “Sente que deveria estar a fazer mais pelo seu familiar?”

**Figura 1.** Distribuição do grau de sobrecarga por cuidador informal.

e, com igual pontuação média, “Sente que poderia fazer melhor ao tomar conta do seu familiar?”. Os três itens menos pontuados foram: “Sente-se zangado/a quando está com o seu familiar?”; “Sente que o seu familiar prejudica presentemente os seus relacionamentos com outros elementos da família ou amigos?” e “Sente que

Tabela 2. Caracterização dos Cuidadores Informais.

Categorias de Dados	Variáveis	Frequência	
		Absoluta (n)	Relativa (%)
Gênero	Feminino	12	55
	Masculino	10	45
Tempo de Cuidados	3 a 6 meses	5	23
	6 a 12 meses	8	36
	12 a 24 meses	3	14
	Mais de 24 meses	6	27
Parentesco	Cônjuge	12	55
	Filhos	9	41
	Outro familiar	1	4
Situação Laboral	Reforma	9	41
	Trabalhador ativo	7	32
	Baixa	2	9
	Desemprego	4	18
Abandono atividade laboral	Sim	4	18
	Não	18	82

**Figura 2.** Grau de sobrecarga global dos cuidadores informais.

não dispõe de tanta privacidade como gostaria de ter por causa do seu familiar?”. Nos extremos do valor total por cada questão obtivemos um valor total de 41 na seguinte questão “Sente-se stressado/a por ter de tomar conta do seu familiar e de tentar cumprir outras responsabilidades familiares ou profissionais?” e o valor mais baixo 18 na seguinte questão: “Sente-se zangado/a quando está com o seu familiar?”. Na análise da relação entre as diferentes variáveis e os níveis globais do grau de sobrecarga não foram encontrados resultados estatisticamente significativos. Existiu apenas uma associação positiva entre as diferentes variáveis e o grau de

sobrecarga com exceção dos valores de MIF em que a associação foi negativa. Relativamente aos níveis globais de sobrecarga verificou-se a seguinte distribuição entre quartis: um CI com um valor total de sobrecarga abaixo do Q1, dez CIs com um valor total de sobrecarga na amplitude interquartil (entre Q1 e Q3): quatro acima de Q2, um igual a Q2 e cinco acima de Q2. Onze CIs apresentavam um valor total de sobrecarga acima do Q3. Relativamente à análise da relação entre variáveis por *clusters* de sobrecarga no grupo de CIs entre Q1 e Q3 foi encontrada uma associação negativa ($r_s = -0,632$) estatisticamente significativa ($p = 0,050$) entre a MIF quando da alta o grau de sobrecarga e uma associação positiva ($r_s = 0,642$) estatisticamente significativa ($p = 0,045$) entre o tempo decorrido desde o AVC e o grau de sobrecarga. Relativamente à relação entre variáveis no grupo de CIs acima de Q3 não foram encontrados resultados estatisticamente significativos.

Discussão

Neste estudo a idade média dos doentes (62 anos) foi inferior à idade média descrita na literatura para a ocorrência do AVC.¹⁴⁻¹⁶ Apesar de alguns estudos defenderem uma diminuição da idade média para a ocorrência

do AVC^{15,17} a maioria dos AVC continua a ocorrer numa população com uma idade superior a 65 anos. No entanto, o facto de se tratar de um centro de reabilitação poderá contribuir para este resultado pelo enviesamento da referenciação de doentes mais novos com AVC em virtude do maior potencial de reabilitação em centro de reabilitação face a doentes mais velhos resultando numa diminuição da idade média da população.¹⁸ A prevalência dos tipos/ localização do AVC¹⁹ e a evolução média da MIF entre a admissão e a alta durante o processo de reabilitação em regime de internamento vão de acordo ao exposto na literatura.²⁰ Apesar da amostra reduzida foi possível também constatar nesta amostra de doentes que MIFs mais elevadas à admissão estiveram associadas a maiores ganhos relativos face aos doentes que foram admitidos com MIFs mais baixas o que vai também de encontro ao descrito na literatura.²⁰ A distribuição do AVC segundo o sexo continua a ser alvo de diversos estudos, mas a literatura aponta para uma maior prevalência de AVC no sexo feminino a par de uma maior sobrevivência.^{21,22} O grau de dependência dos doentes aquando da admissão no centro de reabilitação (70%) é, como esperado, mais elevado do que o descrito na literatura relativamente à população geral de doentes com AVC.^{23,24} Uma vez que se trata de um centro terciário de reabilitação poderá traduzir um viés na seleção no sentido de se tratar de uma população que possui à partida um maior grau de dependência. Assim, é expectável que mesmo após o internamento num centro de reabilitação a prevalência de dependência de terceira pessoa seja maior do que o descrito na literatura para todos os doentes com sequelas de AVC. Quanto aos CIs, tal como previamente publicado, a maior parte são familiares diretos dos doentes e com uma idade média – 52 anos (26 - 75 anos) – que se aproxima da idade média dos doentes – 62 anos.²⁵⁻²⁸ Neste estudo, a frequência de CIs do sexo masculino foi superior a estudos prévios,²⁵ o que poderá ser explicado por dois motivos: tratando-se de um centro de reabilitação poderá existir um viés de seleção em doentes mais graves e dependentes sendo o sexo feminino o sexo mais prevalente; por outro lado, a curta amostra deste estudo pode ser outro fator de viés em relação aos resultados publicados em estudos de maiores dimensões. A distribuição do grau de escolaridade nesta amostra de CIs é atípica e superior à média nacional.²⁹ Relativamente à situação profissional 9 CIs já eram previamente reformados e 4 aban-

donaram a sua atividade laboral para prestar cuidados o que vai de encontro à literatura disponível: uma parte dos cuidadores está num grupo etário correspondendo à reforma e o impacto na prestação de cuidados obriga, por vezes, ao abandono da atividade laboral³⁰ decorrente do grau de sobrecarga dos CIs. Neste sentido uma das queixas mais frequentes dos CIs é o de não possuírem conhecimentos/competências adequados para lidar com as novas exigências sendo que a primeira fase de adaptação ao doente no domicílio após o AVC é também a fase mais complicada pelas implicações que possuem no quotidiano e na estrutura do seio familiar.³¹ No que diz respeito à presença de um CI nesta população de doentes é importante referir que um dos critérios para admissão no centro de reabilitação é a existência de um suporte social pós alta previamente definido à admissão. Tendo em conta o elevado grau de dependência dos doentes pós internamento na amostra em estudo e de que em Portugal grande parte desse suporte é prestado pelos CIs é natural que exista um enviesamento no que diz respeito ao número de doentes com CIs.³² A ausência de resultados estatisticamente significativos nas relações entre as diferentes variáveis estudadas pode ser explicada pelo baixo poder estatístico da amostra no que diz respeito ao valor total de doentes (n=22). No entanto, é importante referir que os resultados a nível da associação entre as variáveis vão de acordo com o esperado. É expectável que doentes ou CIs mais velhos estejam associados a um maior grau de sobrecarga pelas co-morbilidades/ maior dependência dos primeiros e maior envelhecimento dos segundos e com menor disponibilidade para prestar cuidados.^{32,33} Um fator que também é necessário ter em conta é que o envelhecimento dos doentes é acompanhado pelo envelhecimento dos CIs com as inerentes dificuldades crescentes na prestação dos cuidados, reforçando a necessidade e pertinência de desenvolver programas que consigam minorar a exigência física e emocional deste tipo de atividade.³³ Relativamente às características destes CIs importa também lembrar que não são profissionais treinados para prestar cuidados e que executam uma ampla gama de atividades no apoio a estes doentes.³² Relativamente à associação negativa entre a MIF à admissão e data de alta e os níveis de sobrecarga importa explicar que esta também vai de encontro ao esperado uma vez que as duas variáveis se comportam de forma antagónica. A níveis mais elevados de MIF e,

portanto, menor dependência é expectável que existam menores graus de sobrecarga e, portanto, um coeficiente negativo sendo que em ambos os casos não é estatisticamente significativo por possíveis razões já enumeradas anteriormente.^{34,35} Finalmente, parece existir também uma associação entre o grau de sobrecarga e o tempo decorrido desde o AVC bem como o tempo de prestação de cuidados o que poderá ser explicado e enquadrado pelo desgaste acumulado dos CI ao longo do tempo.³⁵ É, portanto, fundamental educar e dar suporte aos CIs de doentes no pós AVC de forma a prevenir elevados graus de sobrecarga e consequente *burnout*: preparar os familiares e CIs para os estados de transição entre as diferentes fases do processo de reabilitação, partilhar informação, educar e promover e aquisição de competências, prestar apoio psicológico e informar doentes e CIs sobre os apoios sociais disponíveis e como aceder aos mesmos.³³ A primeira referência à presença do sobrecarga do CI foi em 1986 entre esposas de doentes com patologias crónicas.³⁶ Atualmente, o *burnout* do CI é uma entidade bem definida e com claro impacto na prestação de cuidados.^{37,38} Segundo Maslach³⁹ o *burnout* é uma síndrome tridimensional e é composto por três elementos: exaustão emocional^{40,41} por sentimentos de desgaste e esgotamento dos recursos emocionais; sensação de despersonalização⁴² que origina um distanciamento entre o CI e o doente até nas tarefas associadas ao ato de cuidar e, finalmente, um terceiro elemento de impacto na realização pessoal com diminuição das expectativas associadas à prestação dos cuidados e diminuição na auto-estima do cuidador. Alguns autores defendem ainda uma distinção entre aquilo que é a sobrecarga subjetiva (a relacionada com os sentimentos e atitudes) e a objetiva (acontecimentos e atividades concretas da vida dos CIs que são alteradas em consequência da prestação de cuidados).⁴³ Ao ato de cuidar estão associados diversos aspetos^{22,44-47} positivos e negativos que podem assumir uma preponderância diferente consoante a patologia e o grau de dependência da pessoa cuidada.⁴⁸ Entre 25% a 45% dos CIs confirmam a presença de sintomas compatíveis com sobrecarga nos primeiros 6 meses após o AVC.⁴ Referem diferentes sintomas como ansiedade, frustração, perturbações do sono ou depressão.⁴⁹ O potencial de reabilitação do doente pode, inclusivamente, estar condicionado pelo grau de sobrecarga do CI.⁵⁰ Tendo em conta que o reduzido número de CIs poderá influenciar

a obtenção de resultados estatisticamente significativos foi realizada outra análise estatística de acordo com os *clusters* segundo grau de sobrecarga. Abaixo do Q1 só existia um CI pelo que a nova análise estatística para as variáveis previamente identificadas foi realizada para níveis de sobrecarga entre Q2 e Q3 e acima de Q3. Os resultados foram globalmente sobreponíveis com as seguintes exceções para os níveis de sobrecarga entre Q2 e Q3 sendo que as variáveis tinham valor estatisticamente significativo no que diz respeito à relação entre o grau de sobrecarga e a MIF aquando da alta bem como o período decorrido desde o AVC. Já para níveis de sobrecarga acima de Q3 os resultados obtidos continuam a não ser estatisticamente significativos. Quanto ao QSFZ – versão curta existiu uma grande variabilidade no grau de sobrecarga reportada pelos CIs e o nível médio e a mediana de sobrecarga foi de 17 (Q3), ou seja, metade da amostra apresenta um grau de sobrecarga que representa 25% dos valores mais elevados possíveis na QSFZ – versão curta 13 o que se traduz num grande impacto e sobrecarga para estes CIs. O padrão de distribuição do grau de sobrecarga é sobreponível ao publicado na literatura e em diferentes estudos.⁵¹⁻⁵³ No entanto, é importante destacar que a maior parte dos CIs estava nesta condição há menos de 1 ano e que o questionário de sobrecarga foi realizado em média apenas 57 dias após um período de internamento em centro de reabilitação pelo que será de considerar a possibilidade de um agravamento do grau de sobrecarga ao longo do tempo.⁵⁴ No entanto, alguns estudos⁵⁵ consideram que este grau de sobrecarga pode diminuir ao longo do tempo pela adaptação dos CIs pelo que o grau de sobrecarga pode até ser inferior. Como expectável o maior valor médio nos resultados parciais das diferentes questões dizia respeito ao impacto do ato de cuidar relativamente à situação de dependência e os menores valores médios eram relativos a receio/angústia para com o doente o que poderá estar relacionado com o facto de os cuidadores não quererem culpabilizar o seu familiar (na maior parte dos casos) pela situação de dependência. É importante focar as limitações deste estudo no que diz respeito a alguns aspetos como abranger apenas a experiência de um único centro de reabilitação a nível nacional com o consequente possível enviesamento que daí poderá decorrer seja a nível da população de doentes do próprio centro seja a nível dos critérios de referência dos doentes para o mesmo a partir de outras instituições. Desta for-

ma, a população deste estudo não é representativa da população portuguesa. Por outro lado, apesar de já existirem alguns estudos com a utilização da QSFZ – versão curta em língua portuguesa esta não está validada para a população portuguesa.^{56,57} Tal opção por esta escala prendeu-se com a maior facilidade de utilização da mesma face à original com 22 questões que foi motivo inicial de recusa de muitos dos doentes e CI para inclusão neste estudo pela demora na realização das mesmas. Finalmente o n reduzido de doentes limita a obtenção de conclusões estatisticamente significativas. No futuro será relevante integrar outros centros de reabilitação e um maior número de doentes para detalhar o impacto do AVC de doentes previamente internados em centro de reabilitação nos CIs.

Conclusão

Na amostra em estudo 50% dos CI apresentava níveis de sobrecarga que se situavam no quartil superior do QSFZ – versão curta e que traduz o grande impacto nos CIs de doentes internados por AVC em centro de reabilitação. Apesar do reduzido número de doentes foi possível obter relações estaticamente significativas na análise por *clusters* de sobrecarga no que diz respeito aos CIs entre Q2 e Q3 e à relação entre o grau de sobrecarga e a MIF aquando da alta e o tempo decorrido desde o AVC. A inexistência de outras relações estaticamente significativas poderá ser explicada pelo enviesamento da população e / ou reduzida amostra da população do estudo que não é representativa da população portuguesa. Estes resultados obtidos não vão totalmente de acordo ao impacto expectável nos CIs, mas tal poderá ser justificado pelas razões acima enunciadas ou por se tratar de uma população de um centro de reabilitação onde os CIs integram o plano de reabilitação a nível de ensinos e acompanhamento ao doente internado. É também importante destacar a originalidade deste artigo no que diz respeito à análise do nível de sobrecarga dos CIs de doentes com AVC previamente internados em centro de reabilitação uma vez que não foi encontrado pelos autores nenhum outro artigo semelhante realizado em Portugal. No futuro será útil integrar outros centros de reabilitação e maior número doentes para melhor caracterização da sobrecarga dos CIs de doentes com AVC internados em centros de reabilitação. ■

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.

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 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 / Referências

1. Portugal, Serviço Nacional de Saúde. Retratos da Saúde. Lisboa: SNS; 2018.
2. Johnson W, Onuma O, Owolabi M, Sachdev S. Stroke: a global response is needed. *Bull World Health Organ.* 2016;94:634-634A. doi: 10.2471/BLT.16.181636.
3. Pucciarelli G, Ausili D, Rebora P, Arisido MW, Simeone S, Alvaro R, et al. Formal and informal care after stroke: A longitudinal analysis of survivors' post rehabilitation hospital discharge. *J Adv Nurs.* 2019;75:2495-505. doi:10.1111/jan.13998
4. Zhu W, Jiang Y. A Meta-analytic study of predictors for informal caregiver burden in patients with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27:3636-46. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.037
5. Rocha Pereira H. Subitamente Cuidadores Informais Dando Voz(Es) Às Experiências Vividas. Lisboa: Lusociência; 2013.
6. Tsai YC, Pai HC. Burden and cognitive appraisal of stroke survivors' informal caregivers: an assessment of depression model with mediating and moderating effects. *Arch Psychiatr Nurs.* 2016;30:237-43. doi:10.1016/j.apnu.2015.11.007
7. Ganapathy V, Graham GD, Dibonaventura MD, Gillard PJ, Goren A, Zorowitz RD. Caregiver burden, productivity loss, and indirect costs associated with caring for patients with poststroke spasticity. *Clin Interv Aging.* 2015;10:1793-802. doi:10.2147/CIA.S91123
8. Sousa L, Figueiredo D, Cerqueira M. Envelhecer em família: cuidados familiares na velhice. Porto: Ambar; 2004.
9. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach Burnout Inventory.* 3rd ed. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1996.
10. Schaufeli WB, Taris TW. The conceptualization and measurement of burnout: Common ground and worlds apart. *Work Stress.* 2005;19: 256-62. doi:10.1080/02678370500385913
11. Mikolajczak M, Roskam I. A theoretical and clinical framework for parental burnout: The balance between risks and resources (BR2). *Front Psychol.* 2018;9:886. doi:10.3389/fpsyg.2018.00886
12. Zarit SH, Zarit JM. The memory and behavior problems checklist-1987R and the burden interview (technical report).

- Pennsylvania: Univ Park Pennsylvania State Univ; 1987.
13. Bédard M, Molloy DW, Squire L, Dubois S, Lever JA, O'donnell M. The Zarit Burden Interview: A new short version and screening version. *Gerontologist*. 2001;41:652-7. doi:10.1093/geront/41.5.652
 14. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging*. 2019;11:2542-4. doi:10.18632/aging.101931
 15. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, et al. Age at stroke: Temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012;79:1781-7. doi:10.1212/WNL.0b013e318270401d
 16. Kelly-Hayes M. Influence of age and health behaviors on stroke risk: Lessons from longitudinal studies. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:S325. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02915.x
 17. Ekker MS, Verhoeven JJ, Vaartjes I, Van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJ, De Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;92:e2444-54. doi:10.1212/WNL.00000000000007533
 18. Janzen S, Mirkowski M, McIntyre A, Mehta S, Iruthayarajah J, Teasell R. Referral patterns of stroke rehabilitation inpatients to a model system of outpatient services in Ontario, Canada: A 7-year retrospective analysis. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:399. doi:10.1186/s12913-019-4236-5
 19. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, ushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics'2017 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485
 20. Ng YS, Stein J, Ning MM, Black-Schaffer RM. Comparison of clinical characteristics and functional outcomes of ischemic stroke in different vascular territories. *Stroke*. 2007;38:2309-14. doi:10.1161/STROKEAHA.106.475483
 21. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex disparities in stroke: women have more severe strokes but better survival than men. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001967. doi:10.1161/JAHA.115.001967
 22. Washington KT, Pike KC, Demiris G, Parker Oliver D, Albright DL, Lewis AM. Gender Differences in Caregiving at End of Life: Implications for Hospice Teams. *J Palliat Med*. 2015;1048-53. doi:10.1089/jpm.2015.0214
 23. Fernandes TG, Goulart AC, Santos-Junior WR, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA. Educational levels and the functional dependence of ischemic stroke survivors. *Cad Saude Publica*. 2012;28:1581-90. doi:10.1590/s0102-311x2012000800016
 24. Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: An observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*. 2015 ;46:389-94. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006538
 25. Lui MHL, Ross FM, Thompson DR. Supporting family caregivers in stroke care: A review of the evidence for problem solving. *Stroke*. 2005;36:2514-22. doi:10.1161/01.STR.0000185743.41231.85
 26. REBELO AA. Prestadores de cuidados informais a idosos com 80 e mais anos, na freguesia de Moreira da Maia. *Geriatrics*. 1996.
 27. Escuredo Rodríguez B, Díaz Alvarez E, Pascual Cortés O. Cuidadores informales. Necesidades y ayudas. *Rev Enferm*. 2001;24:183-9.
 28. RICARTE LFCS. Sobrecarga do cuidador informal de idosos dependentes no Concelho da Ribeira Grand. 2009.
 29. Instituto Nacional de Estatística. Censos 2011. Lisboa: INE; 2011.
 30. Caregiving NA for. Caregiving in the U.S. 2015.
 31. Mors NP, Sørensen L V, Therkildsen ML. The impact on the relatives of psychiatric patients admitted for the first time. *Ugeskr Laeger*. 1993.
 32. União Europeia. Informal Care in Europe - Exploring Formalisation, Availability and Quality.; 2018.
 33. Mores G, Whiteman R, Knobl P, Ploeg J, Cahn M, Klaponiski L, et al. Pilot evaluation of the family informal caregiver stroke self-management program. *Can J Neurosci Nurs*. 2013;35:18-26.
 34. Ostwald SK, Bernal MP, Cron SG, Godwin KM. Stress experienced by stroke survivors and spousal caregivers during the first year after discharge from inpatient rehabilitation. *Top Stroke Rehabil*. 2009;16:93-104. doi:10.1310/tsr1602-93
 35. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Mar J, Soulard S, Gonzalez-Rojas N, Becerra V, et al. Determinants of informal care, burden, and risk of burnout in caregivers of stroke survivors the CONOCES Study. *Stroke*. 2018;49:140-6. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017575
 36. Ekberg JY, Griffith N, Foxall MJ. Spouse burnout syndrome. *J Adv Nurs*. 1986;11:161-5. doi: 10.1111/j.1365-2648.1986.tb01234.x.
 37. Angermeyer MC, Bull N, Bernert S, Dietrich S, Kopf A. Burnout of caregivers: a comparison between partners of psychiatric patients and nurses. *Arch Psychiatr Nurs*. 2006;20:158-65. doi: 10.1016/j.apnu.2005.12.004.
 38. Thorson-Olesen SJ, Meinertz N, Eckert S. Caring for aging populations: examining compassion fatigue and satisfaction. *J Adult Dev*. 2019; 26: 232-40. doi:10.1007/s10804-018-9315-z
 39. Maslach C. Burnout the Cost of Caring.; 1982.
 40. Thompson R, Kerr M, Glynn M, Linehan C. Caring for a family member with intellectual disability and epilepsy: practical, social and emotional perspectives. *Seizure*. 2014;23:856-63. doi: 10.1016/j.seizure.2014.07.005.
 41. Goodwin J, McCormack L, Campbell LE. "You don't know until you get there": The positive and negative "lived" experience of parenting an adult child with 22q11.2 deletion syndrome. *Health Psychol*. 2017;36:45-54. doi: 10.1037/hea0000415.
 42. Cross AJ, Garip G, Sheffield D. The psychosocial impact of caregiving in dementia and quality of life: a systematic review and meta-synthesis of qualitative research. *Psychol Health*. 2018;33:1321-42. doi: 10.1080/08870446.2018.1496250.
 43. Rolo L. Sobrecarga e Satisfação com a Vida. 2009.
 44. Fátima Ferreira, Adalgiza Pinto AL. Validação da escala de Zarit: sobrecarga do Cuidador em cuidados paliativos domiciliares, para população portuguesa. *Cad Saúde*.
 45. Vellone E, Fida R, Cocchieri A, Sili A, Piras G, Alvaro R. Positive and negative impact of caregiving to older adults: a structural equation model. *Prof Inferm*. 2011;64:237-48.
 46. Pinquart M, Sörensen S. Gender differences in caregiver stressors, social resources, and health: an updated meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006;61:P33-45. doi: 10.1093/geronb/61.1.p33.
 47. Redecker, C., Reig, J., Carrión, T., Martínez, S., Armayones, M., & McCarthy D. The potential of ICT in supporting domiciliary care in Spain. *Jt Res Cent*. 2010.
 48. Oliveira AL. Cuidados Informais ao Idoso Dependente: Motivos e gratificações. 2009.
 49. Walker MF, Thomas SA, Whitehead PJ, Condon L, Fisher RJ, Kontou E, et al. Biopsychosocial Intervention for Stroke Carers (BISC): protocol for a feasibility randomised controlled trial (RCT). *BMJ Open*. 2017;7:e018309. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018309.
 50. Olai L, Borgquist L, Svärdsudd K. Life situations and the care burden for stroke patients and their informal caregivers in a prospective cohort study. *Ups J Med Sci*. 2015;120:290-8. doi: 10.3109/03009734.2015.1049388.
 51. Oliva-Moreno J, Peña-Longobardo LM, Mar J, Masjuan J, Soulard S, Gonzalez-Rojas N, et al; CONOCES Investigators Group. Determinants of Informal Care, Burden, and Risk of Burnout in Caregivers of Stroke Survivors: The CONOCES Study. *Stroke*. 2018 ;49:140-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017575.
 52. Hu P, Yang Q, Kong L, Hu L, Zeng L. Relationship between the anxiety/depression and care burden of the major caregiver of stroke patients. *Medicine*. 2018;97:e12638. doi:10.1097/MD.00000000000012638
 53. Pereira RA, dos Santos EB, Fhon JRS, Marques S, Rodrigues RP. Burden on caregivers of elderly victims of cerebrovascular accident. *Rev da Esc Enferm*. 2013;47:182-8.

- doi:10.1590/S0080-62342013000100023
54. Pont W, Groeneveld I, Arwert H, Meesters J, Mishre RR, Vliet Vlieland T, et al. Caregiver burden after stroke: changes over time? *Disabil Rehabil.* 2020;42:360-7. doi:10.1080/09638288.2018.1499047
55. Zarit SH, Todd PA, Zarit JM. Subjective burden of husbands and wives as caregivers: a longitudinal study. *Gerontologist.* 1986;26:260-6. doi:10.1093/geront/26.3.260
56. Gratão ACM, Brigola AG, Ottaviani AC, Luchesi BM, Souza ÉN, Rossetti ES, et al. Brief version of Zarit Burden Interview (ZBI) for burden assessment in older caregivers. *Dement Neuropsychol.* 2019;13:122-9. doi:10.1590/1980-57642018dn13-010015
57. Ballesteros J, Santos B, González-Fraile E, Muñoz-Hermoso P, Domínguez-Panchón AI, Martín-Carrasco M. Unidimensional 12-item zarit caregiver burden interview for the assessment of dementia caregivers' burden obtained by item response theory. *Value Heal.* 2012;15:1141-7. doi:10.1016/j.jval.2012.07.005

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Pediatric Multiple Sclerosis Before the PARADIGMS Study: Nine Years of Experience in a Portuguese Tertiary Center**Esclerose Múltipla Pediátrica Antes do Estudo PARADIGMS: Nove Anos de Experiência num Centro Terciário Português**

ID Catarina Fernandes ¹, **ID** João Durães ^{2,3}, **ID** Filipa Rodrigues ², **ID** Joana Afonso Ribeiro ², **ID** Inês Correia ³, **ID** Maria do Carmo Macário ³, Carla Cecília Nunes ³, **ID** Sónia Batista ³, Carmen Costa ², Cristina Pereira ², Conceição Robalo ², Isabel Fineza ², **ID** Lúvia Sousa ³, Mónica Vasconcelos ², **ID** Filipe Palavra ^{2,4,5,*}

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

2-Center for Child Development – Neuropediatrics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Neurology Department, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-University of Coimbra, Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculty of Medicine, Coimbra, Portugal

5-Clinical Academic Center of Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200062/2021>

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system that may have a pediatric onset. This study aims to provide a characterization of a pediatric-onset MS (POMS) population followed at our center in the 9-year period prior to the PARADIGMS study, which resulted in the first formal approval of a drug to treat POMS.

Material and Methods: We performed a retrospective, observational and uni-centric study. We included data from the records of patients with an MS diagnosis confirmed before the age of 18, according to the McDonald 2010 diagnostic criteria, from 1st January 2010 onwards.

Results: In a group of 32 patients, 30 (73.3% female) fulfilled the inclusion criteria, with a mean age at diagnosis of 15.5±2.2 years and median value of Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at diagnosis of 1.5. All the cases had relapsing-remitting MS and in 43.3% optic nerve involvement was the first clinical manifestation. At diagnosis, magnetic resonance imaging showed gadolinium-enhancing lesions in 50% of the cases and the study of cerebrospinal fluid revealed oligoclonal bands in 85.7%. Interferon beta-1a was the most frequent first treatment option. In a mean follow-up of 4.1±2.5 years, the treatment was changed in 67.9% of cases. On the last visit, the median EDSS score was 1.5.

Conclusion: Our results are in line with contemporaneous research. As well as contributing an important descriptive analysis of this population's characteristics, it also provides a window of opportunity for further prospective analyses regarding potential treatment paradigm changes.

Resumo

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória e desmielinizante do sistema nervoso central que pode ter início em idade pediátrica. Este estudo tem como objetivo a caracterização de uma população de doentes com EM de início em idade pediátrica (POMS) acompanhada no nosso centro no período de 9 anos, antes da publicação do estudo PARADIGMS, de que resultou a aprovação formal de um primeiro fármaco para tratamento da POMS.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, observacional e unicêntrico, incluindo dados das crianças e adolescentes com diagnóstico de EM confirmado antes dos 18 anos de idade, a partir da data de 1 de Janeiro de 2010, de acordo com os critérios de McDonald 2010.

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Child;
Fingolimod;
Multiple Sclerosis/diagnosis;
Multiple Sclerosis/drug therapy.

Palavras-chave:

Criança;
Esclerose Múltipla/diagnóstico;
Esclerose Múltipla/tratamento farmacológico;
Fingolimod.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Filipe Palavra
Centro de Desenvolvimento da Criança - Neuropediatria
Hospital Pediátrico
Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra
3000-602 Coimbra, Portugal
fpalavra@fmed.uc.pt

Recebido / Received: 2020-11-05

Aceite / Accepted: 2021-02-16

Publicado / Published: 2021-04-16

Resultados: Identificaram-se 32 pacientes, dos quais 30 (73,3% do género feminino) preencheram os critérios de inclusão, com idade média ao diagnóstico de 15.5 ± 2.2 anos e valor mediano na pontuação da Escala de Incapacidade Expandida (EDSS) de 1,5. Todos os casos eram formas surto-remissão. Em 43,3% deles, o envolvimento do nervo óptico foi a primeira manifestação clínica. Ao diagnóstico, a ressonância magnética mostrou lesões com realce após administração de gadolínio em 50% dos casos e o estudo do líquido cefalorraquidiano revelou bandas oligoclonais em 85,7%. O interferão beta-1a foi a primeira opção de tratamento mais frequentemente usada. Após uma média de seguimento de $4,1 \pm 2,5$ anos, o tratamento foi alterado em 67,9% dos casos. Na última consulta efetuada, a pontuação mediana na EDSS foi de 1,5.

Conclusão: Os nossos resultados estão em linha com o que se encontra publicado. Para além de uma análise descritiva das características desta população, este estudo permite uma abordagem prospectiva adicional, que verse sobre potenciais mudanças no paradigma de tratamento destas crianças e adolescentes.

Introduction

Pediatric-onset multiple sclerosis (POMS) has been increasingly recognized as having some distinctive features from adult-onset multiple sclerosis (MS), with a more inflammatory component and higher relapse rates, but slower progression.¹⁻⁵

Diagnosis in childhood is currently based on the International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) criteria,⁶ which incorporate the McDonald criteria,⁷ but can be challenging due to several clinical entities having similar findings. The 2017 revised McDonald criteria⁷ have proven to be equally applicable to POMS and MS in adults, providing a simplified means to reach the diagnosis at onset and over time.^{8,9}

While the classic first-line treatment for pediatric MS has been interferon-beta or glatiramer acetate,¹⁰ more recent drugs, namely natalizumab, dimethylfumarate and fingolimod, are often used in pediatric MS with similar short-term safety, tolerability, and side effect profiles to adults.¹⁰ In fact, with the publication of the PARADIGMS study (Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis), fingolimod became the first drug to be used in the treatment of POMS with the formal approval of the regulatory authorities.¹¹ This brought a confident change in the therapeutic approach to this condition in children and adolescents, and gave an incentive to better define its pathophysiology, particularly in this age group. Clinicians will now be able to compare the pre-approval and post-approval phases, in order to measure and reflect on their therapeutic choices.

With this study, we aimed to perform a biodemographical and clinical characterization of patients with POMS

followed at a pediatric reference center in our country, in order to evaluate the approach used with these patients before the existence of any formal approval for the pharmacological therapy of this condition.

Material and Methods

We performed a cross-sectional unicentric study, including patients with a confirmed diagnosis of MS established at pediatric age (under 18 years old), according to the 2012 IPMSSG⁶ and 2010 McDonald criteria,¹² followed at the Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra in the period between January 2010 and December 2018. We excluded patients without subsequent follow-up or in which an alternative diagnosis was established.

This study was approved by the National Commission for Data Protection and by the Ethics Committee of our institution. It followed the principles of the Declaration of Helsinki 2013, national legislation for clinical research and good clinical practice norms (ICH-GCP).

Procedures

We collected data from patients' clinical records, including:

- 1) Biodemographical characteristics: birth date, gender, educational level, current body mass index, age at menarche (for female patients), family history of MS and practice of physical exercise (current, at the time of the last appointment and/or in the past, i.e. any physical exercise previous to the last appointment);
- 2) Clinical data: age at first clinical manifestation and at MS diagnosis, first clinical manifestation, pheno-

type classification of disease, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score at diagnosis and in the last consultation, past medical and surgical history, current and past disease-modifying drugs (DMDs) (drug, duration of the treatment and reason for discontinuation), other current treatments, number of relapses and treatment of relapses;

- 3) Complementary exam results: first magnetic resonance imaging (MRI), presence of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG) or anti-aquaporin 4 (anti-AQP4) antibodies, visual evoked potentials, presence of oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid (by isoelectric focusing) and presence of antibodies against cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV).

We defined physical exercise as any body movement generated by the contraction of skeletal muscles that raises energy expenditure above the resting metabolic rate and which is planned, structured, and repetitive (more than three times per week).

A relapse was defined as the existence of new neurological symptoms or signs lasting for more than 24 hours, in the absence of concurrent disease. Different relapses were defined by having an interval of time greater than 30 days between them. Therapeutic ineffectiveness was defined as follows: occurrence of two relapses in one year under therapy; or identification of at least 5 new T2 lesions on consecutive MRIs performed under therapy; or identification of 2 new gadolinium-enhancing lesions also on consecutive MRIs under therapy. By protocol, this MRI evaluation is performed on an annual basis. The same team of neuroradiologists was responsible for the analysis of all images.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of clinical and biodemographical characteristics. Qualitative variables were displayed as absolute value and percentage, and quantitative variables as minimum and maximum mean \pm standard deviation.

The normality of the variables was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test for physical exercise in childhood, current physical exercise and number of relapses, and the Shapiro-Wilk test for age at menarche, age at diagnosis and number of relapses in female patients. A Mann-Whitney U test was performed to evaluate the correlation between the number of relapses and current

or past physical exercise. The analysis of a possible correlation between age at menarche and age at diagnosis was assessed by the Spearman coefficient. All analyses were performed with IBM SPSS® statistics 25 software.

Results

We identified 32 patients, from which 2 were excluded due to the absence of subsequent follow-up. Our sample ($n=30$) had a mean diagnosis age of 15.4 ± 2.2 years and the time between the first clinical manifestation and diagnosis was 0.4 ± 0.7 years (**Table 1**). The female:male ratio was 2.75:1. A positive family history for MS was present in 6 patients (20.0%). Mean follow-up time was 4.1 ± 2.5 years and 1 patient died during follow-up from causes unrelated to MS (car accident).

Table 1. Biodemographical characteristics and initial diagnostic workup.

	N (%)	Mean \pm SD
Biodemographical characteristics		
Age at diagnosis	30 (100%)	15.4 \pm 2.2 years
Age at first clinical manifestation	30 (100%)	15.0 \pm 2.4 years
Female gender	22 (73.3%)	
Age at menarche	21 (70.0%)	12.7 \pm 1.4 years
BMI at last visit	27 (90.0%)	21.0 \pm 2.5 kg/m ²
Family history of MS	6 (20.0%)	
Past physical exercise	9 (30.0%)	
Current physical exercise	6 (20.0%)	
Initial diagnostic workup		
Brain MRI	30 (100%)	
Spinal cord MRI	14 (46.7%)	
DIS and DIT criteria on first MRI	18 (60.0%)	
Lumbar puncture	21 (70.0%)	
Oligoclonal bands	18 (85.7%)	

N: number of patients; SD: standard deviation; BMI: body mass index; MRI: magnetic resonance imaging; DIS: dissemination in space; DIT: dissemination in time.

During the initial diagnostic workup, all patients ($n=30$) underwent brain MRI and 14 were also submitted to spinal cord imaging (**Table 1**). Dissemination in space (DIS) and dissemination in time (DIT) criteria were found in 18 (60.0%) and DIS criteria in 9 (30.0%) of the patients. Oligoclonal bands were present in 18

(85.7%) of those who had a lumbar puncture (performed in 21 patients).

The application of the 2017 McDonald criteria to our cohort would have allowed us to make a POMS diagnosis in 1 patient who presented a first demyelinating event that, at the time, was only considered to be a clinically isolated syndrome. Nevertheless, that patient developed a second relapse months later, resulting in a diagnosis of clinically definite POMS.

Regarding the seasonal distribution of the patients' birth, 11 (36.6%) were born in the autumn months (September, October and November), 8 (26.7%) in the winter (December, January and February), 8 (26.7%) in the spring (March, April and May) and 3 (10.0%) in the summer (June, July, August).

In our cohort, 10.0% of the patients attended elementary school, 33.3% went to high school, 16.7% did a technical or professional course, 33.3% got a university degree and data on 6.7% remain unknown. However, 26 patients did not finish their studies yet.

Regarding their past medical history, more than 25.0% of patients were diagnosed with another immune-mediated condition: atopic dermatitis (13.3%), asthma (3.3%), chronic sinusitis (3.3%) and both asthma and allergic rhinitis (6.7%).

Involvement of the optic nerve or spinal cord were the most common first clinical manifestations, occurring in 13 and 12 of the patients, respectively. Another 4 patients had brainstem relapses and 1 patient had a cortical presentation, consisting of a focal seizure, presenting with right head deviation and left upper limb tonic posture.

During follow-up, serologic tests were performed for EBV (n=11) and CMV (n=12). Immunity was confirmed for EBV in 10 cases (90.9%) and for CMV in 5 (41.7%). Anti-MOG and anti-AQP4 antibodies were studied in two patients, with negative results. Visual evoked potentials were performed in two patients, both with optic neuritis at presentation, revealing an increase of latency for P100 wave in 1 patient and a normal result in the other.

A DMD was initiated in 28 patients (93.3%) (Table 2). Two patients did not start taking a DMD: in one case it was a personal/family decision and in the other it was due to a medical team decision. The first choice in the majority of cases was first-line injectable drugs (60.0%). Two patients from our sample were included in a clinical trial, so their treatment remains unknown. DMD treatment was changed in 19 patients (67.9%) during follow-up (the change occurred after 16 months, on average). One patient was treated with cyclophosphamide 800 mg/m² for 12 months as an induction treatment, followed by interferon beta-1a. The most common reason for treatment discontinuation was ineffectiveness and the majority of side effects documented were related to skin reactions to the injection of subcutaneous drugs. Only 1 patient complained of abdominal pain with dimethylfumarate. This information is summarized in Table 2, which also contains DMDs currently in use.

The mean follow-up time was 4.1 ± 2.5 years and the mean number of relapses during follow-up was 2.2 ± 1.4. The majority of the relapses involved the spinal cord (40%) or the optic nerve (32.3%). Additionally, 18.5% of them involved the brainstem, 7.7% simultaneously

Table 2. Use of DMDs during follow-up.

DMD	Number of patients as first DMD n (%)	Number of patients as current DMD n (%)	Mean duration of use m (SD)	Reason for discontinuation n
Interferon beta-1a	9 (30.0%)	7 (24.1%)	30.2 (17.7)	Ineffectiveness 3 Personal choice 2
Interferon beta-1b	2 (6.7%)	-	24.7 (14.3)	Ineffectiveness 2
Glatiramer acetate	7 (23.3%)	-	18.6 (11.4)	Ineffectiveness 5 Side effects 3
Dimethylfumarate	-	7 (14.1%)	9.0	Side effects 1
Natalizumab	6 (20.0%)	6 (20.7%)	27.0 (23.0)	Ineffectiveness 2 Personal choice 2
Fingolimod	1 (3.3%)	5 (17.2%)	1.0	Ineffectiveness 1
Cyclophosphamide	1 (3.3%)	-	12.0	Safety 1

DMD: disease-modifying drug; n: number of patients; m: months; SD: standard deviation.

affected the optic nerve and the brainstem and 1.5% were exclusively attributed to a cortical topography.

The treatment choice for relapses was mainly intravenous methylprednisolone (78.5%), with a typical regimen of 500-1000 mg once daily for 3-5 days. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis were used in 1 case (1.5%). In 13 relapses (20.0%) no treatment was needed.

The median EDSS score at the last visit was 1.5 (minimum: 0; maximum: 3), as it was at the time of diagnosis (minimum: 1; maximum: 3.5).

Current physical exercise practice was reported in 6 patients (20.0%) and past physical exercise in 9 (30.0%). However, no correlations were found between past or current physical exercise and the number of relapses in our sample. The mean age at menarche in our cohort was 12.7 years. No correlations were found between age at menarche and age at diagnosis in female patients ($p > 0.05$).

Discussion

We described a cohort of patients with POMS, focusing on relevant clinical aspects, in order to better understand clinical practice at our center, particularly in terms of therapeutic intervention, before the existence of any formal approval for a drug at pediatric age. The mean age at diagnosis and female predominance were in accordance with previous studies, particularly reflecting the reality of the pediatric population in Portugal.⁵ Our patients had a higher prevalence of a positive family history for MS (20.0% vs 6%-13.5% in international studies and 2% in another Portuguese study),⁵ which may reflect regional differences yet to be explored (our center is the reference hospital for the whole central region of Portugal, with a population of 2 216 569 million, according to the latest data published by the National Statistical Institute).¹³

Portugal is a sunny country and the analysis of a very young population was an opportunity to explore the possible relationship between the month of birth, as an indirect variable related to neonatal vitamin D levels, and the later diagnosis of POMS. Vitamin D deficiency has been associated with more susceptibility to MS, including in pediatric patients, although the reasons are still not fully understood.^{14,15} Interestingly, approximately two thirds of our patients were born in the autumn or winter months, during which the number of hours of sunshine per day is reduced, further supporting the hypothetical role for

seasonal changes in MS susceptibility.¹⁶ Even so, it is important to note that all children are supplemented with vitamin D in the first year of life, in Portugal, as recommended by the national child health program.

The mean age at menarche in our cohort was similar to the general Caucasian population in the United States of America and did not correlate with age at diagnosis, not supporting, at least in our cohort, a role for hormonal factors in the early onset of the disease.¹⁷ Serology for EBV, a pathogen often considered a risk factor for MS, was positive in 90.9% of the patients tested, which is in line with what is known about the epidemiology of this viral infection and its possible contribution to immune-mediated diseases such as MS.¹⁸ However, serology for CMV was positive in only 41.7% of the patients tested, confirming other studies that there is no positive association between this pathogen and MS.¹⁹

In our cohort, 20.0% of the patients reported the current practice of physical exercise, and its benefits in MS are well established.²⁰ This is an interesting topic for future research, since the pediatric population usually presents high levels of physical activity, in order to understand to what extent exercise can modulate the course of the disease. We did not observe relevant differences in the characteristics of the disease when comparing children with high levels of physical activity to those with lower levels in our population. However, the follow-up time was relatively short and longer observation periods would be necessary to infer whether or not physical exercise had any immunomodulating effect in addition to the DMDs. Associated immune-mediated diseases affecting the respiratory system were very frequent in our cohort, confirming the fact that there is an aggregation of these diseases in susceptible individuals, requiring assertive and regular medical control. We did not find any specific environmental explanation for the predominance of diseases affecting the respiratory system in our population.

The first clinical manifestation involved the optic nerve in 43.3% of the cases and the spinal cord in 40.0%, which is in agreement with previous reports.⁹ An initial MRI study of the brain and spinal cord supported the diagnosis, with DIS and DIT criteria in 60.0% of the cases, leading to an early diagnosis shortly after the first clinical manifestation appeared. Oligoclonal bands were also an important part of the diagnostic workup and were present in the majority of cases (85.7%), although in lower numbers than was reported in adult-onset

MS (98%).⁵ It is important to mention that in the last few years we have been working on raising awareness of POMS in the pediatric departments of smaller hospitals in our region in order to achieve the early diagnosis of the disease and recognition of the clinical manifestations that may correspond to first relapses. In fact, we have observed a much earlier referral of these children recently, which naturally translates into an increasingly early diagnosis.

Regarding treatment options, and since this work concerns clinical practice before the approval of any drug for the specific treatment of POMS, of a total of 30 patients, 28 initiated DMDs (one refused the medical proposal and, in another case, it was the option of the clinical team to postpone the start of any therapeutic intervention). Treatment of pediatric MS carries significant challenges due to insufficient evidence, particularly before the publication of studies conducted in pediatric populations, and this point has been included in discussions with the children and their caregivers. The first choice in most cases was interferon beta (36.7%) or glatiramer acetate (23.3%), in accordance with what is found in the literature.^{5,9,10,21} Even so, in the last few years, there have been some cases in which oral treatment options were also discussed by the medical team at the time of diagnosis, but families often ended up making their decisions based only on the safety data associated with drugs due to concerns about the short time on the market of the oral treatments and the lack of knowledge of possible long-term adverse effects in children.

During the follow-up (mean 4.1 ± 2.5 years), 19 patients (67.8%) had to change their treatment and the most common reason for discontinuation was disease worsening. After the classic first-line injectable drugs, natalizumab was the main choice, but it is of note that 20% of our patients, presenting a breakthrough disease, started their treatment with this monoclonal antibody. This was due to the aggressiveness of the disease, particularly in imaging terms, as is common in the pediatric population, which usually has quite a significant lesion load.²²

Natalizumab and interferon-beta were discontinued due to personal choice in 33.3% and 18% of the cases exposed, respectively. In the case of natalizumab, this was due to positive serology for John Cunningham Virus after 2 years of treatment. Although these children had not been treated previously with any immunosuppressant, physicians decided to discontinue the use of natalizumab, fearing the main treatment-associated com-

plication – progressive multifocal leukoencephalopathy. After natalizumab withdrawal, most patients started on oral fingolimod. Regarding interferon-beta, patients complained that they did not tolerate an injectable treatment, a common problem and concern in a young population. Local side effects were always considered worse than the flu-like syndrome associated with the use of interferons. One patient was treated with cyclophosphamide 800 mg/m² for 12 months, as an induction treatment, due to a severe MRI lesion load presented at diagnosis, before natalizumab was available. The disease was controlled and treatment was followed by interferon beta-1a for safety reasons. This treatment approach had been previously reported in the literature.²³

The mean relapse number was 2.2 ± 1.4 during a mean time of follow-up of 4.1 ± 2.5 years. The majority of relapses involved the optic nerve (32.3%) or spinal cord (40.0%), similar to what was observed in the initial manifestation, but the involvement of the brainstem increased to 18.5% of the cases. Treatment of relapses was usually with methylprednisolone, but in 18.5% of the cases no treatment was administered, particularly in relapses with mild symptoms or without immediate medical evaluation. Progression of the disease, as measured by the difference between the first and last mean EDSS scores, was minimal and, despite a relatively short follow-up time, this supports the notion that progression in POMS is less significant than in adults.

This study has some limitations due to its retrospective and unicentric nature. Furthermore, the relatively small number of included patients does not allow a robust association analysis for the different variables to be performed. Nevertheless, it was the first to describe in detail the characteristics of such a specific cohort of MS patients in our region. It has also laid the foundation for a prospective registry that is being set up at our center and that is expected to be generalized to the whole country.

Conclusion

After the publication of the results of the PARADIGMS study, which led to the formal approval of the use of fingolimod to treat POMS, our approach to the disease changed. We began to inform patients and their families of the existence of a formally indicated treatment for this clinical condition, and this is reflected in the therapies currently prescribed in new diagnoses of POMS. The study we have presented provides a detailed analysis of the characteristics of the po-

pulation with POMS that we diagnosed and followed at our center before this moment of change. In a few years' time, we would like to repeat this same protocol to search for any differences that may (or may not) be identified in relation to this very specific population of patients with MS. ■

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.

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 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 / Referências

- Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: A review. *BMC Neurol.* 2018;18:4-11. doi: 10.1186/s12883-018-1026-3.
- Lee JY, Chitnis T. Pediatric Multiple Sclerosis Clinical Features and Course of Pediatric MS. *Semin Neurol.* 2016;36:148-53. doi: 10.1055/s-0036-1579738.
- Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. *Mult Scler.* 2009;15:627-31. doi: 10.1177/1352458508101933.
- Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol.* 2014;72:132-41. doi: 10.1159/000360528.
- Correia AS, Augusto L, Meireles J, Pinto J, Sousa AP. Pediatric Multiple Sclerosis in Portugal: A Multicentre Study. *Acta Med Port.* 2016;29:425. doi: 10.20344/amp.6346.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19:1261-7. doi: 10.1177/1352458513484547.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler.* 2018;24:92-5. doi: 10.1177/1352458517751861.
- Otallah S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:76. doi: 10.1007/s11910-018-0886-7.
- Kryscko KM, Graves J, Rensel M, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology.* 2018;91: e1778-87. doi: 10.1212/WNL.0000000000006471.
- Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Bruck W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379:1017-27. doi: 10.1056/NEJMoa1800149.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302. doi: 10.1002/ana.22366.
- Statistics Portugal (National Statistical Institute). Resident population by place of residence. [Accessed 25 March 2020] Available at: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=008273&contexto=pi&selTab=tab0&xlang=en.
- Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jorgensen KT, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Neurology.* 2017;88:44-51. doi: 10.1212/WNL.0000000000003454.
- Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hypponen E, Ebers GC, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. *BMC Med.* 2012;10:69. doi: 10.1186/1741-7015-10-69.
- Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:216-21. doi: 10.1097/WCO.0000000000000452.
- Cabrera SM, Bright GM, Lee PA. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27:47-51. doi: 10.1515/jpem-2013-0286.
- Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regen Res.* 2019;14:373-86. doi: 10.4103/1673-5374.245462.
- Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, Smith J, Gonzales E, Amezcua L, et al. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility: a multiethnic study. *Neurology.* 2017;89:1330-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000004412.
- Motl RW, Sandroff BM. Benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:62. doi: 10.1038/nrneurol.2012.136.
- Chitnis T, Ghezzi A, Bajer-Kornek B, Boyko A, Giovannoni G, Pohl D. Pediatric multiple sclerosis: escalation and emerging treatments. *Neurology.* 2016;87:S103-109. doi: 10.1212/WNL.0000000000002884.
- Waldman A, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M, Banwell B. Multiple sclerosis in children: an update in clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol.* 2014;13:936-48. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70093-6.
- Makhani N, Gorman MP, Branson HM, Stazzone L, Banwell BL, Chitnis T. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72:2076-82. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a8164c.

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Influence of Sociodemographic Characteristics on Non-Clinical Depressive Symptomatology among Portuguese Population

A Influência das Características Sociodemográficas na Sintomatologia Depressiva Não-Clínica na População Portuguesa Cognitivamente Saudável

 Sandra Freitas ^{1,*},  Joana Nogueira ¹, Paula Pinto ²,  Bianca Gerardo ¹, Lara Alves ¹,  Isabel Santana ³,  Mário R Simões ¹

1-FPCE-UC, Center for Research in Neuropsychology and Cognitive and Behavioral Intervention (CINEICC) / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Psychological Assessment Lab., Faculty of Psychology and Educational Sciences, University of Coimbra / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Neurology Unit, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; e Faculty of Medicine / Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/200016/2021>

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Original Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

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

Keywords:

Aged;
Cognition;
Depression;
Neuropsychological Tests;
Portugal;
Socioeconomic Factors.

Palavras-chave:

Cognição;
Depressão;
Factores Socioeconómicos;
Idoso;
Portugal;
Testes Neuropsicológicos.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Sandra Cristina Lopes Freitas
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação,
Rua do Colégio Novo,
3000-115 Coimbra, Portugal
sandrafreitas0209@gmail.com

Recebido / Received: 2020-04-23

Aceite / Accepted: 2021-03-26

Publicado / Published: 2021-04-16

Abstract

Introduction: Depression is the most frequent psychiatric disorder with several negative consequences on health, emotional well-being, and quality of life. Regarding the increased risk of comorbidities in population due to depression, the identification of vulnerable characteristics for depressive symptomatology is crucial to decrease this worldwide cause of disability. We aim to analyze the relationship between sociodemographic characteristics and depressive symptomatology among non-depressed to mildly-depressed cognitively healthy adults and older individuals' residents in the community.

Material and Methods: We used a community-based sample (N = 850; mean age = 57.34 ± 15.20, age range = [25-91]; mean education = 7.89 ± 4.56, education range = [2-27]) that was stratified into the main sociodemographic variables (age, gender, educational level, geographic region, geographic localization, and residence area). The distribution by these strata is similar to that verified in the Portuguese population, thus the study sample can be considered representative of the general population. To measure depressive symptomatology, we applied the Geriatric Depression Scale – 30 (GDS-30).

Results: Among the sociodemographic variables, gender had the largest effect size on the GDS-30 total scores ($\eta^2 = 0.061$), followed by educational level ($\eta^2 = 0.027$) and employment status ($\eta^2 = 0.019$). We found the association between female gender, low educational level, inactive employment status, and residence in inland geographic localization, as a possible pattern for higher depressive symptomatology in the Portuguese population.

Discussion: This study revealed a vulnerable pattern of sociodemographic characteristics related to depressive symptomatology among Portuguese non-depressed to mildly-depressed cognitively healthy adults and older individuals.

Resumo

Introdução: A depressão é uma doença psiquiátrica com várias consequências negativas para a saúde, bem-estar emocional e qualidade de vida. De acordo com o aumento do risco de comorbidades na população devido à depressão, a identificação de padrões de vulnerabilidade para o desenvolvimento de sintomatologia de-

pressiva é crucial para a diminuição e controlo desta condição e suas consequências. Pretende-se analisar a relação entre as variáveis sociodemográficas entre participantes cognitivamente saudáveis (não deprimidos ou com sintomatologia depressiva ligeira) residentes na comunidade.

Material e Métodos: Foi utilizada uma amostra comunitária (N = 850; idade = $57,34 \pm 15,20$, [mínimo: 25, máximo: 91]; escolaridade = $7,89 \pm 4,56$, [mínimo: 2, máximo: 27]) que foi estratificada de acordo com as seguintes variáveis sociodemográficas: idade, género, escolaridade, região e localização geográfica, e área de residência. A distribuição por estes estratos foi semelhante à observada na população portuguesa, pelo que esta amostra pode ser considerada como sendo representativa da população geral. Como medida de sintomatologia depressiva foi utilizada a Escala de Depressão Geriátrica – 30 (GDS-30).

Resultados: Entre as variáveis sociodemográficas, o género teve maior tamanho de efeito nos resultados totais da GDS-30 ($\eta^2 = 0,061$), seguido da educação ($\eta^2 = 0,027$) e da atividade profissional ($\eta^2 = 0,019$). A associação entre o género feminino, baixos níveis de escolaridade, inatividade profissional e residência no interior de Portugal, foi apontada como um possível padrão de vulnerabilidade para níveis mais elevados de sintomatologia depressiva.

Discussão: Este estudo permitiu identificar padrões de vulnerabilidade de características sociodemográficas para sintomatologia depressiva entre adultos e idosos cognitivamente saudáveis (não deprimidos ou com sintomatologia depressiva ligeira) na população portuguesa.

Introduction

Depression is the most frequent psychiatric disorder in adults and older people and the large cause of disability worldwide, threatening both personal psychological and physical characteristics, affecting the emotional well-being and quality of life.^{1,2}

Several studies establish a relationship between sociodemographic characteristics and depression, addressing depressed individuals as more likely to be older, of the female gender, less educated, less integrated in the community, of lower socioeconomic status, and with fewer families ties.³⁻⁵

Additionally, some evidence suggest that social support is higher among those who are younger, married and of higher socioeconomic and employment status. The risk of mistreatment and depression also seems to be higher among people who are unemployed and dependent of social support.^{6,7}

Moreover, depression has also been associated with marital status, wherein adults who are single or divorced tend to report higher levels of depressive symptomatology, than adults who are married or who live with a family member.⁸⁻¹⁰

The relationship between less social integration and depression as a risk factor for cognitive decline is well established in literature.¹¹⁻¹⁴

A reduced social and leisure activity increases the likelihood to have late-life depression, which works adversely for a successful aging process. Additionally, depression has several somatic consequences, such as the increased risk for cardiovascular diseases, stroke, and diabetes, probably due to a deregulation and frailty of the biological mechanisms.

Given these comorbidities and functional disabilities, and considering the evidence of depression as a negative influence for successful aging, it is important to orientate health policies and communities to this target, namely with the implementation of screening programs to early detection and better characterization of emotional disorders, which is crucial and demanding.^{15,16}

However, depression is still commonly underestimated and undiagnosed, due to the tendency for older people to minimize psychological symptomatology or physiological related symptoms.¹⁸ The prevalence and incidence of this psychiatric disorder vary according to the differences in settings and cultures. In Portugal, the

community-based study of Vaz-Serra and Firmino (1989) reported significant depressive symptoms in 17% of the general population.¹⁷

In turn, the Epidemiological National Study on Mental Health of Caldas de Almeida and Xavier (2013) highlighted an annual prevalence rate of 6.8% for major depression, with 11.7%, 59% and 29.3% of the cases being of mild, moderate and heightened severity, respectively.¹⁹

Sousa and colleagues (2010) showed a prevalence of 42% of depression among older adults. Furthermore, in our country, an association was established between depression and the female gender, lower educational levels, and the unmarried status.²⁰

In a sample of 2401 Portuguese community dwellings adults and older adults, Oliveira-Brochado and colleagues classified, according to Beck Depression Inventory-II, 15% of the sample as with mild depression, 9% as with moderate depression and 6% as severe depression cases, and reported higher symptomatology in the female gender.²¹

More recently, Gonçalves-Pereira and colleagues (2019) registered a prevalence rate of depression of 18% among older adults with ages above 65 years, according to the EURO depressive symptoms scale.^{22,23}

There are several methods to assess depressive symptomatology according to sociodemographic variables, medical history, and context. In Portugal, the evaluation of depression in community dwellings adults and older subjects has been made through three frameworks: i) a psychological approach where depressive and anxiety symptoms are assessed with scales as the Geriatric Depression Scale (GDS long or short versions)²⁴⁻²⁶ and the Geriatric Anxiety Inventory (GAI),²⁷⁻²⁹ respectively; ii) a neuropsychological approach where the main interest is the subjective or objective impact of depressive symptoms in global cognitive functioning and in the main cognitive domains, using, for instance, the Subjective Memory Complaints (SMC),^{30,31} the Addenbrooke's Cognitive Examination-revised (ACE-R),^{26,32} the Mini-Mental State Examination (MMSE),^{33,34} or the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)^{35,36}; iii) a clinical approach, within which is performed an integration of the psychological profile and several comorbidities and/or other diagnosed conditions.¹

The present study aims to analyze the relationship between sociodemographic characteristics and depressive symptomatology [according to the GDS-30 score] among

non-depressed to mildly-depressed cognitively healthy adults and older individuals through a large Portuguese community-based sample, stratified according to the main sociodemographic variables of the general population.

Methods

Participants and Procedures

The investigation was carried out in a community-based sample that is representative of the Portuguese population, and which was used in a previous normative study published by our research group.³⁷ The participants, aged 25 years and older, were recruited at national health and social security services and resided in all geographic regions Portugal (continental territory). The inclusion criteria considered in the initial subjects selection were the following: (a) minimum age of 25 years; (b) being a native speaker of Portuguese and having schooling in Portugal; (c) absence of significant motor, visual or auditory deficits, all of which may influence performance on tests. To ensure that participants were cognitively healthy adults, the following exclusion criteria were also defined: (1) evidence of loss of autonomy in daily living activities; (2) history of alcoholism or substance abuse; (3) relevant neurological or psychiatric diseases or chronic unstable systemic disorders that impact cognition; (4) medication with a possible impact in cognition (e.g., psychotropic or psycho-active drugs); (5) GDS-30 total score ≥ 21 (originally classified as "severe depression").²⁴ To confirm these general criteria, all subjects were interviewed by a psychologist with a standard questionnaire including a complete sociodemographic characterization, an inventory of the current clinical health status, and the collection of past habits and medical history. For older subjects, this information was also confirmed by a general practitioner, community center directors, and/or an informant (an individual in co-habitation or a close relative). Subjects only responded to the GDS-30 if previously "included" upon interview. Finally, for further inclusion in the study, all subjects were required to display normal cognitive performance on the assessment battery used in the present study (see "Materials"), considering the Portuguese cut-off points.³⁷⁻⁴⁰

Each participant was assessed in a single session by one of two psychologists' experts in neuropsychological assessment. This study was approved by the local ethics committee and all participants gave written informed consent prior to participation. For patients who were not capable of providing informed consent, a legal re-

representative fulfilled this requirement on their behalf.

From the initial community-based sample of the 1187 subjects, 337 subjects (28.4 %) were excluded after the interview (due to positive history of neurological or psychiatric disorder). The final sample comprised 850 cognitively healthy adults that met all the inclusion criteria and whose GDS-30 scores were 20 points or less. The stratification according to sociodemographic variables confirmed that this final sample was representative of the distribution observed in the Portuguese population (**Table 1**).

Material

The battery for the evaluation of each participant included the following instruments: (i) Complete a sociodemographic questionnaire; (ii) Inventory of current clinical health status; (iii) Inventory of past habits and medical history; (iv) Irregular Word Reading Test (TeLPI: *Teste de Leitura de Palavras Irregulares*);

- (v) Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁷;
- (vi) Montreal Cognitive Assessment (MoCA)^{33,34};
- (vii) Clinical Dementia Rating scale (CDR)^{35,36};
- (viii) Subjective Memory Complaints scale (SMC)^{38,41};
- (ix) Geriatric Depression Scale - 30 (GDS-30).^{30,31}

The GDS-30 was the measure used in the present investigation to assess depressive symptomatology.^{25,36}

This is a brief scale composed of 30 dichotomous response questions designed to assess emotional and behavioral symptoms of depression in adults and older people (score range = [0 - 30 points]; 3 classifications: normal/without clinically relevant depressive symptomatology [0 to 10 points], mild depression [11 to 20 points], severe depression [more than 21 points]). In this study, we only targeted non-depressed to mildly-depressed subjects. Thus, individuals who scored 21 points or more were excluded.^{24,25}

Variable Definitions and Sample Stratification

To ensure the representativeness of the observed distribution in the Portuguese population, the sample of 850 subjects was stratified according to the following sociodemographic variables: (a) age [3 age intervals: 25 – 49 (“young adults”), 50 – 64 (“adults”), and ≥ 65 (“elderly”)]; (b) gender [female/male]; (c) educational level [4 educational levels, according to the number of school years successfully completed in the Portuguese educational system: 1 – 4 (primary education), 5 – 9 (mid-

le school), 10 – 12 (high school), over 12 (university/college)]; these categories correspond to the Portuguese educational system]; (d) geographic region [according to the NUTS-II classification, the Portuguese continental territory is divided into 5 geographic regions: North, Centre, Lisbon, Alentejo, and Algarve]⁴²; (e) geographic localization [2 geographic localizations were considered: coast and inland]; (f) residence area [according to the Types of Urban Areas, 3 categories were considered: predominantly urban areas (PUA), moderately urban areas (MUA), and predominantly rural areas (PRA)].⁴²

In the present study, we further included the following sociodemographic and health variables (which were not criteria for sample stratification): (1) marital status [classified as “single” (single, divorced or widowed subjects) or “married” (married or cohabiting couples in a civil union)]; (2) employment status [classified as “active” (subjects with ongoing professional activities) or “inactive” (unemployed, retired, or domestic subjects)].

Statistical Analysis

All data analyses were conducted using the *Statistical Package for the Social Sciences*, (SPSS, version 22.0).

Descriptive statistics were computed for all sociodemographic variables. Cronbach’s alpha coefficients and the observed correlations (using the Pearson and Spearman correlation coefficients) were also calculated.⁴³

To investigate the significance of age (in years), education (years of schooling successfully completed) and other variables as influencing factors of the GDS-30 total scores, simple and multiple linear regression (SLR; MLR) analyses were performed, using the enter method, and the coefficient of determination (R^2) was considered as an estimate of the effect size of the regression models.⁴⁴ The differences in the GDS-30 total scores between subgroups stratified according to sociodemographic variables were examined using analysis of covariance (ANCOVA), controlled for the covariates age and educational level. Partial eta squared (η^2) was used as an estimate of the effect size.⁴⁴

Results

Sample Characteristics and Stratification

The total sample included 850 cognitively healthy subjects (mean age = 57.34 ± 15.20, age range = [25 - 91]; mean education = 7.89 ± 4.56, education range = [2 - 27]). **Table 1** shows the detailed sociodemographic

characterization of the sample, considering the stratification variables as well as the other sociodemographic variables considered in this study. The distribution of the study sample by the several strata was comparable to that observed in the target Portuguese population.

Psychometric Analyses

Regarding the internal consistency of the GDS-30, the Cronbach's alpha observed was 0.86 for the total

study sample. Analysis of the potential elimination of items to increase internal consistency revealed that none of the GDS-30 items should be excluded.

At the construct validity level, statistically significant correlations were observed between each item and the GDS-30 total score ($p < 0.01$), ranging between $r = 0.14$ and $r = 0.70$.

Correlation analyses revealed statistically significant associations between the GDS-30 total scores and education ($r = -0.156$, $p < 0.001$), gender ($\rho = -0.229$, $p <$

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

	Levels	Sample		Portugal	
		n	%	n	%
Sociodemographic stratification of sample					
Age	25 - 49	226	26.6	-	
	50 - 64	310	36.5	-	
	≥ 65	314	36.9	-	
Gender	Female	491	57.8	3 946	52.6
	Male	359	42.2	3 559	47.4
Educational Level	Primary	345	40.6	2 426	36.6
	Middle	251	29.5	2 280	34.4
	High	122	14.4	960	14.5
	University	132	15.5	956	14.5
Geographic Region	North	338	39.8	2 722	36.0
	Center	235	27.6	1 794	24.0
	Lisbon	201	23.6	2 091	28.0
	Alentejo	53	6.2	577	8.0
	Algarve	23	2.7	321	4.0
Geographic Localization	Coast	724	85.2	6 379	85.0
	Inland	126	14.8	1 126	15.0
Residence Area	PUA	582	68.5	5 103	68.0
	MUA	140	16.5	1 200	16.0
	PRA	128	15.1	1 200	16.0
Others Sociodemographic Variables					
Marital Status	Married	633	74.5	-	
	Single	217	25.5	-	
Employment Status	Active	414	48.7	-	
	Inactive	436	51.3	-	

PUA = predominantly urban areas; MUA = moderately urban areas; PRA = predominantly rural areas.

Note: The values (n) of the Portuguese population are expressed in thousands and represent the data of the resident population in continental Portugal aged over 24 years (Instituto Nacional de Estatística, 2010).

0.001) and employment status ($p = 0.151$, $p < 0.001$), but not between GDS-30 total scores and age ($r = 0.056$, $p = 0.114$). Linear regression models were computed to examine the contributions of these variables on the GDS-30 scores. While a model including age did not reach statistical significance ($p > 0.05$), linear models including

educational level ($F(1,797) = 19.883$, $p < 0.001$), gender ($F(1,797) = 48.233$, $p < 0.001$) and employment status ($F(1,797) = 16.712$, $p < 0.001$) explained, respectively, 2.4%, 5.7% and 2.1% of the total variance on GDS-30 scores. A MLR model including all three predictors revealed to be significant ($F(3,795) = 25.738$, $p < 0.001$)

Table 2. Analysis of group differences on the GDS scores while controlling for the effect of covariates (age and education) and estimation of the effect sizes.

Variables	GDS M \pm SD	F (ANCOVA)	Effect Size
Age			
25 - 49	6.54 \pm 5.57	$F_{(2,844)} = 0.178$, $p = 0.837$	Null $\eta^2 = 0.000$
50 - 64	7.31 \pm 5.40		
≥ 65	7.21 \pm 5.17		
Gender			
Female	8.15 \pm 5.66	$F_{(1,844)} = 51.990$, $p < 0.001$	Medium $\eta^2 = 0.061$
Male	5.55 \pm 4.55		
Educational Level			
Primary	7.47 \pm 5.39	$F_{(4,841)} = 2.014$, $p = 0.091$	Small $\eta^2 = 0.010$
Middle	7.53 \pm 5.25		
High	7.36 \pm 5.54		
University	4.98 \pm 4.93		
Geographic Region			
A. North	7.13 \pm 5.40	$F_{(4,841)} = 2.014$, $p = 0.091$	Small $\eta^2 = 0.010$
B. Center	7.01 \pm 5.37		
C. Lisbon	7.39 \pm 5.49		
D. Alentejo	6.19 \pm 4.38		
E. Algarve	6.00 \pm 5.89		
Geographic Localization			
Coast	6.90 \pm 5.30	$F_{(1,844)} = 3.948$, $p = 0.047$	Small $\eta^2 = 0.005$
Inland	8.01 \pm 5.75		
Residence Area			
PUA	6.86 \pm 5.27	$F_{(2,843)} = 0.998$, $p = 0.369$	Small $\eta^2 = 0.003$
MUA	6.96 \pm 5.02		
PRA	7.98 \pm 6.00		
Marital Status			
Married	6.99 \pm 5.25	$F_{(1,844)} = 2.199$, $p = 0.139$	Null $\eta^2 = 0.003$
Single	7.29 \pm 5.74		
Employment Status			
Active	6.29 \pm 5.17	$F_{(1,844)} = 15.593$, $p < 0.001$	Small $\eta^2 = 0.019$
Inactive	7.83 \pm 5.46		

PUA = predominantly urban areas; MUA = moderately urban areas; PRA = predominantly rural areas; M: mean; SD: standard deviation; F: analysis of covariance (ANCOVA) values; η^2 : partial eta squared values.

Note: According to Cohen (1988), η^2 values of 0.01, 0.06 and 0.14 are considered small, medium and large effect sizes, respectively.

and explained 8.9% of the GDS-30 variance. Of the three predictors, gender was the most relevant ($\beta = -0.235$, $t = -6.879$, $p < 0.001$), followed by educational level ($\beta = -0.140$, $t = -3.931$, $p < 0.001$) and employment status ($\beta = 0.73$, $t = 2.036$, $p = 0.042$).

Group Differences

The total study sample exhibited a mean GDS-30 global score of 7.06 points ($SD = 5.37$). Analysis of the sociodemographic subgroup differences on the GDS-30 total scores (controlled for the effect of age and education), and respective effect sizes, are presented in **Table 2**. With effect sizes ranging from small to medium, the GDS-30 total scores significantly differed across gender (female or male), educational level (primary, middle, high or university), geographic localization (coast or inland) and employment status (active or inactive).

Discussion

In the present study, we conducted a systematic analysis of the relationship between a large set of sociodemographic characteristics and the depressive symptomatology of non-depressed to mildly-depressed cognitively healthy adults and older dwellings. For this purpose, we used a large Portuguese community-based sample, stratified according to the main sociodemographic variables of the population (age, gender, educational level, geographic region, geographic localization, and residence area). Since we intended to ensure a better equivalence between the study sample and the target population (to increase the confidence in the conclusions drawn), the distribution our group by these several sociodemographic strata was similar to that verified in the Portuguese population. Therefore, the study group can be considered as representative of our population.

Gender was the sociodemographic variable that revealed best predictive value ($\beta = -0.235$) of, as well as a more marked effect size on the GDS-30 total scores ($\eta^2 = 0.061$), followed by educational level ($\beta = -0.140$; $\eta^2 = 0.027$) and employment status ($\beta = 0.73$, $\eta^2 = 0.019$). This set of three variables revealed to be the most significant contributors to the explanation of the depressive symptomatology among non-depressed to mildly-depressed cognitively healthy adults and older individuals. The present results suggest that women with lower educational levels and an inactive employment status are the ones who reveal severer depressive

symptomatology. This evidence supports previous studies with similar results, that report higher levels of mild depressive symptomatology among not only women,²³ but less educated women.³⁻⁵

Conversely, age seems to not be associated with depressive symptoms. Indeed, it revealed to be a non-significant predictor of GDS-30 scores, and it did not have a significant effect on depressive symptomatology – no significant correlations were found between age and GDS nor differences in GDS-30 total scores were detected across the age groups. Although such results seem to contradict literature evidence that support a higher depression symptomatology among older people,³ they are in line with findings reported by Gonçalves-Pereira and colleagues (2019) that state the prevalence of depression as not age-dependent, according to three different diagnostic criteria.²³ However, the relationship between age and symptoms of depression seems to not be completely established, as some studies suggest a negative relationship between age and depressive symptomatology when all risk factors are statistically controlled, despite the duration of depressive episodes being longer in older than younger individuals.^{45,46}

Future studies should consider more comprehensive age groups as well as to extend the assessment methods for depressive symptoms in order to withdraw steadier conclusions regarding this topic. Similarly, our results did not corroborate the tendency observed in previous studies of a higher prevalence of symptomatology among unmarried individuals. In fact, in the present study, marital status was not significantly associated with the GDS-30 total scores, and we did not find any significant effect of this variable in depressive symptomatology.⁸⁻¹⁰

In turn, investigation of geographical variables within a national context is complex. At the same time, international inter-studies comparisons are meaningless due to the specificities of territories and populations.⁴⁷ To the best of our knowledge, there are no previous Portuguese studies where the influence of geographical variables on depressive symptoms had been evaluated, and therefore, these variables were included in the current study assuming an exploratory nature. Despite the geographic localization not sharing a significant correlation with depression symptoms, the results found regarding differences between groups reveal a statistically significant difference between subjects living in the coastal areas compared to subjects from inland areas, with a tendency for residents

in the coastal areas to exhibit less depressive symptomatology. Further analysis included the Geographic Regions according to NUTS-II and Residence areas (predominantly urban or rural areas). Overall, the results did not reveal statistical significance, except a low mean GDS-30 score in southern regions (Alentejo and Algarve). These results seem to contradict previous evidence of a higher prevalence rates of depression in rural area, according to the EURO-D diagnostic criteria.²³

A potential limitation of the present study may arise from the administration of the GDS-30 not only to older, but also to young adults, given this instrument was originally developed to assess depressive symptomatology among adults and older adults. However, the direct comparison between GDS-30 scores showed up as the better suited method to allow a cross-sectional analysis between the age groups included in the present study, since it guaranteed data comparability. In addition, the psychometric results obtained in the present study point to the usefulness and validity of administering the GDS-30 in other age groups besides the one for which this instrument was originally designed (elderly individuals). Additionally, our findings should be interpreted in the stringent context of the targeted population - non-depressed-to-mildly-depressed cognitively healthy individuals - and they should not be generalized to individuals with diagnosed clinical conditions. Further studies considering clinical groups with an operationalized psychiatric diagnosis will be essential to corroborate the presented findings, a framework unfeasible in the current study considering the national community context of this investigation. Furthermore, subsequent studies would benefit from a more extensive characterization of the severity of depressive symptoms with the inclusion of more specific and descriptive instruments.

Conclusion

The current study allowed the identification of the sociodemographic characteristics that more likely are related to depressive symptomatology among non-depressed to mildly-depressed cognitively healthy adults and older adults. Results highlight the association of features female gender, low educational level, inactive employment status, and residence in inland geographic localization as a vulnerable pattern for higher depressive symptomatology in the Portuguese population. ■

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.

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 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 / Referências

- Gustafson Y, Nogueira V, O'Dwyer S, Roller R, Egger TP, Firmino H, et al. Depression in old age in Austria, Ireland, Portugal and Sweden. *Eur Geriatr Med.* 2013;4:202-8. doi:10.1016/j.eurger.2013.04.011.
- World Health Organization. *World report on aging and health.* Geneva: WHO Press; 2015.
- Barua A, Ghosh M, Kar N, Basilio M. Socio-demographic factors of geriatric depression. *Indian J Psychol Med.* 2010;32:87-92. doi:10.4103/0253-7176.78503.
- Jerliu N, Toçi E, Burazeri G, Ramadani N, Brand H. Prevalence and socioeconomic correlates of chronic morbidity among elderly people in Kosovo: A population-based survey. *BMC Geriatr.* 2013;13:22. doi:10.1186/1471-2318-13-22.
- Penninx BWJH, Leveille S, Ferrucci L, Van Eijk JTM, Guralnik JM. Exploring the effect of depression on physical disability: Longitudinal evidence from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health.* 1999;89:1346-52. doi:10.2105/AJPH.89.9.1346.
- Anseau M, Fischler B, Dierick M, Albert A, Leyman S, Mignon A. Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care: the GADIS II study (Generalized Anxiety and Depression Impact Survey II). *Depress Anxiety.* 2008;25:506-13. doi: 10.1002/da.20306.
- Melchiorre MG, Chiatti C, Lamura G, Torres-Gonzales F, Stankunas M, Lindert J, et al. Social support, socio-economic status, health and abuse among older people in seven European countries. *PLoS One.* 2013;8:e54856. doi: 10.1371/journal.pone.0054856.
- Kim HK, McKenry PC. The relationship between marriage and psychological well-being: A longitudinal analysis. *J Fam Issues.* 2002;23:885-911. doi:10.1177/019251302237296
- Stahl ST, Beach SR, Musa D, Schulz R. Living alone and depression: the modifying role of the perceived neighborhood environment. *Aging Ment Health.* 2017;21:1065-71. doi: 10.1080/13607863.2016.1191060.
- Theeke LA. Predictors of Loneliness in U.S. Adults Over Age Sixty-Five. *Arch Psychiatr Nurs.* 2009;23:387-96.

- doi:10.1016/j.apnu.2008.11.002
11. Bourassa KJ, Memel M, Woolverton C, Sbarra DA. Social participation predicts cognitive functioning in aging adults over time: comparisons with physical health, depression, and physical activity. *Aging Ment Health*. 2017;21:133-46. doi:10.1080/13607863.2015.1081152.
 12. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:530-8. doi:10.1001/archpsyc.63.5.530.
 13. Perlmutter M, Nyquist L. Relationships between self-reported physical and mental health and intelligence performance across adulthood. *J Gerontol*. 1990;45:P145-55. doi:10.1093/geronj/45.4.P145
 14. Zelinski EM, Crimmins E, Reynolds S, Seeman T. Do medical conditions affect cognition in older adults? *Health Psychol*. 1998;17:504-12. doi:10.1037/0278-6133.17.6.504
 15. Holtfreter K, Reisig MD, Turanovic JJ. Depression and infrequent participation in social activities among older adults: the moderating role of high-quality familial ties. *Aging Ment Health*. 2017;21:379-88. doi:10.1080/13607863.2015.1099036
 16. Penninx BWJH, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: Biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013;11:129. doi:10.1186/1741-7015-11-129
 17. Ferreira Agreli B, Aparecida Dias F, Dos Santos Ferreira PC, Cândida Gomes N, Dos Santos Tavares DM. Functional disability and morbidities among the elderly people, according to socio-demographic conditions and indicative of depression. *Invest Educ Enferm*. 2017;35:48-58. doi:10.17533/udea.iee.v35n1a06.
 18. Almeida L, Quintão S. Depressão e ideação suicida em idosos institucionalizados e não institucionalizados em Portugal. *Acta Med Port*. 2012;25:350-8.
 19. Vaz-Serra A, Firmino AC. Estados de tensão emocional, solidão e sintomas depressivos na população em geral. *Psiquiatr Clin*. 1989; 10: 149-15.
 20. Caldas de Almeida J, Xavier M. *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental (Vol. 1)*. Lisbon: NOVA Medical School; 2013.
 21. Sousa M, Nunes A, Guimarães A, Cabrita JM, Cavadas LF, Alves NF. Depressão em idosos: Prevalência e factores associados. *Rev Port Clínica Geral*. 2010. doi:10.32385/rp-mgf.v26i4.10764
 22. Oliveira-Brochado F, Simões MR, Paúl C. Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) [Beck Depression Inventory (BDI-II)]. In: Almeida LS, Simões MR, Gonçalves MM, editors. *Instrumentos e contextos de avaliação psicológica*. Coimbra: Almedina Edições; 2014. Vol. II; p. 189-212.
 23. Gonçalves-Pereira M, Prina AM, Cardoso AM, da Silva JA, Prince M, Xavier M. The prevalence of late-life depression in a Portuguese community sample: A 10/66 Dementia Research Group study. *J Affect Disord*. 2019; 246: 674-81. doi: 10.1016/j.jad.2018.12.067.
 24. Yesavage JA, 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*. 1982;17:37-49. doi:10.1016/0022-3956(82)90033-4
 25. Barreto J, Leuschner A, Santos F, Sobral M. Escala de Depressão Geriátrica [Geriatric Depression Scale]. In: Mendonça A, Guerreiro M, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências, editors. *Escala e testes na demência*. Lisboa: Novartis; 2008. p. 69-72.
 26. Firmino H, Simões MR, Pinho MS, et al. *Addenbroke Cognitive Examination (ACE-R): Manual*. Coimbra: Serviço de Avaliação Psicológica da Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra; 2010.
 27. Pachana NA, Byrne GJ, Siddle H, Koloski N, Harley E, Arnold E. Development and validation of the Geriatric Anxiety Inventory. *Int Psychogeriatr*. 2007;19:103-14. doi: 10.1017/S1041610206003504.
 28. Ribeiro O, Paúl C, Simões MR, Firmino H. Portuguese version of the Geriatric Anxiety Inventory: transcultural adaptation and psychometric validation. *Aging Ment Health*. 2011;15:742-8. doi: 10.1080/13607863.2011.562177.
 29. Simões MR, Firmino H. *Geriatric Depression Scale (GDS-30)*. Coimbra: Laboratório de Avaliação Psicológica e Psicométrica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra; 2013.
 30. Ginó S, Guerreiro M, Garcia C. Escala de Queixas de Memória (SMC) [Memory Complaints Scale (SMC)]. In: Mendonça A, Guerreiro M, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demências, editors. *Escala e testes na demência [Scales and tests in dementia]*. Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência. 2ª ed Lisboa: Novartis; 2008. p. 117-120.
 31. Schmand B, Jonker C, Hooijer C, Lindeboom J. Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*. 1996;46:121-5. doi:10.1212/WNL.46.1.121
 32. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:1078-85. doi:10.1002/gps.1610
 33. 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. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
 34. Guerreiro M, Silva A, Botelho M, Leitão O, Castro Caldas A, Garcia C. Adaptação à população portuguesa da tradução do "Mini Mental State Examination" (MMSE). *Sinapse*. 1994. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
 35. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
 36. Simões MR, Freitas S, Santana I, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão final portuguesa [Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Portuguese final version]. Coimbra: Serviço de Avaliação Psicológica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra. 2008.
 37. Alves L, Simões MR, Martins C. Teste de Leitura de Palavras Irregulares (TeLPI). In: Simões MR, Santana I, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (GE-ECD), editors. *Escala e testes na demência 3ª ed*. Lisboa: Novartis; 2015. Vol.1, p. 50-56.
 38. Garrett C, Santos F, Tracana I, et al. Avaliação Clínica da. In Mendonça A, Guerreiro M, Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência, editors. *Escala e Testes na Demência*. 2ª ed. Lisboa: Novartis; 2008. p. 41-68.
 39. 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
 40. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. The Relevance of Sociodemographic and Health Variables on MMSE Normative Data. *Appl Neuropsychol*. 2015;22:311-9. doi:10.1080/23279095.2014.926455
 41. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72. doi:10.1192/bjp.140.6.566
 42. Instituto Nacional de Estatística. Portal de Estatísticas Oficiais. [accessed Jan 2020] Available from: <http://www.ine.pt>; 2017.
 43. IBM Corp. Released 2013. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0*. Armonk: IBM Corp.; 2013.
 44. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
 45. Jorm AF, Kelly CM, Wright A, Parslow RA, Harris MG, McGorry PD. Belief in dealing with depression alone: Results from community surveys of adolescents and adults. *J Affect Disord*. 2006;96:59-65. doi:10.1016/j.jad.2006.05.018

46. Kessler RC, Birnbaum H, Bromet E, Hwang I, Sampson N, Shahly V. Age differences in major depression: Results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *Psychol Med.* 2010;40:225-37. doi:10.1017/S0033291709990213
47. Freitas S, Simões MR, Alves L, Santana I. Montreal cognitive assessment: Influence of sociodemographic and health variables. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012;27:165-75. doi:10.1093/arclin/acr116

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Leptomeningeal Carcinomatosis in a Patient with Lung Adenocarcinoma Treated with Whole Brain Radiation Therapy and Intrathecal Chemotherapy

Carcinomatose Leptomeníngea num Doente com Adenocarcinoma do Pulmão Tratada com Radioterapia Holocraniana e Quimioterapia Intratecal

Urmik Mohanlal¹, Duarte Salgado²

1-NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Neurologia / Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200064/2020>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, January-March 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Cranial Irradiation;
Lung Neoplasms;
Meningeal Carcinomatosis;
Antineoplastic Agents/
therapeutic use.

Palavras-chave:

Antineoplásicos/uso
terapêutico;
Carcinomatose Meníngea;
Irradiação Craniana;
Neoplasias do Pulmão.

*Autor Correspondente /

Corresponding Author:

Urmik Mohanlal
urmik.mohanlal@gmail.com

Recebido / Received: 2020-11-18

Aceite / Accepted: 2020-12-25

Publicado / Published: 2021-04-16

Abstract

Leptomeningeal carcinomatosis is a rare complication of several types of cancer. There are many possible clinical features, and the diagnosis is made with brain imaging and cytological analysis of cerebrospinal fluid. Treatment is widely debated and, concerning overall survival, there does not seem to exist a treatment option which is definitely superior. The present work describes the case of a 53-year-old man diagnosed with leptomeningeal carcinomatosis secondary to lung adenocarcinoma, who was treated with whole brain radiation therapy and, upon relapse, with intrathecal chemotherapy, showing both an above-average overall survival and a high performance status.

Resumo

A carcinomatose leptomeníngea é uma complicação rara de alguns tipos de neoplasia. As manifestações clínicas possíveis são várias, sendo o diagnóstico feito por meios imagiológicos e análise citológica do líquido cefalorraquidiano. O tratamento é um motivo de debate, pois não parece existir uma opção de tratamento que seja claramente superior, no que toca à sobrevida. Este estudo de caso descreve o caso de um homem de 53 anos diagnosticado com carcinomatose leptomeníngea secundária a adenocarcinoma do pulmão, que foi tratado com radioterapia holocraniana e, aquando da recidiva, quimioterapia intratecal, revelando tanto uma sobrevida como um estado funcional acima da média.

Introduction

The central nervous system is a possible site where distant spread occurs for certain types of cancer. Leptomeningeal metastasis are a rare complication, albeit with a rising incidence and a bad prognosis.¹ The increasing incidence can be explained by a number of factors, such as improvement in systemic control of the primary cancer, which leads to improved survival, improvements in imaging and diagnostic accuracy and also the use of chemotherapeutic agents that do not cross the blood-brain barrier.² The most frequently associated solid cancers are, in descending order of frequency, breast adenocarcinoma, lung adenocarcinoma and malignant melanoma. However, leukemia and lymphoma are the most frequent causes of leptomeningeal metastasis.¹

The clinical manifestations of meningeal involvement are varied, and they are caused by an increase in intracranial pressure (ICP), infiltration or compression of the brain parenchyma, disruption of the blood-brain barrier, among others.³ Of note, one of the signs of increased ICP is the presence of plateau wave phenomena, which are acute elevations of ICP which translate clinically into paroxysmal neurological symptoms triggered by postural changes.⁴ Other characteristic symptoms and signs of meningeal involvement include headache, gait disorders (apraxia or ataxia), cognitive impairment, loss of consciousness (usually due to seizures), cranial nerve dysfunction or spinal nerve root compromise.³

Before magnetic resonance imaging (MRI), the gold standard for the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis was cerebrospinal fluid (CSF) cytology.⁵ Although it is still important and required for a confirmed diagnosis, MRI has become fundamental.⁶ Moreover, the combination of clinical features and suggestive imaging features is sufficient for a probable diagnosis, even with a negative CSF cytology.⁷ However, the use of MRI has no prognostic impact, and a positive CSF cytology is sufficient for diagnosis even with a normal MRI.^{5,6} In rare cases, 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) can be useful for the diagnosis.⁸

Leptomeningeal metastasis can be classified into two types: type 1, in case the diagnosis is confirmed by positive CSF cytology or biopsy; type 2, in case the diagnosis is made using only clinical and imaging features.⁶

There is a wide therapeutic arsenal for the treatment of this condition, including optimization of the treatment of the primary cancer, whole brain radiation ther-

apy (WBRT) or focal radiation therapy and intrathecal chemotherapy (ITC).⁹ The efficacy of these treatments is controversial, and there exists data which supports the preferential use of several of these options.^{9,10} However, the role of WBRT is becoming less important.¹¹ EANO-ESMO guidelines recommend patient stratification and therapeutic decision according to prognosis, the type of meningeal metastasis, the presence of active cerebral metastasis and the status of the primary cancer; however, the level of evidence for therapeutic recommendations is low and the therapeutic decision must always be individually tailored.^{6,11}

Life expectancy after the diagnosis of leptomeningeal metastasis depends on the primary cancer. The median overall survival of non-small cell lung cancer leptomeningeal metastasis is 3 to 8.7 months.⁹

This report describes a case of leptomeningeal carcinomatosis secondary to lung adenocarcinoma, treated successfully with WBRT and, upon relapse, ITC.

Case Report

In September 2019, a 53-year-old male went to the ED of Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil complaining of severe holocranial headache, which woke the patient up from sleep, loss of visual acuity, scintillating scotomata and loss of balance, with a 1-week evolution period. There were no significant findings on neurological examination. He underwent a head computerized tomography (CT) scan, which showed nonacute ischemic lesions in the posterior fossa, which would not explain the clinical picture. However, the previous records of the patient showed a CT scan from 2010, which did not show these findings. There was also a slight supratentorial ventriculomegaly in relation to this previous exam.

The patient had a history of adenocarcinoma of the lower lobe of the right lung, which was diagnosed in December 2010 by transthoracic biopsy (cT3N0M0), and he underwent lobectomy in January 2011, leading to the definitive diagnosis of mixed adenocarcinoma (invasive adenocarcinoma with areas of bronchioloalveolar adenocarcinoma), pT3N2M0. Genetic analysis revealed an insertion in exon 20 of the *EGFR* gene (a mutation which confers resistance to tyrosine kinase inhibitors) and wild-type *ALK* and *PDL1* genes. Adjuvant chemoradiotherapy was given, with carboplatin and paclitaxel until May 2011, and at this point a state of complete

remission had been achieved.

In December 2016, in a follow-up appointment, the patient complained of sciatic pain and paresthesia along the right lower member, and a bony metastasis was suspected in L5, which was confirmed in January 2017 by biopsy of the lesion shown in a CT scan. The biopsy showed a histological and genetic profile compatible with a metastasis of lung adenocarcinoma. The patient underwent single-dose external radiation therapy in March 2017, with complete response, which was documented in a positron emission tomography (PET) scan at two times: March 2017 and January 2018.

In July 2018, an increase in the number of pulmonary nodules in the left superior lobe was documented, as well as the appearance of *de novo* bilateral micronodules, which raised suspicion for progression of the neoplastic process. This motivated hospital admission for treatment with cisplatin and pemetrexed, with radiologically documented improvement.

In May 2019, a lumbar spine CT scan revealed a progression of the metastatic lesion of L5, with a pathologic fracture and compromise of the root of the right S1 nerve. Therefore, the patient underwent a second round of single-dose 20 Gy external radiation therapy, with clinical improvement.

Following the described episode from September 2019, we admitted the patient to the ward, and he underwent a head MRI, which showed aspects suggestive of leptomeningeal dissemination of the primary cancer, namely an effacement of the cerebral gyri in the left frontoparietal convexity, with FLAIR hyperintensity in the sulci (**Fig. 1**). Lumbar punctures were performed and 10 mL of CSF were collected, and on the second attempt, neoplastic cells positive for TTF-1 were found on cytological analysis (**Fig. 2**). Given the genetic profile, which excluded the patient from receiving targeted therapy, he underwent WBRT (30 Gy) and was treated with dexamethasone, and the follow-up MRI in February 2020 did not reveal aspects of meningeal disease.

In follow-up appointments, the patient complained of worsening of symptoms in May 2020, with sudden onset lipothymia upon standing up and visual disturbances in the right hemifields, which raised suspicion for plateau wave phenomena. On fundoscopy, there was slight bilateral papilledema. Given the apparent progression of the meningeal disease, the patient was started on acetazolamide and underwent head and neuroaxis

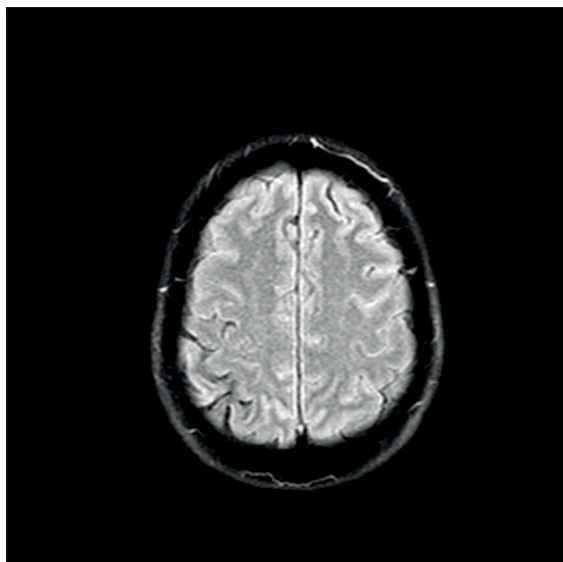


Figure 1. FLAIR imaging showing slight hyperintensity of the left hemisphere frontal sulci.

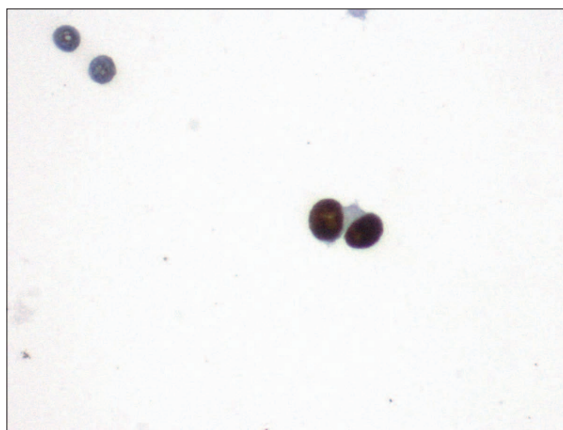


Figure 2. CSF immunohistochemistry with TTF1-positive cells.

MRI, to document the progression of the disease, and a cisternography with ^{99m}Tc -DTPA to identify possible blockages in CSF circulation and verify eligibility for intrathecal chemotherapy. The MRI showed once again signs of leptomeningeal involvement, with some gadolinium-enhancing areas and FLAIR hyperintensities, as well as a slight ventriculomegaly. The cisternography showed normal CSF circulation. The lumbar puncture previous to this exam showed an opening pressure of 15.5 cmH₂O, a protein concentration of 67 mg/dL and no neoplastic cells on cytology. The neurological exam upon admission showed slight impairment of episodic memory, partial bilateral loss of visual acuity, bilateral papilledema and hemorrhages around the optic disc, more intense in the right eye. The patient also had a

mild ataxic gait. We treated the patient with 30 mg of intrathecal cytarabine, twice per week for one month. After treatment, there was clinical improvement, with lowering of headache intensity and frequency of plateau wave phenomena. The patient was discharged and a treatment plan of continuation of intrathecal chemotherapy was devised. In September 2020, the patient had a survival time of 12 months since the diagnosis of leptomeningeal carcinomatosis and a Karnofsky performance scale of 80.

Discussion

Leptomeningeal carcinomatosis is still a disease with a bad prognosis. Although rare, the incidence is growing. Normally it has a very aggressive clinical course but some patients have a more insidious progression, such as our patient. A high level of suspicion is needed in symptomatic cancer patients, and as our case clearly shows there is opportunity for meaningful therapeutic interventions. As such, the recognition of this clinical entity is fundamental. The studies that were conducted regarding treatment are not consensual in which is the best therapeutic option for every situation, and more research is necessary in this area. ■

Acknowledgement

We would like to thank Dr. Saudade André for providing us with images of the cerebrospinal fluid cytology and immunohistochemistry.

Agradecimento

Gostaríamos de agradecer a colaboração da Dra. Saudade André no fornecimento das imagens da citologia e respetiva imunohistoquímica do líquido cefalorraquidiano.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Kesari S, Batchelor TT. Leptomeningeal metastases. *Neuro Clin.* 2003;21:25-66. doi: 10.1016/s0733-8619(02)00032-4.
2. Batool A, Kasi A. Leptomeningeal Carcinomatosis. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020.
3. Posner JB, DeAngelis LM. Neurologic Complications of Cancer. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
4. Watling CJ, Cairncross JG. Acetazolamide therapy for symptomatic plateau waves in patients with brain tumors: Report of three cases. *J Neurosurg.* 2002;97:224-6. doi:10.3171/jns.2002.97.1.0224
5. Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, Panageas KS, Deangelis LM. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology.* 2010;74:1449-54. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1a69
6. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2017;28:iv84-iv99. doi:10.1093/annonc/mdx221
7. Freilich RJ, Krol G, Deangelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol.* 1995;38:51-7. doi: 0.1002/ana.410380111.
8. Nuvoli S, Contu S, Pung BLJ, Solinas P, Madeddu G, Spanu A. Intracranial Leptomeningeal Carcinomatosis: A Diagnostic Study with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Case Rep Neurol.* 2018;10:45-53. doi:10.1159/000486710
9. Buszek SM, Chung C. Radiotherapy in leptomeningeal disease: a systematic review of randomized and non-randomized trials. *Front Oncol.* 2019;9:1-15. doi:10.3389/fonc.2019.01224
10. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7:382-5. doi:10.1097/JTO.0b013e3182398e4f
11. Le Rhun E, Preusser M, Van Den Bent M, Andratschke N, Weller M. How we treat patients with leptomeningeal metastases. *ESMO Open.* 2019;4:4-8. doi:10.1136/esmoopen-2019-000507

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível: Dois Casos Ilustrativos da Heterogeneidade Clínica**Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Two Illustrative Cases of the Clinical Heterogeneity**

 Gonçalo V Bonifácio ¹, Rodrigo Palhas Vieira ¹,  André Militão ¹, Rita Miguel ¹, Rui Matos ¹

1-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar de Setúbal; Setúbal, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200059/2021>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, January-March 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior/diagnóstico por imagem.

Keywords:

Posterior Leukoencephalopathy Syndrome/diagnostic imaging.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Gonçalo V. Bonifácio
Rua Camilo Castelo Branco 175,
2910-549 Setúbal, Portugal
goncalovbonifacio@gmail.com

Recebido / Received: 2020-10-26

Aceite / Accepted: 2021-01-24

Publicado / Published: 2021-04-16

Resumo

A síndrome de encefalopatia posterior reversível caracteriza-se por uma combinação de encefalopatia, alterações do estado de consciência, crises epilépticas, alterações visuais, cefaleia e/ou sinais focais. Dada a heterogeneidade clínico-imagiológica, não há critérios de diagnóstico estabelecidos.

Apresentamos dois casos clínicos ilustrativos da sua heterogeneidade clínica e prognóstica: o primeiro caracterizado por cefaleia, encefalopatia, alterações visuais e descargas epileptiformes no EEG, com recuperação completa; e o segundo caracterizado por cefaleia, encefalopatia, sinais focais e episódios adicionais de alteração transitória do estado de consciência, sem alterações electroencefalográficas, com sequelas e alterações imagiológicas permanentes. Em ambos os casos a tomografia computadorizada crânio-encefálica tinha alterações sugestivas, mas foi necessária investigação adicional para excluir diagnósticos alternativos.

Esta síndrome pode surgir na prática clínica em múltiplos contextos, sendo essencial a familiarização com esta entidade para o reconhecimento e instituição de terapêutica precocemente, para melhorar o prognóstico destes doentes.

Abstract

The posterior reversible encephalopathy syndrome is characterized by a combination of encephalopathy, altered mental status, epileptic seizures, visual disturbances, headache and / or focal neurologic signs. Given the clinical and imagiological heterogeneity, there are no established diagnostic criteria.

We describe two clinical cases that illustrate the clinical and prognostic heterogeneity: the first is characterized by headache, encephalopathy, visual disturbances and epileptiform discharges in the EEG, with complete recovery; and the second is characterized by headache, encephalopathy, focal neurologic signs and self-limited episodes of altered mental status with no EEG changes, with permanent imagiological and clinical sequelae. In both patients the head computed tomography had suggestive signs and further investigation excluded alternative diagnosis.

This syndrome can present in multiple clinical contexts. Being familiar with this entity is essential to recognize it and treat it early, improving the outcome in these patients.

Introdução

Uma síndrome reversível de leucoencefalopatia caracterizada por edema subcortical foi descrita pela primeira vez em 1996, numa série de 15 doentes.¹ Desde então, vários novos casos com variações clínicas e imagiológicas foram surgindo, levando à concepção actual da síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES).

Caracteriza-se por combinações de encefalopatia, alterações do estado de consciência, crises epiléticas, alterações visuais, cefaleia e sinais focais, com evolução aguda/subaguda.²⁻⁵ A heterogeneidade clínica não permite critérios de diagnóstico uniformes.^{2,3,6}

Apresentamos dois casos ilustrativos da variabilidade clínica desta síndrome, seguindo-se uma discussão sumária à luz do que sabemos sobre esta entidade.

Caso 1

Mulher de 28 anos, com antecedentes de asma e meningite aos 2 anos de idade com hipoacusia sequelar, sem medicação crónica.

Vítima de acidente de viação com politraumatismo grave incluindo múltiplas fracturas ósseas e lesão renal, havendo traumatismo craniano sem lesões documentadas em tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) e cervical.

Um mês após o acidente inicia cefaleia progressivamente mais intensa, com náuseas e vômitos associados. Recorreu ao serviço de urgência após 48 horas, com queixas de perda de acuidade visual, apresentando 156/102 mmHg de tensão arterial.

Apresentava-se confusa, com acuidade visual diminuída, hemianopsia homónima direita, ataxia óptica e simultagnosia (síndrome de Balint incompleta), e nistagmo horizontal-rotatório na levoersão e na suproversão com fase rápida na direcção do olhar.

Realizou TC-CE (**Fig. 1**) e RM-E (**Fig. 2**), compatíveis com PRES. A angioTC excluiu trombose venosa cerebral. O EEG no início do internamento mostrou descargas periódicas lateralizadas (LPD) (**Fig. 3**). A perimetria mostrou áreas de defeito no quadrante inferior direito, bilaterais.

Com controlo tensional, houve melhoria clínica, electroencefalográfica e campimétrica completa durante o internamento. Não foram identificadas causas de hipertensão secundária. Sete meses depois mantinha-se neurologicamente bem, repetindo RM-E que mostrou completa resolução das alterações (**Fig. 2**).

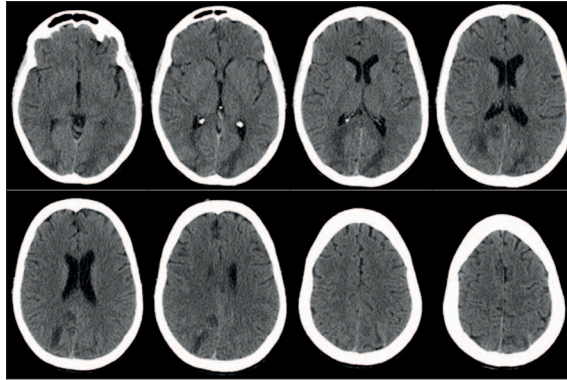


Figura 1. TC crânio-encefálica mostra hipodensidades occipitais e parietais posteriores, bilaterais, com ligeiro efeito de massa local e com hemorragia sulcal parietal associada.

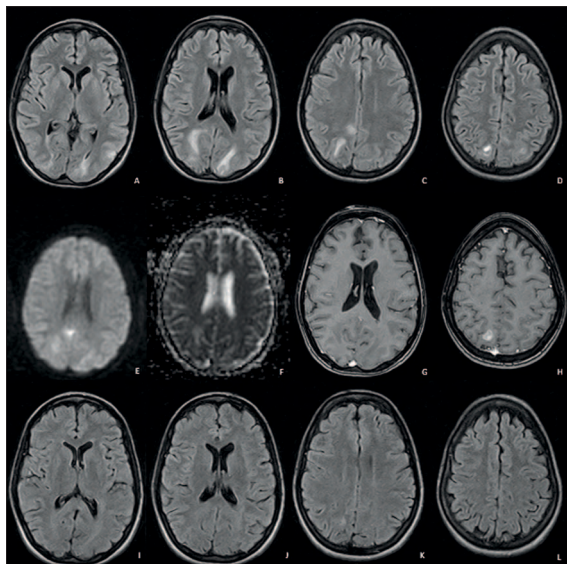


Figura 2. RM encefálica inicial mostra lesões hiperintensas em T2/FLAIR occipitais posteriores, bilaterais, com maior expressão à direita (A-D). Estas lesões não apresentam restrição à difusão (E-F) e são maioritariamente isointensas em T1 (G), uma delas com reforço após Gd (H). A RM após 7 meses mostra quase total resolução das lesões em T2/FLAIR (I-L).

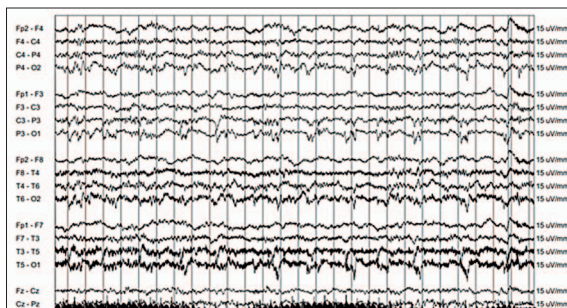


Figura 3. EEG de rotina, montagem bipolar longitudinal, com descargas periódicas lateralizadas (LPD) occipitais esquerdas, mais evidentes em T5-O1.

Caso 2

Mulher de 51 anos, com antecedentes de acidente de viação de alto impacto aos 35 anos e de síndrome

depressiva medicada com sertralina 50 mg/dia.

Apresentou-se com queixas com 1 mês de evolução de cefaleia progressivamente mais intensa, holocraniana,

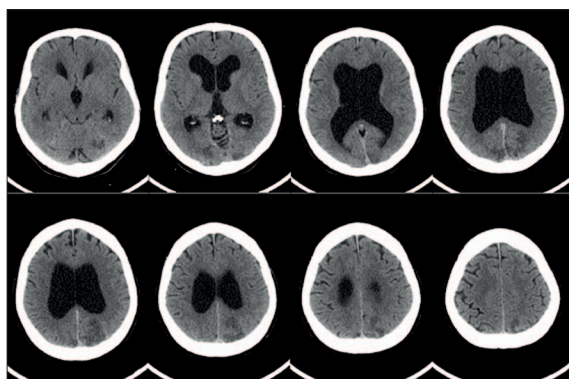


Figura 4. TC crânio-encefálica da admissão mostra hipodensidades occipitais bilaterais, parietal posterior esquerda e do hemisfério cerebeloso esquerdo, com hemorragia sulcal parietal associada. A hidrocefalia evidente não mostrava sinais de atividade, tendo sido posteriormente demonstrado por RM com estudo da dinâmica do LCR que se tratava de processo compensado, crônico.

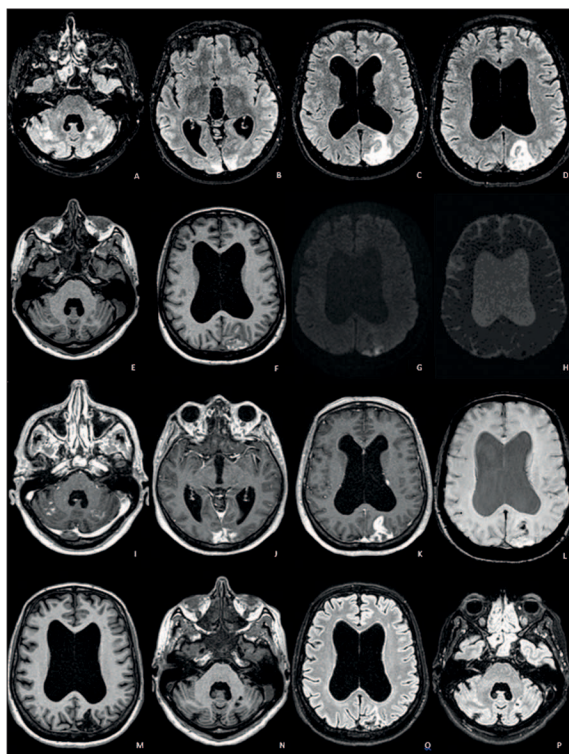


Figura 5. A RM encefálica da admissão mostra zonas de hipersinal T2/FLAIR em topografia cerebelosa e occipital bilateral e parietal posterior esquerda (A-D), com sinal predominantemente hipointenso em T1 (E-F). Em DWI têm predominantemente hipossinal, compatível com edema vasogênico, havendo áreas de hipersinal traduzindo edema citotóxico (G-H). As lesões apresentam reforço homogêneo com Gd (I-K). Na lesão parieto-occipital destaca-se ainda hipossinal na sequência de susceptibilidade magnética traduzindo hemorragia intralesional (L). Após 9 meses persistem lesões hipointensas em T1 e T2/FLAIR com halo hiperintenso em T2/FLAIR, sequelares (M-P).

pulsátil, sem agravamento postural ou com esforços, sem náuseas ou vômitos, acompanhadas de alterações de visão – visão turva e defeito de campo à direita. No início do quadro apresentou episódio confusional autolimitado em que fazia perguntas inapropriadas e repetitivas. No dia em que foi observada teve episódio em que ficou pouco reactiva a estímulos, sem referência a movimentos involuntários, encontrando-se prostrada e nauseada quando chegou ao hospital. Referia múltiplas medições tensionais na ordem dos 240/120 mmHg, na farmácia.

À observação destaca-se nistagmo de fase rápida para a esquerda na levoersão, quadrantanopsia homônima inferior esquerda, tremor intencional no hemicorpo esquerdo e reflexo cutâneo-plantar extensor à direita. Sem outros sinais focais.

Realizou TC-CE (**Fig. 4**) e ressonância magnética (RM) (**Fig. 5**) sugestivas do diagnóstico de PRES. A angioTC e o EEG não tinham alterações.

Durante o internamento, após controlo tensional, verificou-se melhoria das alterações visuais e da cefaleia, persistindo o defeito de campo e os sinais cerebelosos. Repetiu RM após 9 meses, mostrando lesões sequelares nas localizações onde previamente se identificavam focos hemorrágicos e áreas de restrição à difusão (**Fig. 5**).

Discussão

Esta síndrome surge em contexto de disfunção vascular e consequente edema vasogênico, mas a causa é atribuída a duas teorias concorrentes: alterações tensionais com TA média acima do limite de autorregulação cerebral versus disfunção endotelial consequente de toxicidade sistêmica.^{2,3,6-9} Ambas as teorias explicam apenas parte dos casos, sugerindo que ambas identificam factores que, isoladamente ou em conjunto, podem levar à mesma sintomatologia.⁶ Não existe uma clara correlação entre expressão clínica e factores desencadeantes específicos.² No caso 1, identificou-se um aumento tensional muito abaixo do limite habitual de autorregulação cerebral, e um acidente com politraumatismo cerca de um mês antes do início dos sintomas – uma causa francamente atípica para o quadro. O caso 2 é mais típico, em contexto de hipertensão arterial (HTA) não medicada e com picos tensionais frequentes.

As manifestações incluem cefaleia e encefalopatia (presentes em ambos os casos). No caso 1, a apresentação incluiu também defeito campimétrico, síndrome de Balint (sinais focais) e perda de subjectiva de acuidade

visual (alteração oftalmológica, também referida no caso 2). As alterações oftalmológicas, difíceis de enquadrar na apresentação clínico-imagiológica habitual, apresentam-se numa minoria dos doentes e habitualmente são reversíveis, à semelhança dos restantes sintomas.¹⁰ O EEG mostrou a presença de LPD, encontradas em mais de metade dos doentes críticos com este diagnóstico e associadas a pior prognóstico,¹¹ mas que podem também ter um curso benigno como este caso mostrou.

Os exames de imagem ajudam na exclusão de diagnósticos alternativos e apresentam características típicas, compatíveis com edema vasogénico. Este pode ser visualizado em TC, mas a RM-E é mais sensível.^{8,12} Estão descritos três padrões principais: lesões parieto-occipitais (o mais frequente), lesões hemisféricas nos territórios de barragem e lesões frontais sulcais superiores, normalmente bilaterais.^{8,9,12,13} Outras localizações são possíveis, especialmente em associação os padrões comuns.^{8,12,13} O caso 2 apresentado é exemplificativo das complicações que podem ser reveladas pela RM, como áreas de edema citotóxico intralésionais com restrição à difusão (11%-30%) ou hemorragia intracraniana (10%-65%).^{8,13,14} Estas áreas, ao contrário das típicas de edema vasogénico, representam lesões que frequentemente são irreversíveis.^{8,12-14} No caso descrito, as alterações hemorrágicas e na difusão condicionaram alterações sequelares clínico-imagiológicas, cujo valor preditivo já havia sido sugerido por ensaios prévios.¹⁵

Esta entidade não tem tratamento dirigido, sendo a abordagem direccionada aos factores predisponentes e às complicações.^{2,3,6,7} As recomendações sugerem controlo tensional rigoroso, uso de fármacos antiepilépticos para controlo de crises, remoção dos factores causais quando possível e correcção de alterações metabólicas que possam complicar o quadro.^{2,3,7} Com tratamento célere e adequado, a PRES tem bom prognóstico e é habitualmente rápida e completamente reversível.^{3,6,7} Nos dois casos que apresentamos o prognóstico foi globalmente favorável, diferindo nas sequelas – o caso 1 é exemplo da verdadeira “encefalopatia posterior reversível”, enquanto que no caso 2 apenas parte das alterações reverteram.

Conclusão

Esta síndrome neurológica pode surgir em vários contextos – nos casos apresentados sem qualquer dos factores de risco habituais previamente diagnosticados –,

sendo encontrada na prática de várias especialidades e estando provavelmente muito subdiagnosticada. A familiarização com esta entidade permitirá o reconhecimento e instituição de terapêutica precocemente, com o objectivo de melhorar o prognóstico destes doentes. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências


- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 334:494-500.
- Fisher M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017; 264:1608-16.
- Liman TG, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2019; 32:25-35. doi: 10.1097/WCO.0000000000000640.
- Pirola JP, Baenas DF, Haye Salinas MJ, Benzaquén NR, Colazo M, Borghi MV, et al. Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome: Case series and review of the literature. *Reumatol Clin.* 2020;16:169-73. doi: 10.1016/j.reuma.2018.04.006.
- Fittro K, Dizon R. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. *JAAAPA.* 2018;31:31-4. doi: 10.1097/01.JAA.0000534980.69236.81.
- Gao B, Lyu C, Lemer A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:14-20. doi: 10.1136/jnnp-2017-316225.
- Granata G, Greco A, Iannella G, Granata M, Manno A, Savastano E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome--Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2015;14:830-6. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.006.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015; 14:914-925.
- Bartynski WS. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, Part 1: Fundamental Imaging and Clinical Features. *Am J Neuroradiol.* 2008; 29:1036-42.
- Lifson N, Pasquale A, Salloum G, Alpert S. Ophthalmic Manifestations of Posterior Reversible Encephalopathy

- Syndrome. *Neuroophthalmology*. 2018;43:180-4. doi: 10.1080/01658107.2018.1506938.
11. Bastide L, Legros B, Rampal N, Gilmore EJ, Hirsch LJ, Gaspard N. Clinical Correlates of Periodic Discharges and Non-convulsive Seizures in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Neurocrit Care*. 2018;29:481-90. doi: 10.1007/s12028-018-0548-2.
 12. Shankar J, Banfield J. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Can Assoc Radiol J*. 2017;68:147-53. doi: 10.1016/j.carj.2016.08.005.
 13. Brady E, Parikh NS, Navi BB, Gupta A, Schweitzer AD. The imaging spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A pictorial review. *Clin Imaging*. 2018;47:80-9. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.08.008.
 14. Saad AF, Chaudhari R, Wintermark M. Imaging of atypical and complicated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Front Neurol*. 2019;10:964. doi: 10.3389/fneur.2019.00964.
 15. Chen Z, Zhang G, Lerner A, et al. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg*. 2018; 8:421-32.

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Incidental Third Ventricular Chordoid Glioma: Case Report

Glioma Cordóide do Terceiro Ventrículo Incidental: Relato de Caso Clínico Raro

 Lídia Nunes Dias ^{1,*}, João Pedro Oliveira ¹, João Paulo Andrade ¹, Sérgio Figueiredo ¹

1-Department of Neurosurgery / Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200071/2021>

Abstract

Chordoid glioma is a grade II (World Health Organization) rare type of brain tumor, frequently arising within the anterior part of third ventricle and/or suprasellar region, which can cause symptoms from obstructive hydrocephalus, local compression (as hypothalamic disfunction) or intracranial hypertension.

We report an incidental case of 57-years-old woman, scheduled to a neurosurgery appointment due to an infundibular tumor, found on requested image after presenting unusual headaches and facial paresthesia. The tumor was totally resected by microsurgery via right pterional/trans-lamina terminalis approach without any postoperative morbidity. Histological analysis confirmed the unexpected chordoid glioma diagnosis.

Chordoid glioma of the third ventricle is a rare tumor, which ideal treatment is surgical gross-total tumor removal. However, as it can carry a high risk of postoperative complications due to its location, one should make a careful and well-planned treatment decision on any case, especially in incidental and/or oligosymptomatic ones.

Resumo

O glioma cordóide é um tumor cerebral de grau II (Organização Mundial da Saúde), normalmente localizado no terceiro ventrículo, podendo causar sintomatologia de hidrocefalia obstrutiva, compressão local ou hipertensão intracraniana.

Apresentamos um caso incidental de uma mulher de 57 anos, com o diagnóstico imagiológico sugestivo de tumor infundibular, exame realizado no contexto de cefaleias incomuns e parestesias faciais recentes. Foi proposta a cirurgia e o tumor foi ressecado totalmente por cirurgia transcraniana com abordagem pterional direita, sem qualquer morbidade pós-operatória. A análise histológica confirmou um diagnóstico pouco esperado.

O glioma cordóide do terceiro ventrículo é um tumor raro, cujo tratamento ideal é a exérese cirúrgica total. Apesar de ter um comportamento benigno, pode acarretar um alto risco de complicações pós-operatórias devido à sua localização, pelo que a decisão de tratamento deve ser tomada de forma cuidadosa, principalmente nos casos incidentais e/ou oligossintomáticos.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Keywords:

Cerebral Ventricle Neoplasms/surgery;
Glioma/surgery;
Third Ventricle.

Palavras-chave:

Glioma/cirurgia;
Neoplasias do Ventrículo Cerebral/cirurgia;
Terceiro Ventrículo.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Lídia Nunes Dias
Hospital Egas Moniz
Serviço de Neurocirurgia
Rua da Junqueira, 126
1349 - 019 Lisboa, Portugal
lidiandias.ld@gmail.com

Recebido / Received: 2020-12-07

Aceite / Accepted: 2021-01-24

Publicado / Published: 2021-04-16

Introduction

Chordoid glioma is a grade II (World Health Organization) rare type of brain tumor, frequently arising within the anterior part of third ventricle and suprasellar region, which clinical, radiological and pathological features are usually pleomorphic and can mimic other (and more common) type of lesions.¹

Case Report

We report an incidental case of 57-years-old woman, scheduled to a neurosurgery appointment after presenting recent unusual headaches and facial paresthesia. She brought an magnetic resonance imaging (MRI) showing an infundibular well-circumscribed mass (**Fig. 1**) and normal endocrinological pituitary function analysis. The tumor was apparently totally resected by microsurgery via right pterional / trans-lamina terminalis approach without any postoperative morbidity. She was release from our department 5 days after surgery.

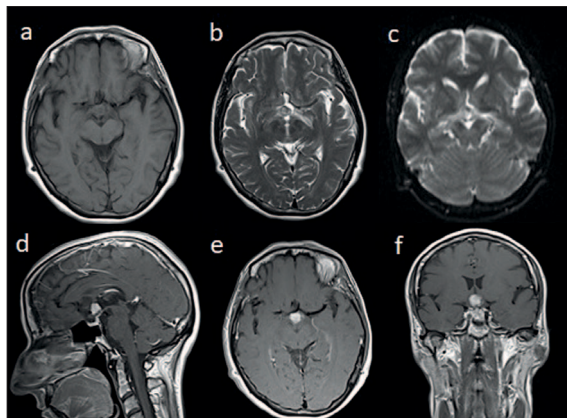


Figure 1. Pre-operative MRI.

a) T1 axial showing an isointense tumor, as well on T2 (b) and no water diffusion (c). After gadolinium the tumor was highly and homogenous hyperintense (d, e, f).

The resected specimen consisted in fragments of a partly well-defined neoplasm, composed of cells with a regular nucleus and vast, eosinophilic cytoplasm, organized in cords and trabeculae within a myxoid stroma. There was a moderate lymphoid infiltrate, generally perivascular, with germinal centers, some plasmocytes with Russel bodies and areas of fibrosis. No mitosis or necrosis was observed. Immunohistochemical profile consisted in positivity for: GFAP, CD34, TTF1; doubtful S100 and EMA; negativity for AE1/AE3 and IDH1. Ki67 was less than 3%. All supported the unexpected chordoid glioma diagnosis (**Fig. 2**).

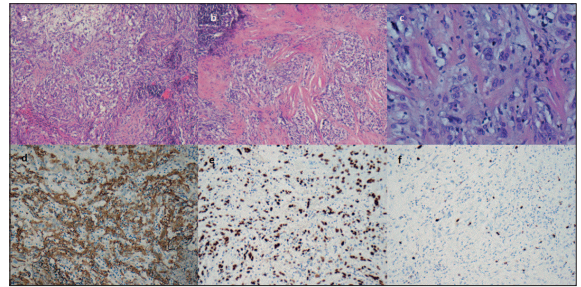


Figure 2. Pathology analysis.

Pathology analysis showed a), b) (both in 100x) and c) (400x) fragments of a partly well-defined neoplasm, composed of cells with a regular nucleus and vast, eosinophilic cytoplasm, organized in cords and trabeculae within a myxoid stroma. There was a moderate lymphoid infiltrate, generally perivascular, with germinal centers, some plasmocytes with Russel bodies and areas of fibrosis. Immunohistochemical profile consisted in positivity for: GFAP (d) and TTF1 (e). Ki67 was less than 3% (f).

Postoperative MRI (**Fig. 3**) showed no tumor and the patient remains clinically silent and recovered.

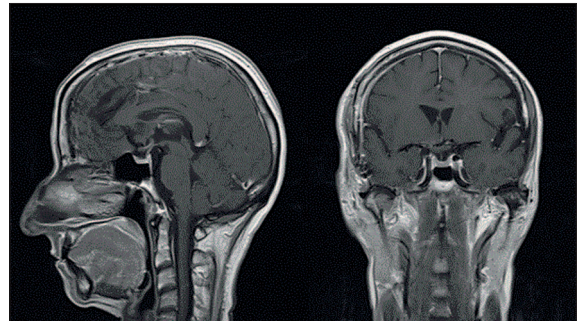


Figure 3. Postoperative MRI – SAG and CORONAL T1 + gadolinium showed no tumor or complications.

Brief Review of the Literature and Discussion

Chordoid glioma (CG) is a rare type of brain tumor, frequently arising within the third ventricle, originally described as a distinct meningioma variant by Wanschitz et al in 19952, and, in 1998, as a “third ventricle chordoid glioma” by Brat et al.³ However, only in the 2000 version of World Health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous system it was categorized as a novel grade II tumor entity named “chordoid glioma of the third ventricle”.⁴

Its histogenesis remains uncertain and the current hypotheses states a glial origin from the ependymal cells of the lamina terminalis and/or from the multipotent stem cell of Rathke’s pouch.¹ It seems that, to date, less than 100 cases of chordoid glioma have been reported, only three cases outside the third ventricle.¹

The clinical picture can vary from being completely asymptomatic to space-occupying general and/or local effect symptoms as headache, visual changes, memory

deficits, endocrinal disturbances (due to hypothalamic dysfunction)⁵ or obstructive hydrocephalus symptoms, namely headache, nausea, vomiting, and ataxia.^{1,5}

Enhanced brain MRI is the standard diagnostic imaging which usually shows a well-circumscribed, round or oval lesion, iso or hypointense in T1 and slight hyperintense in T2-weighted sequences. After gadolinium injections, they can present strong homogenous enhancement or heterogeneously due to cysts, necrosis or even rarer calcifications.^{1,6} Diffusion-weighted image (DWI) frequently shows no diffusion restriction and spectroscopy (MRS) elevated choline and reduce N-acetyl aspartate (NAA) values. Additionally, (obstructive) hydrocephalus can accompanied the tumor.¹

All CG share similar pathological findings, including ovoid or polygonal epithelioid cells with abundant cytoplasm organized in clusters and chords, typically found within a mucinous vacuolated stroma.⁵ Immunohistochemistry shows positivity to GFAP, EMA, CD 34, cytokeratin, S100 and vimentin, more commonly. It can also be found some lymphocytic infiltrate. Mitosis are consistently low as well as proliferation indexes (low Ki-67 percentages) without necrosis.⁵

Surgical resection is the mainstream treatment, however in the majority of the cases gross-total resection (GTR) is not possible, due to its location and tight adherences which makes *en bloc* resection difficult and dangerous, leading to a high postoperative morbidity risk (for hypothalamic-associated complications or panhypopituitarism).⁵ Immediate postoperative mortality with this approach can be as high as 29%, and morbidity among survivors can reach 67%.⁷ So, despite being a low-grade tumor, the prognosis can be quite poor.⁶ When GTR cannot be accomplished, adjuvant radiotherapy or radiosurgery can and has been administered, however their optimal role still remains unclear.⁵

It's interesting to verify that, in terms of morbidity and progression-free, surgical approach seems to be more important than the proper extent of resection.⁵ Trans-lamina terminalis approach seems to be related to less adverse effects, comparing to transcortical and transcallosal approaches ($p=0.051$).⁵

Regarding the literature, our case carried out a very simple, benign and uncomplicated course, from the incidental and/or oligosymptomatic presentation, a very favorable radiological and intraoperative features and an uneventful surgical procedure (with apparent GTR) and postoperative period.

Conclusion

Chordoid glioma of the third ventricle is a rare, low-grade and slow-growing tumor, for which ideal treat-

ment is total surgical removal of the tumor. However, as it can carry a high risk of postoperative (treatment-related) complications, mainly due to its location, one should make a careful decision whenever incidental and/or oligosymptomatic cases are found. ■

Acknowledgement / Agradecimento:

We would like to acknowledge and thank the contribution of Martinha Chorão (MD) from the Pathology Department of Hospital Egas Moniz, for the acquisition, analysis and interpretation of gross pathology images and/or photomicrographs presented in this article.

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

1. Yang B, Yang C, Du J, Fang J, Li G, Wang S, et al. Chordoid glioma: an entity occurring not exclusively in the third ventricle. *Neurosurg Rev.* 2020;43:1315-22. doi:10.1007/s10143-019-01161-w. doi:10.1007/s10143-019-01161-w
2. Wanschitz J, Schmidbauer M, Maier H, Rossler K, Vorkapic P, Budka H. Suprasellar meningioma with expression of glial fibrillary acidic protein: a peculiar variant. *Acta Neuropathol.* 1995; 90: 539-44
3. Brat DJ, Scheithauer BW, Staugaitis SM, Cortez SC, Brecher K, Burger PC. Third ventricular chordoid glioma: a distinct clinicopathologic entity. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998; 57:283-290
4. Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumors of the nervous system. *J Clin Neurosci.* 2001; 8:1-3. doi: 10.1054/jocn.2000.0829
5. Ampie L, Choy W, Lamano JB, Kesavabhotla K, Mao Q, Parsa AT, et al. Prognostic factors for recurrence and complications in the surgical management of primary chordoid gliomas: a systematic review of literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015; 138:129-36. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.08.011
6. Chen X, Zhang B, Pan S, Sun Q, Bian L. Chordoid glioma of the third ventricle: a case report and a treatment strategy to this rare tumor. *Front Oncol.* 2020; 10:502. doi:10.3389/fonc.2020.00502
7. Cunha PR, Rebelo O, Barbosa M. Chordoid glioma of the third ventricle, a rare tumor with an unexpected outcome. *Arq Bras Neurocir.* 2017;36:32-37

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Lepra em Portugal: Erradicada, mas Não Esquecida.

Leprosy in Portugal: Eradicated but Not Forgotten.

 Ana Carolina Roque ^{1,*},  Bruno Silva ²,  Ana Ventura Silva ¹,  Ana Paula Cordeiro ¹,  Isabel Luzeiro ²

1-ACeS Baixo Mondego, ARS Centro / USF Fernando Namora; Condeixa-a-Nova, Portugal

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/200054/2021>

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, January-March 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Lepra/diagnóstico;
Lepra/tratamento;
Mycobacterium leprae;
Portugal.

Keywords:

Leprosy/diagnosis;
Leprosy/therapy;
Mycobacterium leprae;
Portugal.

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Ana Carolina Ferreira Roque
Bairro da Escola n.º 35
Carvalhosas
3030-088 Coimbra, Portugal
anacarolinaroque@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-20

Aceite / Accepted: 2021-02-23

Publicado / Published: 2021-04-16

Resumo

A lepra é uma doença infecciosa, conhecida desde a Antiguidade, causada pelo bacilo *Mycobacterium leprae*, que afeta primariamente a pele e o sistema nervoso periférico. Apesar das medidas estabelecidas a nível mundial para a erradicação da doença, no século XXI, permanece ainda um importante problema de saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento. Com a crescente migração internacional, tem-se verificado o aparecimento de novos casos no continente europeu, incluindo-se Portugal. A implementação de uma terapêutica antibiótica tripla é de eficácia elevada, mas se o diagnóstico e tratamento não forem precoces, são comuns as sequelas graves. Este caso clínico pretende demonstrar que a lepra ainda é encontrada em Portugal, devendo ser reconhecida como possibilidade diagnóstica na investigação de lesões cutâneas e de mononeuropatias múltiplas e neuropatias sensitivas.

Abstract

Leprosy is an infectious disease, known since antiquity, whose causative agent is the bacillus *Mycobacterium leprae* that preferably affects the skin and peripheral nerves. Despite worldwide efforts to eradicate the disease, it still remains as an important health problem in the 21st century, especially in developing countries. With the growing of international migration, new cases arose on the European continent, namely in Portugal. The implementation of triple antibiotic therapy is highly effective, but if it is not diagnosed and treated early it can cause severe deformities and disabilities. This clinical case reminds us that this entity should not be forgotten and is still identified in Portugal, and should be recognized as a diagnostic possibility in the investigation of characteristic skin changes and multiple mononeuropathies and sensitive neuropathies.

Introdução

A lepra, ou doença de Hansen, é uma doença infecciosa causada pelo bacilo intracelular obrigatório *Mycobacterium leprae*, identificada em 1874 por H. Hansen. Em 2008, foi descrito por Han *et al* um segundo agente patogénico, o *Mycobacterium lepromatosis*.^{1,2} A via respiratória parece ser a via mais provável de transmissão. A maioria das pessoas expostas ao *M. leprae* não contrai a doença, o que sugere que o desenvolvimento da doença depende de vários fatores, nomeadamente imunológicos, genéticos e ambientais.^{3,4} Após a colonização da mucosa nasal, o microrganismo invade lentamente outras regiões, com um tempo de incubação de 2 a 12 anos e média de 5 anos.⁵

Atingindo primariamente a pele e o sistema nervoso periférico, também pode envolver a mucosa do trato respiratório superior e progressivamente outros órgãos como ossos, o segmento anterior do olho, fígado e testículo.^{4,6} Existe atingimento neurológico em 20%-30% dos casos, representando a neuropatia tratável mais frequente a nível mundial.⁷ Embora os nervos possam ser afetados desde as terminações nervosas da derme até aos plexos e gânglios sensitivos, existe predileção pelas terminações nervosas sensitivo-autónomas da derme em regiões anatómicas mais frias, sendo que a temperatura ideal para o crescimento do bacilo se situa entre os 27°C-33°C.^{4,8}

No processo de infeção e subsequente destruição nervosa, o bacilo de *Mycobacterium leprae* invade o nervo, provocando uma resposta imunológica e lesão das células de Schwann com desmielinização e degenerescência axonal. Inicialmente o atingimento dos nervos periféricos apresenta-se sob a forma de neuropatia de pequenas fibras, envolvendo posteriormente as fibras de maior calibre. O envolvimento polineuropático, menos frequente, cursa habitualmente com hipostesia termo-álgica, sendo as sensibilidades profundas preservadas. Posteriormente existe regeneração com fibrose, tornando os nervos espessados e dolorosos à palpação.^{9,10} Os nervos mais frequentemente envolvidos são o cubital, peroneal e ramos superficiais dos nervos facial e mediano.¹¹ A preservação dos reflexos osteotendinosos são um sinal importante de diagnóstico diferencial com a maioria das polineuropatias.

Apesar das estratégias estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para a erradicação da doença, permanece um importante problema de saúde

pública, principalmente nos países em desenvolvimento. Considerada erradicada de Portugal (prevalência inferior a um caso por 10 000 habitantes), tem-se verificado o aumento de novos casos, em grande parte devido à crescente migração internacional de pessoas.¹²

Segundo a OMS, para o diagnóstico de lepra, é necessário pelo menos um dos três critérios abaixo definidos¹³:

- Alteração da sensibilidade superficial em área cutânea hipopigmentada ou eritematosa;
- Espessamento ou alargamento de um nervo periférico com perda de sensibilidade ou fraqueza muscular dos músculos inervados por esse nervo;
- Presença de bacilos álcool ácido resistentes em esfregaço de pele ou material de biópsia.

A doença é classificada pela reação do hospedeiro à infeção em duas formas polares, tuberculoide e lepromatosa, com 3 formas intermédias denominadas, *borderline tuberculoide*, *borderline* intermédia e *borderline lepromatosa*.¹¹ Os bacilos de *Mycobacterium leprae* têm tropismo para as células de Schwann, que servem de reservatório encontrando-se relativamente protegidas da resposta imunitária. A neuropatia resulta não apenas da infeção dos nervos periféricos, mas também da resposta inflamatória e imunológica do doente.

O tratamento recomendado pela OMS desde 2018 é efetivo e trata-se de terapêutica tripla (dapsona, rifampicina, clofazimina) durante 6 ou 12 meses nas formas paucibacilares e multibacilares, respetivamente, sendo importante o seu início precoce para evitar sequelas graves.^{13,14} Após o início do tratamento podem ocorrer complicações inflamatórias agudas em 30%-50% dos doentes, sendo a maioria nos nervos periféricos. Na variante *borderline lepromatosa* os doentes podem apresentar uma resposta de hipersensibilidade tardia aos antigénios do *M. leprae*, com edema e exacerbação das lesões cutâneas e de nervo. Estas reações são mais frequentes durante o primeiro ano de tratamento e necessitam da instituição urgente de corticoides e agentes anti-inflamatórios.¹¹

Os autores descrevem um caso de lepra lepromatosa num homem de nacionalidade portuguesa, residente em Angola, avaliado em consulta dos Cuidados de Saúde Primários, com descrição da evolução clínica e estudos realizados para o diagnóstico.

Caso Clínico

Homem, 43 anos, português, residente em Angola, onde trabalha como encarregado de armazém. Autónimo, reside com os três filhos e a esposa na cidade de Lubango, com animais de quinta, vacinados.

Foi agendada consulta ao doente em outubro de 2019 nos Cuidados de Saúde Primários, por lesões cutâneas com cerca de 4 anos de evolução, de início insidioso e evolução progressiva, comprovadas por fotografias. O doente apresentava também, queixas de hipoestesia na mão e bordo medial do antebraço direito, com tempo semelhante de evolução. Há 6 meses iniciou queixas sensitivas no antebraço esquerdo e membros inferiores, com impacto crescente nas suas atividades de vida diárias.

Negou febre, alterações da visão, queixas do trato gastrointestinal, geniturinário ou cardiorrespiratório. Sem perda ponderal. Negou contactos com pessoas com lesões semelhantes e desconhecia contactos com casos de hanseníase.

Dos antecedentes pessoais de relevo, refere-se em 2017, cirurgia de descompressão do nervo cubital direito por dor e alteração da sensibilidade no bordo medial do antebraço e mão, considerando-se síndrome do túnel cubital. Sem outros antecedentes pessoais relevantes a referir.

Referiu vacinação atualizada, embora desconhecesse realização da vacina do BCG. Sem alergias conhecidas. Não-fumador.

À observação, apresentava grandes placas polimórficas (dimensões entre os 2 e > 20 cm), assimétricas, com bordos infiltrados eritematosos e centro hipopigmentado, de contornos policíclicos, dispersas pelo tronco e membros superiores, não dolorosas, mas associadas a prurido intenso (**Fig. 1**). Com 4 anos de evolução e períodos de agravamento, foi avaliado duas vezes em



Figura 1. Apresentação inicial das lesões cutâneas.

consulta na Namíbia, tendo sido diagnosticado com escabiose e iniciado tratamento, contudo, sem melhoria clínica. Sem lesões nas mucosas.

Ao exame objetivo, verificou-se diminuição da força na extensão do antebraço direito (G4/5) e abdução dos 4º e 5º dedos da mão ipsilateral (G4-/5) de acordo a escala da *Medical Research Council*. Ao nível dos membros inferiores não apresentava défices motores. Os reflexos osteotendinosos encontravam-se globalmente vivos, exceto o aquiliano direito que se encontrava diminuído. Reflexos cutâneo-plantares em flexão bilateralmente. Na avaliação das sensibilidades superficiais e profundas, apresentou diminuição da sensibilidade algica e térmica no território do nervo cubital direito, com sensibilidades profundas intactas. Sem envolvimento dos pares cranianos.

Foi pedido estudo eletrofisiológico e referenciou-se o doente para o serviço de urgência para orientação por Dermatologia.

O estudo eletrofisiológico, solicitado mostrou uma polineuropatia sensitivo-motora de natureza predominantemente desmielinizante. As latências distais motoras evocadas dos nervos medianos e cubital encontravam-se acentuadamente aumentadas bilateralmente e a velocidade de condução motora evocada do nervo mediano acentuadamente reduzida no segmento do antebraço direito e moderadamente reduzida à esquerda. Os potenciais de ação muscular compostos apresentaram dispersão temporal em todos os nervos avaliados. Os potenciais de ação nervosa sensitivos encontravam-se ausentes de modo generalizado; apenas foi registado um potencial de ação nervosa sensitivo de muito baixa amplitude ao nível do nervo mediano esquerdo. No estudo com eletromiografia, registou-se desnervação moderada a grave crónica inativa nos músculos de localização distal.

Realizou biópsia de lesão cutânea e estudo anatómopatológico que apoiou o diagnóstico de hanseníase, correspondendo provavelmente a variante *boderline lepromatosa*: infiltrado na derme superficial e profunda, separado da epiderme por uma fina zona de Grenz, com padrão difuso em superfície e multinodular em direção à profundidade, esboçando aspeto granulomatoso; marcado tropismo perineural em profundidade bem como periécrino e perifolicular; infiltrado constituído predominantemente por histiócitos; a coloração pelo Ziehl Neelsen revelou numerosos bacilos álcool-ácido resistentes intracelulares, a maioria dispersos por todo o in-

filtrado e formando pequenos agregados.

O doente acabou por ser admitido durante 7 dias no internamento do serviço de Dermatologia do Hospital de referência, iniciando tratamento com esquema tríplici de clofazimina, dapsona e rifampicina. Foi solicitada a colaboração da Neurologia e Oftalmologia para avaliação de possíveis sequelas, sem novos achados.

Aos 4 meses de tratamento, apresentava lesões cutâneas sobreponíveis em número e extensão, embora com escurecimento do bordo e diminuição da infiltração (**Fig. 2**). Mantinha o esquema terapêutico sem intercorrências clínicas e analíticas.

O doente regressou a Angola, mantendo o contacto com Portugal e os cuidados de saúde para estreita vigilância e monitorização da doença.



Figura 2. Reavaliação das lesões cutâneas 4 meses após o início da terapêutica tripla.

Discussão

Este caso clínico salienta a importância dos cuidados de saúde primários no diagnóstico e orientação do doente, ainda que se trate de uma doença rara na população portuguesa. Considera-se ainda o papel na reconstrução da narrativa da doença junto do doente e familiares, aliviando muitas vezes o sofrimento psicológico, que pode ser mais relevante na deterioração da qualidade de vida do que a enfermidade física em si. O atraso diagnóstico condicionou sofrimento ao doente e interroga-se a possibilidade de ter sido submetido a uma intervenção cirúrgica, provavelmente desnecessária. Os défices têm também menor probabilidade de recuperação, quanto mais tardio é o início do tratamento. A viagem a Portugal e a acessibilidade aos nossos cuidados de saúde, contribuiu para o diagnóstico e início de trata-

mento adequado, interrupção da progressão da doença com desenvolvimento de sequelas mais severas.

Uma história clínica adequada e um exame clínico cuidadoso e metódico, incidindo sobre as características macroscópicas das lesões cutâneas e das alterações ao exame neurológico, permitiram formular a suspeita de lepra.

Este caso alerta-nos que doenças erradicadas em Portugal, como a lepra, não devem ser esquecidas. Os médicos devem manter-se atentos e atualizados, para um diagnóstico e tratamento precoces, evicção de sequelas e também para a redução do estigma associado a esta doença milenar. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol.* 2008;130:856-64. doi: 10.1309/AJCPP72FJZZRRVMM.
- Han XY, Sizer KC, Tan HH. Identification of the leprosy agent Mycobacterium lepromatosis in Singapore. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11:168-172.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19:338-81. doi: 10.1128/CMR.19.2.338-381.2006.
- Ramos-e-Silva M, Castro MC. Mycobacterial infections. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1296-1318.
- Eichelmann K, Gonzalez Gonzalez SE, Salas-Alanis JC, et al. Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifilogr.* 2013;104:554-63.
- Pinto C, Bordalo A, Albuquerque M, Nascimento M, Vicêncio P. *Doenças de Declaração Obrigatória.* Lisboa: Direção-Geral de Saúde; 2015.
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018. Guidelines for the diagnosis, treatment and pre-

- vention of leprosy. [access Feb 2020] Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274127>
8. Organização Mundial da Saúde. Estratégia Global para Hanseníase 2016 – 2020 Manual operacional 2020. Genebra: OMS; 2019.
 9. de Freitas MR, Said G. Leprous neuropathy. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:499-514. doi: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00028-X.
 10. Sharma R, Lahiri R, Scollard DM, Pena M, Williams DL, Adams LB, Figarola J, Truman RW. The armadillo: a model for the neuropathy of leprosy and potentially other neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech*. 2013;6:19-24. doi: 10.1242/dmm.010215.
 11. Katirji B. Bradley's Neurology in Clinical Practise. In: Jankovic J, Mazziotta J, Pomeroy S, editors. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016, p. 1791–866.
 12. Direção Geral da Saúde. Doenças de declaração obrigatória 2011-2014. Lisboa: DGS; 2015. [consultado 3 Set 2020] Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2011-2014-volume-i-pdf.aspx>
 13. Asia WHORO for S-E. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. New Delhi: World Health Organization. Regional Office for South-East Asia; 2018.
 14. World Health Organization. Global leprosy (Hansen disease) update, 2019: time to step-up prevention initiatives. [consultado 3 Set 2020] Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9536>

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Vasculite Primária do Sistema Nervoso Central: Um Desafio Clínico e Imagiológico

Primary Vasculitis of Central Nervous System: A Clinical and Imaging Challenge

 Daniela Vieira ^{1,#},  Isabel Rovisco Monteiro ^{2,#},  Olinda Rebelo ³,  Argemiro Geraldo ⁴

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

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/210005/2021>

Co-first authors / Co-primeiros autores

Resumo

Introdução: A vasculite primária do sistema nervoso central é uma patologia rara e potencialmente fatal. O seu diagnóstico é complexo e requer a exclusão de diagnósticos alternativos como patologia autoimune ou infecciosa sistémica.

Caso Clínico: Homem de 60 anos com quadro de cefaleias insidiosas, e posteriormente diplopia horizontal e desequilíbrio da marcha de instalação aguda. Ao exame, apresentava paresia do VI par direito e ataxia da marcha. A ressonância magnética crânio-encefálica apresentava várias lesões captantes de contraste, edema associado e microhemorragias. O líquido cefalorraquidiano revelou pleiocitose e hiperproteinorráquia. Foram excluídas causas infecciosas ou autoimunes sistémicas no estudo exaustivo realizado. Realizou biópsia cerebral, que revelou alterações sugestivas de processo vasculítico. Iniciou corticoterapia e posteriormente ciclofosfamida, com melhoria acentuada dos défices neurológicos.

Discussão: O diagnóstico de vasculite do sistema nervoso central é um desafio. Muitas vezes é necessário o recurso a exames invasivos para se obter um diagnóstico definitivo. O tratamento precoce é crucial para o prognóstico do doente.

Abstract

Introduction: Primary vasculitis of central nervous system is a rare and severe disease. The diagnosis is complex and it requires the exclusion of alternative pathologies such as immune or infectious disorders.

Case Report: A 60 year-old man presented an insidious headache, and then an acute horizontal diplopia and gait unsteadiness. Neurological examination revealed a VI nerve palsy and gait ataxia. Brain magnetic resonance imaging showed several contrast-enhanced lesions, edema and a few microhemorrhages. Cerebrospinal fluid revealed pleocytosis and protein elevation. Further investigation excluded infection or systemic immune disorders. A brain biopsy was performed demonstrating an inflammatory process affecting vessel walls. Patient was started on corticosteroid and then cyclophosphamide, with marked improvement of neurological symptoms.

Discussion: The diagnosis of primary vasculitis of central nervous system is challenging. It is often necessary to perform invasive tests to obtain a definitive diagnosis. Early treatment is crucial to optimize patient's prognosis.

Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 1, janeiro-março 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt Case Report, published in Sinapse, Volume 21, Number 1, january-march 2021. Electronic version in www.sinapse.pt © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Neuroimagem;
Ressonância Magnética;
Vasculite do Sistema Nervoso Central/diagnóstico por imagem.

Keywords:

Magnetic Resonance Imaging;
Neuroimaging;
Vasculitis, Central Nervous System/diagnostic imaging.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Isabel Rovisco Correia Gonçalves Monteiro
Rua de Campo, no 436
4820-654 S. Gens Fafe, Portugal
isabelroviscomonteiro@hotmail.com

Recebido / Received: 2021-01-18

Aceite / Accepted: 2021-03-22

Publicado / Published: 2021-04-16

Introdução

A vasculite primária do sistema nervoso central (SNC) é uma doença rara e potencialmente fatal. Estima-se que tenha uma incidência de 2,4 casos por milhão de habitantes/ano.¹

Esta entidade caracteriza-se pela existência de inflamação e destruição das paredes dos vasos de pequeno e médio calibre no parênquima cerebral, medula espinal ou leptomeninges, resultando em sinais e sintomas de disfunção neurológica. Afeta duas vezes mais indivíduos do sexo masculino, com uma idade mediana de 50 anos.¹

Entre as principais manifestações clínicas encontram-se a cefaleia, tipicamente insidiosa, que pode ser acompanhada de sinais neurológicos focais, encefalopatia ou crises convulsivas.

O termo “vasculite primária” aplica-se nos casos em que não é identificada qualquer causa infecciosa ou autoimune subjacente. A causa e o mecanismo imunológico que desencadeia os fenômenos de vasculite nestas situações ainda não estão totalmente elucidados.

Os critérios propostos atualmente para um diagnóstico definitivo de vasculite primária do SNC incluem uma apresentação clínica sugestiva, com exclusão de diagnósticos alternativos e de síndromes vasculíticas sistêmicas, e uma biópsia demonstrando fenômenos de vasculite (granulomatosa, linfocítica ou necrotizante), com lesão da parede do vaso. Na ausência de estudo histopatológico apenas pode ser feito um diagnóstico possível.²

Por ser uma entidade rara e cursar frequentemente com sinais e sintomas variados e inespecíficos, o diagnóstico desta patologia é complexo e muitas vezes tardio. O seu diagnóstico diferencial com outras patologias do SNC é também um desafio.

A vasculite primária do SNC é uma doença grave e potencialmente fatal, e por esse motivo um diagnóstico precoce e a instituição de terapêuticas dirigidas são cruciais para modificar o prognóstico do doente.

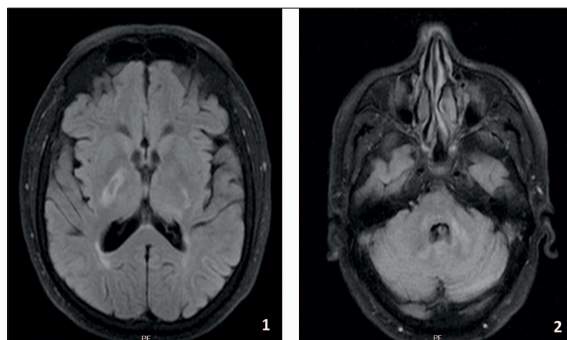
Caso Clínico

Homem de 60 anos recorre ao serviço de urgência com quadro de diplopia binocular horizontal e desequilíbrio da marcha com 1 dia de evolução. Referia ainda cefaleia tipo aperto frontoparietal direita, com início três dias antes, de instalação insidiosa. A cefaleia tinha predomínio matinal, uma intensidade 6 em 10, e era refratária a analgesia simples com paracetamol. Não apresentava

componente posicional. Negava perda de visão ou audição, vertigem, fraqueza muscular ou sintomas sensitivos. Antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e depressão, e estava medicado com metformina 500 mg id, perindopril 4 mg id, atorvastatina 40 mg id e sertralina 100 mg id. Encontrava-se apirético e hemodinamicamente estável. Não se identificaram alterações relevantes na inspeção geral, nomeadamente lesões cutâneas, edemas periféricos, sinais inflamatórios articulares ou envolvimento ocular. Ao exame neurológico foi objetivada uma paresia do VI par direito e uma ataxia da marcha. A fundoscopia não revelou alterações, e não foram objetivados sinais meníngeos.

A tomografia computadorizada cranioencefálica (TC-CE) com estudo venoso não tinha alterações. Foi realizada uma punção lombar, em que se obteve uma pressão de abertura de 18 cmH₂O, e o líquido cefalorraquidiano (LCR) apresentava leucócitos 243,0/mm³ com predomínio de polimorfonucleares, proteínas 58,0 mg/dL (normal: 15-40 mg/dL) e glicose normal. Não foi identificado nenhum agente infeccioso por biologia molecular ou cultura (**Tabela 1**). No estudo analítico de sangue salientava-se uma velocidade de sedimentação (VS) 36 mm/h (normal: 1-20 mm/h), com proteína C reativa normal. Não foi identificada nenhuma infeção sistémica, e o estudo de autoimunidade não revelou alterações significativas (**Tabela 1**). Os resultados do estudo analítico (sangue e LCR) encontram-se descritos na **Tabela 1**.

A ressonância magnética cranioencefálica (RM-CE) (**Fig.s 1-2**) revelou a existência de várias lesões com hipersinal em FLAIR ao nível da coroa radiada direita, braços posteriores das cápsulas internas, pedúnculo cerebral direito, tálamo esquerdo, protuberância, nos pedúnculos cerebelosos com predomínio esquerdo e extensão ao ce-



Figuras 1-2. RM-CE com gadolínio ponderada em T2 FLAIR revelando lesões com hipersinal a nível da coroa radiada direita, braço posterior da cápsula interna esquerda, e pedúnculo cerebeloso esquerdo.

Tabela 1. Estudo analítico

Hemograma	Normal
Velocidade sedimentação	36 mm/h (N=1-20)
Proteína C reativa	0,09 mg/dL (N= < 0,50)
Função renal e enzimas hepáticas	Normal
Enzima conversora angiotensina	Normal
Adenosina desaminase	Normal
Eletroforese das proteínas	Normal
Serologias - sangue: HIV, VDRL, IGRA, hepatite B e C, Borrelia, Cisticercose Toxoplasma EBNA	Negativo IgM -, IgG + (infecção prévia) Positivo
LCR: HSV 1 e 2, enterovírus, VZV, HHV-6, CMV, <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> K1, <i>S. agalactiae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Toxoplasma gondii</i> (pesquisa DNA) Micobactérias Bacteriológico	Negativo Negativo Negativo Negativo
Hemoculturas	Negativas
Autoimunidade Anticorpos antinucleares Anti ds-DNA Anti-SSA60, SSB, Sm, RNP, Scl70, JO1 Anti-C-ANCA, P-ANCA, Anti-mieloperoxidase, anti-proteinase 3 Anti-cardiolipinas IgM e IgG	AC-2 Nuclear mosqueado fino Denso; Título 1:160 Negativo Negativo Negativo Negativo
Marcadores Tumorais	Normais

CMV: Citomegalovirus; EBNA: Epstein-Barr Nuclear Antigen; HHV-6: Human Herpes Virus 6; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HSV: Herpes Simplex Virus; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; VZV: Varicella-Zoster Virus.

rebelo e nos pedúnculos cerebelosos inferiores. Apresentava ainda duas pequenas microhemorragias no pedúnculo cerebeloso médio esquerdo e hemisfério cerebeloso direito. Após contraste visualizava-se realce de sinal dos vasos perforantes da base do crânio, protuberância e pedúnculo cerebeloso esquerdo.

O estudo com angio-RM revelou irregularidades predominantemente nos segmentos M1. No conjunto, estas alterações eram favoráveis a um processo vasculítico com atingimento de pequenos vasos.

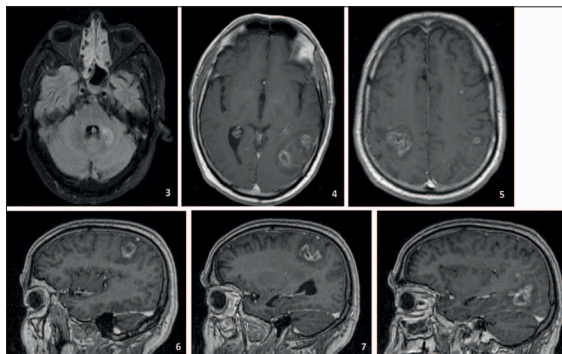
O doente apresentava uma auscultação cardíaca normal, sem sopros, e o ecocardiograma transesofágico não revelou sinais compatíveis com endocardite infecciosa.

Cumpriu empiricamente 12 dias de ceftriaxone 2000 mg bid e 5 dias de metilprednisolona 1000 mg id endovenoso, tendo registado uma melhoria significativa dos sintomas, com resolução do quadro de cefaleias, e do ponto de vista neurológico recuperação total da parésia do VI par direito.

Cinco dias após o término do tratamento, desenvolveu um quadro de defeito de linguagem e agravamento das queixas de desequilíbrio, objetivando-se ao exame neurológico

desorientação temporoespacial, afasia de predomínio anterior com defeito na nomeação e parafasias semânticas, hemianopsia homónima direita e hemiataxia esquerda.

A segunda RM-CE revelou agravamento importante do número e tamanho das lesões cerebrais (**Fig.s 3-8**). As lesões apresentavam edema vasogénico e reforço de sinal após contraste, e a maioria apresentava um componente hemorrágico associado. Colocaram-se como



Figuras 3-8. RM-CE com gadolínio em T2 FLAIR (3) e em T1 (4 a 8) revelando múltiplas lesões intra-axiais com componente hipointenso, edema vasogénico associado e captação periférica de contraste.

hipóteses de diagnóstico causas infecciosas (abscessos, tuberculose ou toxoplasmose) ou vasculares.

O doente repetiu o estudo para causas infecciosas, que foi novamente negativo. O LCR revelou leucócitos 21,0/mm³ com predomínio mononucleares, eritrócitos 42/mm³, proteínas 68 mg/dL (n= 15-40), e glicose normal. O estudo de autoimunidade foi novamente negativo.

Realizou TC toraco-abdomino-pélvica e tomografia por emissão de positrões (PET) corporal para despiste de neoplasia, não tendo sido identificada nenhuma lesão suspeita.

O doente cumpriu mais 5 dias de metilprednisolona 1000 mg EV, com melhoria clínica significativa. Objetivou-se uma recuperação completa do defeito de linguagem e de campo visual, embora tenha mantido a hemiataxia esquerda.

Perante o quadro clínico grave e de evolução rápida, e atendendo à incerteza diagnóstica foi decidida a realização de biopsia cerebral (**Fig.s 9-10**). Optou-se pela remoção macroscopicamente total da lesão parie-

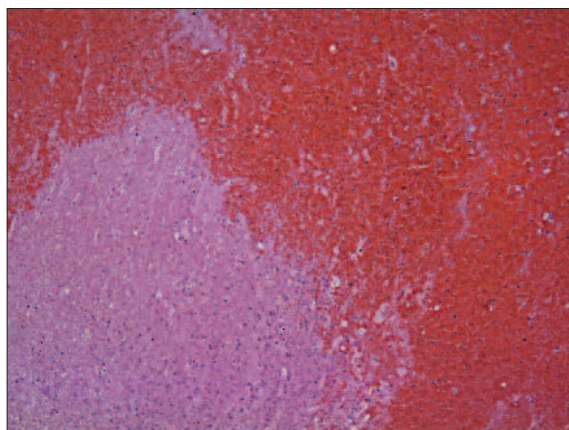


Figura 9. Fragmento de tecido cerebral com áreas de hemorragia e necrose (H&E, 100x).

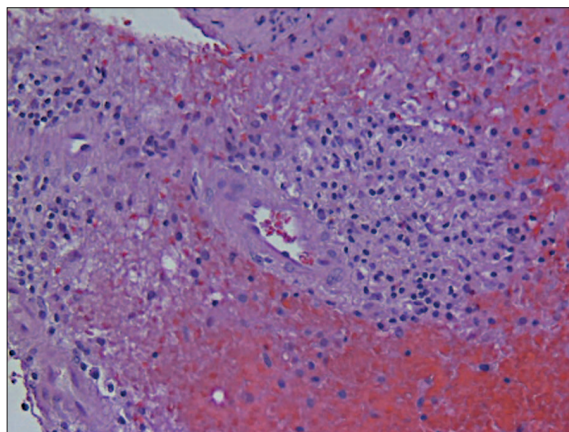


Figura 10. Infiltrado inflamatório perivascular, com células inflamatórias infiltrando a parede do vaso, sugerindo processo vasculítico (H&E, 200x).

tal direita. A análise histológica da peça cirúrgica revelou múltiplas áreas de hemorragia recente e necrose do tipo isquémico. Identificaram-se vasos com infiltrado inflamatório linfoplasmohistiocitário predominantemente perivascular e ocasionalmente intramural. Não se identificaram microrganismos com as diferentes técnicas aplicadas (Gram, Grocott, PAS, Zhiel). Não se identificou proteína β -amilóide na parede dos vasos. Estas alterações são sugestivas do diagnóstico de vasculite.

Iniciou tratamento com ciclofosfamida 1400 mg EV mensal durante 3 meses associado a prednisolona oral, com estabilização da doença. Mantém um seguimento de 1 ano, atualmente sob terapêutica com micofenolato de mofetil 1000 mg 2id, não apresentando, até à data, novos episódios deficitários.

Discussão

A vasculite primária do SNC foi pela primeira vez descrita em 1922 por Harbitz.³ Cerca de duas décadas depois, Cravioto e Feigin definiram os principais achados histopatológicos.⁴ Posteriormente, em 1988 Calabrese e Mallek descreveram as principais manifestações clínicas e os aspetos angiográficos clássicos, reconhecendo também a importância da corticoterapia precoce.⁵

Apesar de décadas passadas, o seu diagnóstico continua a ser desafiante. A sua raridade implica que poucos centros tenham experiência na sua abordagem.⁶ Por outro lado, a grande heterogeneidade clínica associada à inexistência de um marcador específico impede, na maior parte das vezes, a confirmação diagnóstica sem recorrer a biópsia cerebral, técnica invasiva e com riscos associados.⁷⁻⁹

Do ponto de vista clínico, este caso traduz a apresentação típica de uma vasculite do SNC, em particular pelo início subagudo do quadro e progressivo surgimento de novos sinais neurológicos focais. A cefaleia está descrita como a forma mais frequente de apresentação, podendo acompanhar-se de sinais focais, ajudando a localizar as áreas envolvidas ou, por outro lado, sinais não localizadores como quadros encefalopáticos.¹⁰

A elevada variabilidade de apresentações obriga a um estudo complementar alargado para exclusão de diagnósticos alternativos. Assim, a pesquisa de auto-anticorpos e um estudo serológico alargado deverão fazer parte da avaliação inicial para exclusão de vasculites sistémicas e patologias autoimunes ou infecciosas.¹⁰

Apesar de não existir um marcador bioquímico, imunológico ou serológico que permita a confirmação do

diagnóstico, alterações inespecíficas como o aumento dos reagentes de fase aguda são habitualmente encontradas.¹¹ A análise do LCR apresenta alterações em 74% dos casos sugerindo um processo inflamatório inespecífico, tipicamente com moderada pleocitose, com predomínio de mononucleares, e aumento de proteínas.⁸

No caso apresentado os achados inicialmente encontrados no LCR, em particular a pleocitose com predomínio de polimorfonucleares, sugeriam um processo infeccioso subjacente pelo que se procedeu a um estudo exaustivo para exclusão desta hipótese. Por outro lado, nunca foi objetivada febre, sinais meníngeos ou elevação dos parâmetros inflamatórios para além de um aumento moderado da VS durante o período de internamento.

A hipótese diagnóstica de uma vasculite primária do SNC foi considerada após realização de estudo de imagem.

A angiografia convencional é considerada o gold standard diagnóstico com uma sensibilidade variando entre 40%-90% e uma especificidade a rondar os 30%.¹² Múltiplas áreas de estenose alternadas por dilatações são sugestivas de uma vasculite primária do SNC, ao contrário de estenoses extensas num só vaso ou oclusões completas.^{13,14} A angio-RM, sendo um exame não invasivo, constitui outra opção diagnóstica com valores de sensibilidade e especificidade comparáveis aos da angiografia. Estudos recentes sugerem até que, nos casos em que a angio-RM documente alterações vasculares, a angiografia convencional não acrescentará valor diagnóstico significativo, pelo que pode ser dispensada.¹⁵ Contudo, ambas as técnicas podem revelar-se normais em casos em que a inflamação envolva vasos com diâmetro <500 µm.¹⁶ Nestes casos, a realização de biópsia cerebral deverá ser ponderada.

Perante a ausência de um exame que nos permita fazer o diagnóstico de forma segura, a biópsia cerebral assume assim um papel crucial no estabelecimento do diagnóstico definitivo. Apesar de existir uma natural hesitação na sua realização, por ser um procedimento invasivo e pela sua baixa sensibilidade (50% a 70%), cada vez mais autores defendem a sua realização.²

Em primeiro lugar, cada vez mais estudos têm comprovado a sua relativa segurança, estando descritas taxas de mortalidade <1% e morbidade de aproximadamente 3,5%.¹⁷ Por outro lado, e atendendo à natureza grave desta patologia, o seu diagnóstico permitirá um tratamento adequado, por vezes *life-saving*. Há inclusive dados recentes que indicam que os riscos decorrentes

de algumas terapêuticas imunossupressoras são superiores aos da biópsia em si.^{18,19}

Em 2020, Rice e Scolding propuseram uma atualização dos critérios de diagnóstico para vasculite primária do SNC.² Para um diagnóstico definitivo, estes autores propõem 1) Uma apresentação clínica sugestiva de vasculite do SNC com exclusão de diagnósticos alternativos e de síndromes vasculíticas sistémicas; 2) Histologia compatível com vasculite SNC, incluindo lesão da parede do vaso. Para um diagnóstico possível, o ponto 2) é substituído por dados analíticos ou imagiológicos que suportem o diagnóstico (elevação das proteínas e/ou células no LCR, presença de bandas oligoclonais no LCR, e/ou RMN com imagem sugestiva, com angiografia a excluir outros diagnósticos), na ausência de estudo histológico.

Neste caso pode-se assumir um diagnóstico definitivo, tendo em conta a clínica, os aspetos imagiológicos clássicos, o estudo histológico demonstrando um processo vasculítico e a exclusão de envolvimento sistémico ou de outras entidades.

O tratamento e recomendações da vasculite primária do SNC pouco se alteraram nas últimas décadas, sendo baseadas quase inteiramente em estudos de vasculites sistémicas. A corticoterapia (prednisolona oral 1 mg/kg/dia ou metilprednisolona endovenosa 1000 mg/dia durante 3-5 dias) ou ciclofosfamida oral (dose diária de 2 mg/kg/dia ou mensal 750 mg/m²) permanecem como terapêuticas de escolha na fase de indução.²⁰ A eficácia da sua associação revelou ser semelhante à corticoterapia isolada.²¹ Após um período de 10-12 semanas de terapêutica de indução durante a qual se pretende obter a remissão dos sintomas, passa-se para a designada terapêutica de manutenção. Como exemplos destacam-se a azatioprina, o metotrexato ou micofenolato de mofetil. A sua escolha deve ter em conta vários aspetos, nomeadamente as comorbilidades do doente e efeitos secundários.^{22,23} Mais recentemente tem sido descrita a potencial eficácia do rituximab.²⁴

Não existem dados suficientes na literatura acerca da duração ideal do tratamento. A decisão de reduzir a terapêutica deverá depender do grau de estabilização da doença.²²

Este é um caso ilustrativo da dificuldade diagnóstica inerente a esta patologia. Pela pouca especificidade dos achados clínicos, analíticos e imagiológicos, cabe ao clínico considerar todos os diagnósticos diferenciais. De salientar também a importância da realização de biópsia,

dado o seu papel preponderante na confirmação diagnóstica. Isto permitirá não só uma intervenção precoce, como também um melhor conhecimento dos mecanismos imunológicos e eventualmente novas estratégias terapêuticas para o futuro. ■

Responsabilidades Éticas

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

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

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

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

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

Ethical Disclosures

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

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

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

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

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

References / Referências

- Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol*. 2007;62:442-51. doi: 10.1002/ana.21226.
- Rice CM, Scolding NJ. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*. 2020 Apr;20(2):109-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002002.
- Harbitz F. Unknown forms of arteritis, with special reference to their relation to syphilitic arteritis and periarteritis nodosa. *Am J Med Sci*. 1922; 163: 250-71.
- Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*. 1959;9:599-609.
- Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine*. 1988;67:20-39.
- Scolding NJ, Wilson H, Hohlfeld R, Polman C, Leite I, Gilhus N; EFNS Cerebral Vasculitis Task Force. The recognition, diagnosis and management of cerebral vasculitis: a European survey. *Eur J Neurol*. 2002;9:343-7. doi: 10.1046/j.1468-1331.2002.00422.x.
- Joseph FG, Scolding N.J. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol*. 2002;2:80-93.
- Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *The Lancet*. 2012; 380:767-77.
- Bhattacharyya S, Berkowitz AL. Primary angiitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. *Pract Neurol*. 2016;16:195-200.
- Berlit P, Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol*. 2014; 175: 419-24.
- Peter B. Review: diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2010; 3: 29-42.
- Chen SH, Sur S, Sedighim S, Kassi A, Yavagal D, Peterson EC, et al. Utility of diagnostic cerebral angiography in the management of suspected central nervous system vasculitis. *J Clin Neurosci*. 2019;64:98-100. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.058.
- Berlit P. Primary angiitis of the CNS—an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 10-1.
- Zuccoli G, Pipitone N, Haldipur A, Brown RD Jr, Hunder G, Salvarani C. Imaging findings in primary central nervous system vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:S104-9.
- Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol*. 2004;14:1005-12.
- Zuber M. Isolated angiitis of the central nervous system. In: Caplan LR, Bogousslavsky J, editors. *Uncommon Causes of Stroke*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p.1-8.
- Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer*. 1998;82:1749-55.
- Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 1998;57:30-8. doi: 10.1097/00005072-199801000-00005.
- McVerry F, McCluskey G, McCarron P, Muir KW, McCarron MO. Diagnostic test results in primary CNS vasculitis: A systematic review of published cases. *Neurol Clin Pract*. 2017;7:256-65. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000359.
- Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L. CNS vasculitis: an approach to differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20:37.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, Huston J 3rd, Giannini C, Miller DV, et al. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1637-45. doi: 10.1002/art.39068.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J 3rd, et al. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine*. 2015;94:e738. doi: 10.1097/MD.0000000000000738.
- de Boysson H, Parienti JJ, Arquizan C, Boulouis G, Gailard N, Régent A, et al. Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatology*. 2017;56:1684-93. doi: 10.1093/rheumatology/kex047.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Muratore F, Christianson TJ, Galli E, Pipitone N, et al. Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019;18:399-405. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.002.

Instruções aos Autores e Políticas Editoriais

Instruções aos Autores

Língua

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

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

Copyright

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

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

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

Auto-Arquivo

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

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

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

Privacidade e Consentimento Informado

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

Permissões

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

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

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

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

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

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

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (*ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto.

Resultados de ensaios clínicos

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

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

Registo de ensaios clínicos

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

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

Disponibilização dos dados

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

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

Sugerem-se formulações para a referida declaração:

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

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

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

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

Submissão dos Trabalhos

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

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

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

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

Submissão do Manuscrito

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

Contacto

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

Preparação do Manuscrito

Uso de programa de processamento de texto

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

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

Tipologia dos Artigos

A SINAPSE aceita artigos das seguintes tipologias:

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

d) Estudos de Caso/Casos Clínicos;

e) Imagens em Neurologia;

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

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

h) Perspectivas;

i) *Guidelines*;

Na secção de submissão:

I. Título

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

II. Autores e afiliações

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

III. Financiamento

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

IV. Autor Correspondente

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

V. Resumo e Keywords

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

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

VI. Resumo Estruturado

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

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

Prémios e Apresentações prévias

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

Texto

Artigos Originais

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

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

Seguir as *guidelines* EQUATOR

Article structure

Introduction

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

Material and methods

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

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

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

Conclusion

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

Artigos de Revisão Narrativa

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

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

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

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

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

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

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

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

Caso Clínico

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

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

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

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

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

Editoriais

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

Cartas ao Editor

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

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

Imagens em Neurologia

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

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

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

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

Perspectiva

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

Guidelines

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

Referências**1. Citação no texto**

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

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

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

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

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

II. Formato

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

III. Estilo de referência

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

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

Exemplos:

Referência de artigo:

1.

- Com menos de 6 autores

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

- Com mais de 6 autores

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

Referência de livro:

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

Referência de capítulo de livro:

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

Referências Web:

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

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

Notas de Rodapé

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

Agradecimentos (facultativo)

Tem como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

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

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos

decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg), e a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos e Dispositivos Médicos

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

Nomes de Genes, Símbolos e Números de Acesso

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

Tabelas e Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

As ilustrações coloridas são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

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

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

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

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

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

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

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

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

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

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

Ficheiros Multimédia

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

Anexos/ Apêndices

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

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

Estilo

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

Última revisão 11 Junho 2019

Políticas Editoriais

Objetivo e Âmbito

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

A SINAPSE é órgão oficial das seguintes organizações científicas:

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

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

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

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

Liberdade Editorial

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

Visão Geral

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

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

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

Orientação para Apresentação de Estudos

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

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

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

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

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

Os critérios de aceitação para todos os trabalhos são a qualidade e originalidade da investigação e seu significado para os leitores da SINAPSE. 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 redação do manuscrito, revisão de versões e revisão crítica do conteúdo; aprovação da versão final;
- 4) Concordam que são responsáveis pela exatidão 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 eletrónica).

Provas Tipográficas

As provas tipográficas serão enviadas aos autores, contendo a indicação do prazo de revisão em função das necessidades de publicação da SINAPSE. A revisão deve ser aprovada pelo autor correspondente. Os autores dispõem de 48 horas para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções tipográficas e/ou ortográficas de pequenos erros.

O não respeito pelo prazo proposto desobriga a SINAPSE de aceitar

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

Erratas

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

Retratações

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

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

Patrocínios

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

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

Última revisão: Junho 2019

Órgão oficial de:

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

Versão electrónica: www.sinapse.pt

Âmbito e Objetivos / Normas de Publicação

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

Indexada nas bases bibliográficas:

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